



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03-46595

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-46595

21 EXPEDIENTE N°

64 TÍTULO DERIVADOS DE LA TETRALONA COMO AGENTES ANTICORROSIVOS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL 007C 239/06 AGIK 21/167

71 SOLICITANTE F. NOTARIUS-LA ROCHA AS

DOMICILIO PAZ, SUZA

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLORIDA

S.P.10 784
Código 231

22 BOGOTÁ, D C 03 JUN 2008

PETITORIO

Indus
SUPEI

03 046595 00



REGISTRARÍA Y COMERCIO
Indicación: 63046595 00000000 Folios: 60 dicción
Fecha: 2002-06-04 16:16:33
ITRACE: 011 PLI-PRIMEI 000 FINE 0001 011 PRIMEI
Dependencia: 2000 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

C.E. ☐

NIT ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: GEORGES, Guy; GROSSMANN, Adelbert; SATTELKAU, Tim; SCHAEFER, Wolfgang y TIBES, Ulrich.

Dirección: Hoehlmuehlerstr. 1, 82392 Habach; Helmgartenstrasse 1, 82438 Egfling; Renzstrasse 1, 68161 Mannheim; Tannhäusering 190, 68199 Mannheim; Am Sandberg 102, 60599 Frankfurt.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/14311

Fecha: 06-12-2001

Publicación Internacional No. WO 02/46144 A1

Fecha: 13-06-2002

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE LA TETRALONA COMO AGENTES ANTITUMORALES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 259/06 A61K 31/165

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

07-12-00

(31) Número de Solicitud

00126820.0

⑨

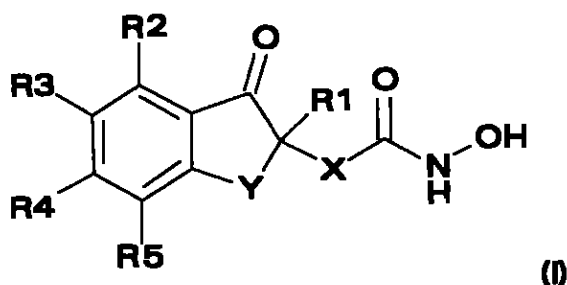
Comprobante de Pago No. 02-86,517 y 03-34,132 Fecha: Diciembre 24, 2002 y Mayo 16, 2003

10

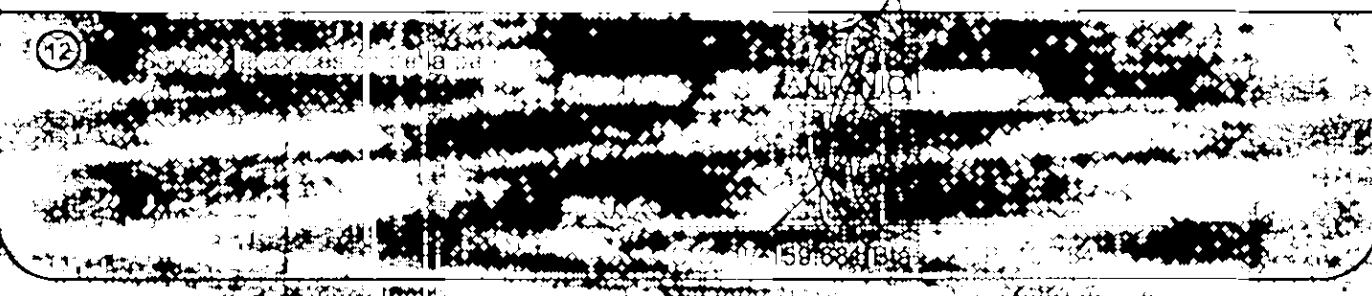
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12



RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,517
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
RADICACION : 50005-01-01-00000000
FECHA UNIDAD CAJA-UN-UN 20021224
FOLIOS: 60.
TRAMITE : 011 PLI-PRUEBA S/P FASE NÚM. 011 PRESENTACIÓN
DEPENDENCIA: EN LA DIVISIÓN DE MARCA Y DISEÑOS

a rcio

MONEDA CONSIGNACION MONEDA

SUPERINTENDENCIA

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

MONEDA CONCEPTO MONEDA

CANT. HISTÓRICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
RADICACION : 00000350 00000000 Folios: 00
Fecha emi: 2003-06-16 16:18:24
Tramite : VIA PLT-PRIME 179 FASE NULA 411 PLEBISCITO
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS LEYES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 34,132
FECHA : MAYO 16 DE 2003

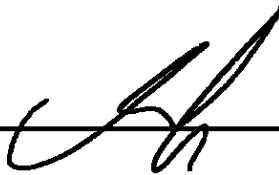
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12125158	16/05/2003	2,830,000.00
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12125159	16/05/2003	2,400.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	999 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR	22,000.00
	TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

5

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial. escritos simultáneamente en inglés y en español.

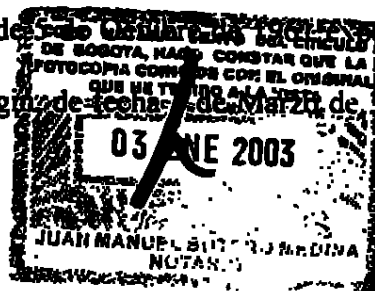
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 1961, otorgada en Alemán. en relación con la firma del señor Beat Burgin de fecha 28 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual quedará copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Judicial
Resol. No. 0177 del 57 Ministerio de Justicia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLORED A y/o JOSE LLORED A CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czekay y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Bürgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

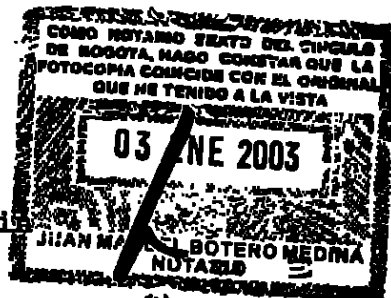
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)
 6. el 7 de marzo 2001
 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea
 8. bajo el No 2.129/ 3.585
 9. Sello
 10. Firma
- Cancillería de Estado Fdo.: firma ilegible
de la ciudad de Basel (Basilea) Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

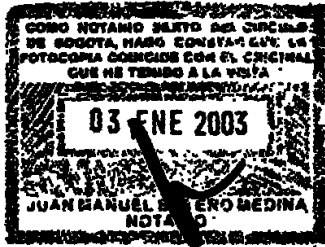


RECEIVED
MAR 12 2003
CANCILLERIA DE ESTADO
BOGOTA

RECEIVED
MAR 12 2003
CANCILLERIA DE ESTADO
BOGOTA

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 504 Minjunta

[Handwritten signature]



EN SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 APR 25 17:08

OFICINA DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

421808

COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Los abajo firmados.

F.Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned,

F.Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieran en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czokay
Assistant Manager

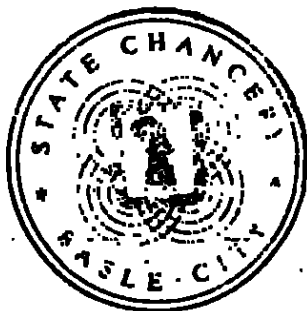
Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

[Handwritten signature]



hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to present motions and to request other payments or actions by law or to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings are passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

United States of America
State of (ss)
County of

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

United States of America
State of (ss)
County of

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Ciudad de Basilea (ss)
Condado de

Switzerland
State of (ss)
County of

Hoy 2 de Marzo de 2001, comparecieron
Dr. H. F. Czekay y a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que

On this day of March , 2001 ,
personally Dr. H. F. Czekay and Dr. W. Spoden
came before me,

Person Asistentes de Gerencia
de F.Hoffmann-La
Roche AG la compañía nombrada en
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Suiza
Basilea, Suiza, domiciliada en la ciudad de
Basilea, Condado de
Estado de Suiza, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Manager and Holder of they are Assistant
Production of F.Hoffmann-La
Roche AG, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland
County of , State of
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de .
Basilea, Suiza, fecha Jun. 15/89 ,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la suscrita juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos y veraces.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City of Basle, under date of
15th day of June 1989 , and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.



Not. Pub. Nr. 50/2001

H. F. Czekay



UIC C/Wpke

3

11

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Lic. in

B. BEIGER

3. in seiner Eigenschaft als CH. B.

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (des) Basel

Besätigt

-7. März

5. in Basel (Basle)

6. am

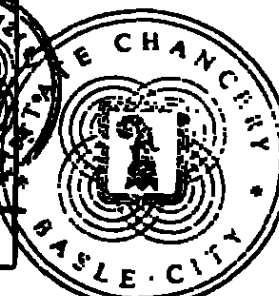
7. durch die Staat.kanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 272513

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

M. F. F.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Proyectos de Digitalización y CRM

9

Expediente No		03046595	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
bservaciones: <i>ok final</i>			

Folio 9 Extracto de Publicación -

Folio 10 Tarjeta autor

Folio 11 Tarjeta tematica

202060

12
10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/14311

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07C259/06 A61K31/165

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07C

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 98 55449 A (QUEENSLAND INST MED RES ; FAIRLIE DAVID (AU); PARSONS PETER G (AU);) Diciembre 10, 1998 (1998-12-10) citado en la solicitud reivindicaciones 22, 23	1-10
A	US 5 369 108 A (BRESLOW RONALD ET AL) Noviembre 29, 1994 (1994-11-29) citado en la solicitud columna 11, línea 3 - línea 9; reivindicaciones	1-10

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Febrero 14 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

26/02/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Seufert, G

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/14311

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9855449	A	10-12-1998	AU	7751698	A	21-12-1998
				WO	9855449	A1	10-12-1998
				EP	0988280	A1	29-03-2000
US	5369108	A	29-11-1994	AT	183185	T	15-08-1999
				AU	668696	B2	16-05-1996
				AU	2870392	A	03-05-1993
				AU	708115	B2	29-07-1999
				AU	6206396	A	17-10-1996
				CA	2120619	A1	15-04-1993
				DE	69229800	D1	16-09-1999
				DE	69229800	T2	27-04-2000
				EP	0642509	A1	15-03-1995
				ES	2134815	T3	16-10-1999
				FI	941537	A	31-05-1994
				HU	67421	A2	28-04-1995
				JP	7502494	T	16-03-1995
				KR	263264	B1	01-08-2000
				KR	258680	B1	15-05-2000
				NO	941166	A	30-05-1994
				RU	2128643	C1	10-04-1999
				WO	9307148	A1	15-04-1993
				US	5932616	A	03-08-1999
				US	5700811	A	23-12-1997
				US	6087367	A	11-07-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/14311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C259/06 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 55449 A (QUEENSLAND INST MED RES ;FAIRLIE DAVID (AU); PARSONS PETER G (AU);) 10 December 1998 (1998-12-10) cited in the application claims 22,23	1-10
A	US 5 369 108 A (BRESLOW RONALD ET AL) 29 November 1994 (1994-11-29) cited in the application column 11, line 3 - line 9; claims	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 February 2002

Date of mailing of the international search report

26/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1601 Patentstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 346-3018

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/14311

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9855449	A	10-12-1998	AU 7751698 A 21-12-1998
		WO 9855449 A1 10-12-1998	
		EP 0988280 A1 29-03-2000	
US 5369108	A	29-11-1994	AT 183185 T 15-08-1999
		AU 668696 B2 16-05-1996	
		AU 2870392 A 03-05-1993	
		AU 708115 B2 29-07-1999	
		AU 6206396 A 17-10-1996	
		CA 2120619 A1 15-04-1993	
		DE 69229800 D1 16-09-1999	
		DE 69229800 T2 27-04-2000	
		EP 0642509 A1 15-03-1995	
		ES 2134815 T3 16-10-1999	
		FI 941537 A 31-05-1994	
		HU 67421 A2 28-04-1995	
		JP 7502494 T 16-03-1995	
		KR 263264 B1 01-08-2000	
		KR 258680 B1 15-05-2000	
		NO 941166 A 30-05-1994	
		RU 2128643 C1 10-04-1999	
		WO 9307148 A1 15-04-1993	
		US 5932616 A 03-08-1999	
		US 5700811 A 23-12-1997	
		US 6087367 A 11-07-2000	

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Junio 13 de 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/46144 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07C 259/06.
A61K 31/165

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/14311

(22) Fecha de Registro Internacional: Diciembre 6 de 2001
(06.12.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

00126820.0 Diciembre 7 de 2000 (07.12.2000) EP

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: GEORGES, Guy; Hochmuhlerstr. 1, 82392
Habach (DE). GROSSMANN, Adelbert; Heimgartenstrasse 1, 82436
Eglfing (DE). SATTELKAU, Tim; Ranzstrasse 1, 68161 Mannheim
(DE). SCHAEFER, Wolfgang; Tannhauserring 190, 68199 Mannheim
(DE). TIBETS, Ulrich; Am Sandberg 102, 60599 Frankfurt (DE).

(74) Agente: SCHREINER, Siegfried; Roche Diagnostics GmbH,
Patent Department (TR-B), P.O. Box 11 52, 82372 Panzberg (DE).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE LA TETRALONA COMO AGENTES ANTITUMORALES"

(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en donde R1, R2, R3, R4, R5, X y Y tienen los significados definidos abajo, procesos de elaboración de estos compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de este tipo que tiene actividad inhibidora de la HDAC. R1 se selecciona de hidrógeno, alquilo(1-4C), COOH, COOalquilo(1-4C), R2, R3, R4, R5 son independientemente seleccionados de hidrógeno, un átomo de halógeno, un alquilo(1-4C)-, trifluorometil-, hidroxil-, alcoxi(1-4C)-, arilo-, arilalquilo-, nitró-, amino-, alquilamino(1-4C)-, di[alquilo(1-4C)]-amino, piperidino, morfolino, pirrolidino, alcanolamino(1-4C)-, o un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, o R2 y R3 juntos o R3 y R4 juntos o R4 y R5 juntos, respectivamente, pueden formar un anillo alquilandiox(1-3C), o R2 y R3 juntos o R3 y R4 juntos o R4 y R5 juntos, respectivamente, pueden formar una cadena alquileno(3-5C). Y es CH₂-CH₂. X es una cadena de alquilenos de 4 a 10 átomos de carbono que puede ser saturada o insaturada con uno o dos enlaces dobles o uno o dos enlaces triples o un enlace doble y un triple enlace, y que puede ser ramificado o no ramificado o interrumpido por un anillo de cicloalquilo(3-7C).

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 June 2002 (13.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/46144 A1

- (51) International Patent Classification: C07C 259/06, A61K 31/165
- (21) International Application Number: PCT/EP01/14311
- (22) International Filing Date: 6 December 2001 (06.12.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 00126820.0 7 December 2000 (07.12.2000) EP
- (71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors: GEORGES, Guy; Hochmuthstr. 1, 82392 Habach (DE). GROSSMANN, Adelbert; Holmgartenstrasse 1, 82436 Egling (DE). SATTELKAU, Tim; Renzstrasse 1, 68161 Mannheim (DE). SCHAEFER, Wolfgang; Tannhäusering 190, 68199 Mannheim (DE). TIBES, Ulrich; Am Sandberg 102, 60599 Frankfurt (DE).
- (74) Agent: SCHREINER, Siegfried; Roche Diagnostics GmbH, Patent Department (TR-E), P.O. Box 11 52, 82372 Penzberg (DE).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/46144 A1

(54) Title: TETRALONE DERIVATIVES AS ANTITUMOR AGENTS

(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein R1, R2, R3, R4, R5, X and Y have the meanings defined below, process of manufacturing these compounds and pharmaceuticals containing such a compound have HDAC inhibitor activity. R1 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, COOH, COO(1-4C)alkyl, R2, R3, R4, R5 are independently selected from hydrogen, a halogen atom, an (1-4C)alkyl-, trifluoromethyl-, hydroxy-, (1-4C)alkoxy-, aryloxy-, arylalkyloxy-, nitro-, amino-, (1-4C)alkylamino-, di(1-4C)alkylamino-, piperidino, morpholino, pyrrolidino, (1-4C)alkanoylamino-, or an aryl group, or a heteroaryl group, or R2 and R3 together or R3 and R4 together or R4 and R5 together, respectively, can form an (1-3C)alkylenedioxy ring, or R2 and R3 together or R3 and R4 together or R4 and R5 together, respectively, can form an (3-5C)alkylene chain. Y is CH2-CH2-. X is an alkylene-chain of 4 to 10 carbon atoms which can be saturated or unsaturated with one or two double bonds or one or two triple bonds or a one double and one triple bond, and which can be branched or unbranched or interrupted by a (3-7C) cycloalkylring.

18
16

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20802	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/14311	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/12/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/12/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C259/06		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 28/06/2002	Fecha de terminación de este reporte 16/10/2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado JONES M H Teléfono (+49-89) 2399 2828

29
17

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 01/14311

I. Base del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial.

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en al menos una de las reivindicaciones, parece no cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) del PCT, esto es, no parece ser novedosa y/o involucrar un nivel inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las correspondientes referencias a la reivindicación).

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 20802	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 14311	International filing date (day/month/year) 06/12/2001	Priority date (day/month/year) 07/12/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C259/06		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 28/06/2002	Date of completion of this report 16/10/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer JONES M H Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/EP 01/ 14311

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

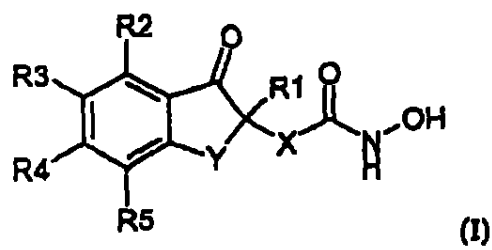
V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

DERIVADOS DE LA TETRALONA COMO AGENTES ANTITUMORALES

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los compuestos de la siguiente fórmula:



en la cual R1, R2, R3, R4, R5, X e Y, tienen los significados mencionados en la memoria descriptiva, proceso para la manufactura de estos compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de este tipo, presentan una actividad inhibidora de la HDAC, y son útiles en el tratamiento del cáncer.

DERIVADOS DE LA TETRALONA COMO AGENTES ANTITUMORALES

La presente invención se refiere a las hidroxiamidas de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-alcanoico, o a las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Dichos compuestos han demostrado tener una actividad contra la proliferación de las células tal como una actividad anti-cáncer, por lo que son útiles en los métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere también a procesos para la manufactura de dichas hidroxiamidas de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-alcanoico, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su utilización en la manufactura de medicamentos útiles en la producción de un efecto contra la proliferación de las células en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Antecedentes de la invención

La regulación transcripcional es un acontecimiento importante en la diferenciación y proliferación de las células y en su apoptosis. La activación transcripcional de un conjunto de genes determina el destino de las células y por esta razón la transcripción es estrechamente regulada por una variedad de factores. Uno de sus mecanismos reguladores que intervienen en el proceso consiste en una alteración de la estructura terciaria del ADN, lo cual afecta la transcripción mediante la modulación de la accesibilidad de los factores de la transcripción a sus segmentos ADN objetivos. La integridad nucleosomal es regulada por el status de acetilación de las histonas de núcleo. En un sitio hipoacetilado, los nucleosomas están apretadamente compactados por lo que no son permisivos para la transcripción. Por otra parte, los nucleosomas son relajados por la acetilación de las histonas de núcleo, siendo el resultado la permisividad para la transcripción. El status de acetilación de las histonas es gobernado por el equilibrio de las actividades de la histona acetil transferasa

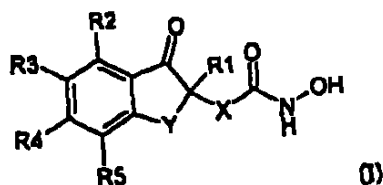
(HAT) y de la histona deacetilasa (HDAC). Recientemente se ha descubierto que los inhibidores de la HDAC detienen el desarrollo y la apoptosis en diversos tipos de células cancerosas, lo cual abarca el cáncer de colon, el linfoma de las células T, y las células eritroleucémicas. Dado que la apoptosis es un factor crucial para la progresión del cáncer, los inhibidores de la HDAC son reactivos prometedores para la terapia del cáncer como inhibidores efectivos de la apoptosis.

En el estado actual del arte se describen varias clases estructurales de inhibidores de la HDAC, y las mismas han sido objeto de una revisión por Marks, P.M. et al., J. Natl. Cancer Inst. 15 (2000) 1210 – 1216. Los compuestos de ácido hidroxámico que tienen una actividad inhibidora sobre la HDAC también han sido descritos en el documento WO 98/55449 y en la Patente Estadounidense No. 5,369,108.

Ahora bien, se ha descubierto que las hidroxiamidas de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-alcanoico poseen actividades anti-proliferación de las células que surgen de su actividad inhibidora sobre la HDAC. La actividad inhibidora sobre la HDAC, de varias hidroxiamidas de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-alcanoico descritas en la presente solicitud, es superior a la del SAHA (ácido suberoflanilida hidroxámico, que ha demostrado presentar una actividad inhibidora sobre la HDAC).

Descripción de la Invención:

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de la Fórmula (I) y a su utilización como agentes antitumorales:



en la cual:

R1 es seleccionado de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, COO (1- 4C) alquilo;

R2, R3, R4, R5, independientemente entre si, son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ariloxi, arilalquilo, nitro, amino, (1- 4C) alquilamino, di[(1- 4C)alquil]-amino, piperidino, morfolino, pirrolidino, (1- 4C) alcanollamino, o un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, o, R2 y R3 conjuntamente o R3 y R4 conjuntamente o R4 y R5 conjuntamente, respectivamente, pueden formar un anillo(1-3C) alquilendioxo, o R2 y R3 conjuntamente o R3 y R4 conjuntamente o R4 y R5 conjuntamente, respectivamente, pueden formar una cadena (3-5C) alquilenos;

Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

X es una cadena alquilenos de 4 a 10 átomos de carbono que puede estar saturada o no saturada con uno o dos enlaces dobles o uno o dos enlaces triples o un enlace doble y un enlace triple, y que puede estar ramificada o sin ramificar o interrumpida por un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

Los enantiómeros de los compuestos de la Fórmula (I), sus diastereoisómeros, racematos y mezclas de los mismos, también se hallan incluidos en la presente invención, como también las sales de los compuestos de la Fórmula (I) con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

También debe entenderse que determinados derivados de la Fórmula I pueden existir tanto en forma de solvato como no solvato, tal como por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas estas formas solvatadas que posean una actividad anticáncer.

Los compuestos preferidos de la Fórmula (I) son aquellos en los cuales R2 y R5 son hidrógeno. Los compuestos particularmente preferidos de la Fórmula (I)

son aquellos en los cuales tres de los cuatro radicales R2, R3, R4 y R5, son hidrógeno.

Un valor adecuado para un sustituyente cuando se trata de un átomo de halógeno es por ejemplo: fluor, cloro, bromo e iodo; cuando es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso butilo, sec- butilo; cuando es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono es por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi o butoxi; cuando es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono se trata por ejemplo de metilamino, etilamino, o isopropilamino; cuando se trata de di[(1-4C)alquil] amino es por ejemplo dimetilamino, N-etil-N-metilamino, dietilamino, N -metil-N- propilamino ó dipropilamino; cuando se trata de (1- 4C)alcanollamino se trata por ejemplo de formilamido, acetamido, propionamido ó butiramido; cuando se trata de (1- 3C) alquilendioxi es por ejemplo metilendioxi, etilendioxi ó propilendioxi.

Un grupo arilo es un sistema anillo carbocíclico conjugado, fenilo, naftilo, preferiblemente fenilo, que puede estar sin sustituir o estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre si de entre el grupo consistente un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxil, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, arilalquiloxi, ariloxi, (1-3C) alquilendioxi, nitro, amino, (1-4C) alquilamino, di[(1-4C) alquil] amino, o un grupo (1-4C) alcanollamino, como anteriormente definido.

Un grupo heteroarilo es un sistema anillo conjugado de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos independientemente entre si seleccionados de entre el grupo consistente en nitrógeno, oxígeno, y azufre, por ejemplo piridinilo, tiofenilo, furilo o pirrolilo, o un sistema anillo bicíclico anulado tal como indolilo, quinolilo ó isoquinolilo, que puede estar sin sustituir o estar sustituido por 1, 2, ó 3 sustituyentes independientemente entre si seleccionados de entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de

25

carbono, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, arilalquilo, arilo, (1 - 3C) alquilo, nitro, amino, (1-4 C)alquilamino, di((1-4 C)alquil)amino, o un grupo (1-4 C) alcanoil amino, como anteriormente definido.

Un valor preferido para el radical arilalquilo, es el bencilo.

Un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, preferido, es ciclopropilo o ciclobutilo cuando el anillo está ligado a la cadena en una conexión 1,1'.

Los valores preferidos para la cadena X son $-(CH_2)_n-$ y $-CH=CH-(CH_2)_n-$, siendo n un número entero de 3 a 7, mas preferiblemente de 4 a 6. Otros valores preferidos son $-(CH_2)_{n-1}-CH(CH_3)-$, $-(CH_2)_{n-1}-C(CH_3)_2-$ ó $-(CH_2)_{n-1}-C(CH_2-CH_2)-$, siendo n un número entero de 3 a 7, mas preferiblemente de 4 a 6.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva desde el punto de vista farmacéutico, de uno o más compuestos de la Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en lo que precede en asociación con un diluyente, excipiente o vehículo, farmacéuticamente aceptables. La composición puede estar en una forma adecuada para su administración oral, tal como por ejemplo una tableta o cápsula, para la inyección parenteral (que incluye la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) en forma de una solución, suspensión, o emulsión, estériles, para la administración topical en forma de un ungüento o crema o para la administración rectal en forma de supositorio. Por lo general, las composiciones recién mencionadas pueden ser preparadas de manera de utilizar los excipientes convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden compuestos de la Fórmula I, sus diastereómeros, racematos y mezclas o sales de los mismos, pueden ser manufacturados de una manera conocida en el arte, por ejemplo mediante mezclado, encapsulado, disolución,

granulación, emulsificación, entrapado, tabletas recubiertas, o procesos de liofilización. Estas preparaciones farmacéuticas pueden ser formuladas junto con vehículos terapéuticamente inertes, orgánicas u inorgánicas. La lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, el talco, ácido estérico o sus sales, pueden ser utilizados como vehículos de este tipo para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda abarcan los aceites vegetales, ceras, grasas, materiales semi sólidos o líquidos. En función de la naturaleza de la sustancia activa, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda por lo general no se requieren vehículos. Los vehículos adecuados para manufactura de soluciones y jarabes abarcan el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invert y la glucosa. Los vehículos adecuados para las inyecciones abarcan el agua, los alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, fosfolípidos y surfactantes. Los vehículos adecuados para supositorios abarcan los aceites endurecidos, las ceras, las grasas y los polioles semi-líquidos.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener agentes conservadores, agentes de solubilización, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes de emulsificación, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para hacer variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidante. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente útiles, que incluyen ingredientes activos adicionales que no son los de la fórmula I.

La hidroxiamida de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-alcanoico será normalmente administrada a un animal de sangre caliente con una dosis unitaria en el intervalo de 5 a 5 mil miligramos por m² de área superficial del animal, es decir de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, y esto normalmente provee una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como una tableta o cápsula normalmente contendrá por ejemplo de 1 a

250 miligramos de ingrediente activo. Es preferible utilizar una dosis diaria en el encargado de 1 a 100 mg /kg. Sin embargo, las dosis diaria variarán necesariamente en función del hospedante tratado, la vía particular de la administración, y la severidad de la enfermedad que se está tratando. Por lo tanto, las dosis óptima puede ser determinada por el médico practicante quien está tratando cualquier paciente en particular.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se prevé un derivado de la hidroxiamida de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-alcanoico, de la Fórmula I, tal como se define lo que precede, para ser utilizado en un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia. Hemos descubierto recientemente que los compuestos de la presente invención poseen propiedades anti-proliferación de las células, que se deben a su actividad inhibidora sobre la histona deacetilasa. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en un método para el tratamiento de la proliferación de las células malignas. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente invención serán útiles en el tratamiento del cáncer mediante la provisión de un efecto anti-proliferante, en particular en el tratamiento de los cánceres de pecho, pulmones, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, páncreas y ovarios. Además se espera que un derivado de la presente invención poseerá una actividad contra un intervalo de leucemias, linfoides malignos y tumores sólidos, tales como los carcinomas y sarcomas en tejidos tales como hígado, riñones, próstata y páncreas.

Por lo tanto, de acuerdo con la invención se provee la utilización de un derivado de hidroxiamidas de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-alcanoico, de la Fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en la presente, en la manufactura de un medicamento

destinado a ser utilizado en la producción de un efecto anti-proliferación de las células en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se provee un método para producir un efecto anti-proliferación de las células en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite un tratamiento de este tipo, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de derivado de hidroxiamida de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-alcanoico como anteriormente definido.

El tratamiento contra la proliferación de las células, definido en que precede, puede ser aplicado como terapia única, o puede implicar, además del derivado hidroxiamida de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-alcanoico de la invención, una o mas sustancias antitumorales, por ejemplo las seleccionadas de entre el grupo consistente en los inhibidores mitóticos, por ejemplo la vinblastina; los agentes alquilantes, por ejemplo el cis-platin, carboplatin y la ciclofosfamida; los inhibidores de ensamble de los microtúbulos, tales como el paclitaxel u otros taxanos; los antimetabolitos, por ejemplo el 5-fluoruracilo, la capecitabine, la cytosine arabinoside y la hidroxiurea, o, por ejemplo, la intercalación de antibióticos, por ejemplo la adriamicina y la bleomicina; los inmunoestimulantes, por ejemplo el trastuzumab; un inhibidor de la síntesis del ADN, por ejemplo la gemcitabine; las enzimas, por ejemplo la asparaginase; los inhibidores de la topoisomerasa, por ejemplo el etoposide; los modificadores de respuesta biológica, por ejemplo el interferon; y las anti-hormonas por ejemplo los antioestrógenos tales como el tamoxifen o por ejemplo los antiandrógenos tales como la (4'-cloro-3-(4-fluorfenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluormetil) propionilamida, u otros agentes y principios terapéuticos que han sido descritos en por ejemplo Cancer: Principles & Practice of Oncology, Vincent DeVita, Jr., Samuel Hellmann, Steven A. Rosenberg; 5a Edición, Lippincott-

Raven Publishers (1997). Dicho tratamiento conjunto puede ser efectuado mediante dosificación simultánea, secuencial o separado, de los componentes individuales del tratamiento. De acuerdo con este aspectos de la invención, se provee un producto farmacéutico que comprende un derivado hidroxiamida de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-alcanoico de la Fórmula I como anteriormente definido y una sustancia antitumoral como anteriormente definido para el tratamiento conjunto del cáncer.

Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I abarcan sales con bases fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden ser entre otros, sales alcalinas, alcalino-térreas, de amonio y de alquil amonio, por ejemplo sales de sodio, potasio, calcio, tetrametilamonio.

La separación de los compuestos racémicos puede ser efectuada mediante cromatografía en escala analítica, semi-preparativa o preparativa, mediante la utilización de fases estacionarios ópticamente activas adecuadas con eluyentes adecuados. Las fases estacionarias ópticamente activas, adecuadas, incluyen, pero no se limitan a, la sílice (por ejemplo el ChiraSper ®, Merck; Chirapalpac k ® OT/OP, Baker), los ésteres de celulosa o los carbamatos (por ejemplo el Chiracel ®, OB/OY, Baker) u otros (por ejemplo, el Crownpack ®, Daicel ® ó Chiracel ® OJ-R, Baker). También pueden utilizarse otros métodos para la separación de enantiómeros, tales como la formación de compuestos diastereómeros de los compuestos de la Fórmula I junto con otros compuestos ópticamente activos, por ejemplo el ácido alcanforsulfónico o la brucina, y la separación de estos compuestos diastereómeros, seguido por la liberación a partir del agente ópticamente activo. Los compuestos enantioméricamente enriquecidos o puros de la Fórmula I también pueden ser obtenidos mediante la utilización de materiales de partida ópticamente activos.

Preparación de los compuestos de la Invención

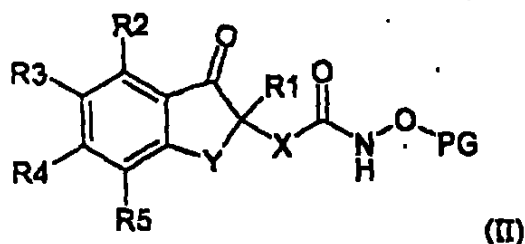
Los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser preparados mediante métodos bien conocidos tales como los que han sido descritos en la literatura técnica del caso (por ejemplo, en los manuales de consulta standard dados como Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag", Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York) y en las referencias mencionadas en los ejemplos y en especial bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas por dichas reacciones. Es también posible recurrir a variantes que no son mencionados aquí en detalle. Los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser preparados mediante cualquiera de los procesos conocidos que sean aplicables a la preparación de los compuestos químicamente relacionados. Por otra parte, un compuesto de la fórmula (I) puede ser convertido en otro compuesto de la fórmula (I), mediante métodos conocidos.

Dichos procesos, cuando son utilizados para preparar un derivado hidroxiamida de ácido (1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-Il)-alcanoico, de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, son provistos a título de otro aspecto de la invención, y han sido ilustrados mediante los siguientes ejemplos representativos en los cuales, a menos que se diga otra cosa, X, Y, R1, R2, R3, R4, R5 y n tienen cualquiera de los significados definidos en lo que precede. Los materiales de partida necesarios pueden ser obtenidos mediante los procedimientos estándar de la química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida ha sido descrita dentro de los ejemplos acompañantes, que no son limitativos. Los materiales de partida necesarios a título alternativo, puede ser obtenidos mediante procedimientos análogos a los ilustrados que se hallan dentro de la pericia habitual de un especialista en química orgánica.

33

31

(A).- un método preferido para la preparación de los compuestos de la fórmula I es la desprotección de los compuestos de la fórmula II:



en la cual PG es un grupo protector adecuado y en la cual R1, R2, R3, R4, R5, X e Y, tienen los significados anteriormente dados.

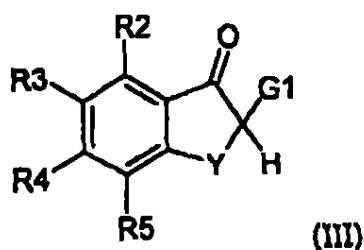
Los compuestos de la fórmula (II) son novedosos y se hallan incluidos dentro de la presente invención.

Los grupos protectores PG adecuados son por ejemplo los grupos bencilo, p-metoxibencilo, ter butiloxycarbonilo, tritilo, o sililo tal como el grupo trimetilsililo o dimetil ter. butilsililo. Las condiciones de reacción para la desprotección dependen del tipo del grupo protector. Cuando el grupo protector es un grupo bencilo o p-metoxibencilo, la reacción llevada a cabo es una hidrogenólisis en un solvente inerte dado como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, en la presencia de un catalizador - metal noble tal como paladio o platino sobre un vehículo adecuado tal como carbón, sulfato de bario, o carbonato de bario, a temperatura ambiente y presión ambiente. Cuando el grupo protector es un grupo ter-butiloxycarbonilo, o un grupo tritilo, la reacción es llevada a cabo en la presencia de ácidos a una temperatura de entre - 20°C y 60°C, preferentemente entre 0°C y temperatura ambiente. El ácido puede ser una solución de ácido clorhídrico en un solvente inerte tal como éter dietílico o dioxano, o ácido trifluoracético en diclorometano. Cuando el grupo protector es un grupo sililo tal como un grupo trimetilsililo o dimetil ter butilsililo, es preferible que la reacción sea reservada a cabo en la presencia de una fuente de fluoruro tal como fluoruro de sodio o fluoruro de tetrabutyl amonio en un solvente inerte tal como diclorometano.

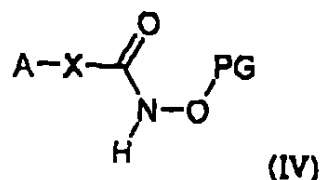
Los compuestos de la fórmula (II) en la cual R1 es COOH pueden ser preparados a partir de compuestos de la fórmula (II) en la cual R1 es COO (1- 4) alquilo por hidrólisis de la parte éster. Las reacciones llevadas a cabo para lograr esta transformación depende del tipo de grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando el grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es un grupo metilo o etilo, la reacción es llevada a cabo en la presencia de una base, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, en un solvente o diluyente inerte, por ejemplo en metanol o etanol o tetrahidrofurano. Cuando el grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono es el grupo ter. butilo, la reacción es llevada a cabo en la presencia de un ácido, por ejemplo una solución de ácido clorhídrico en un solvente inerte tal como éter dietílico o dioxano, o ácido trifluoracético en diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (II) en la cual R1 es H, pueda ser preparados a partir de compuestos de la fórmula (II) en la cual R1 es COOH, mediante decarboxilación térmica. Esto puede ser llevado a cabo calentando en un solvente inerte durante de 1 a 48 horas, preferentemente de cinco a nueve horas a una temperatura de entre 60 y 200 grados centígrados, recientemente entre 80 y 120 grados centígrados.

Los compuestos de la fórmula (II) en la cual R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o COO (1-4 C)alquilo, pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



en la cual R2, R3, R4, R5 y X, tienen los significados anteriormente dados, y G1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó COO (1-4 C)alquilo, con un compuesto de la fórmula (IV):

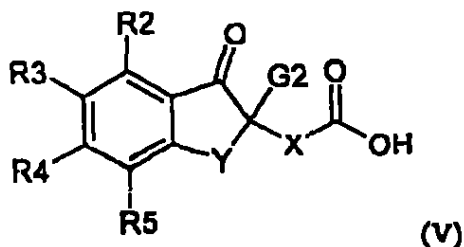


en la cual A es un grupo desplazable, PG tiene el significado anteriormente dado, y X tiene el significado anteriormente dado, en la ausencia o presencia de una base adecuada.

Un grupo desplazable A adecuado, es por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo sulfonyloxi, por ejemplo un átomo de cloro, bromo, o un grupo metanosulfonyloxi o toluén p-sulfonyloxi. Una base adecuada es por ejemplo una base amina orgánica tal como por ejemplo piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metil morfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o por ejemplo un carbonato o hidróxido alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

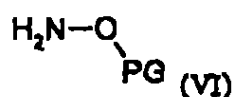
Es conveniente que la reacción sea llevada a cabo en la presencia de un solvente o diluyente inerte por ejemplo un alcohol o un éster tal como el metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un solvente halogenado tal como el cloruro del metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como el tetrahydrofurano o el 1,4-dioxano, un solvente aromático tal como el tolueno, o un solvente aprótico dipolar tal como la N,N'-dimetil formamida, la N,N'-dimetilacetamida, la N-etilpirrolidín-2-ona o el dimetil sulfóxido. Es conveniente que la reacción sea llevada a cabo a una temperatura en el entibado de por ejemplo 10 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 50 a 150°C.

Los compuestos de la fórmula (II) en la cual R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó COO (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), también pueden ser obtenidos haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (V):



en la cual R2, R3, R4, R5, X e Y, tienen los significados anteriormente dados, y G2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó COO (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono):

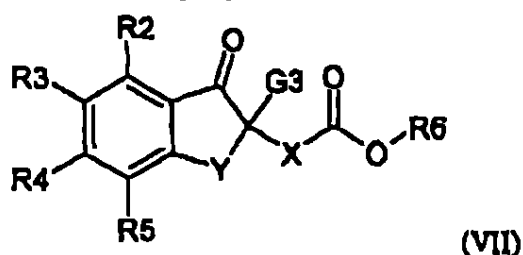
con un compuesto de la Fórmula (VI):



en la cual PG es un grupo protector adecuado como anteriormente descrito. La reacción implica típicamente un procedimiento de dos pasos en un solo pote. En el primer paso, el carboxilato de la Fórmula (V) se activa. Esta reacción es llevada a cabo en un solvente o diluyente inertes, por ejemplo, el diclorometano, dioxano, o tetrahidrofurano, en la presencia de un agente de activación. Un derivado reactivo adecuado de un ácido es, por ejemplo un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de acilo formado haciendo reaccionar el ácido con un cloruro ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido con un cloroformato tal como el cloroformato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol tal como el pentafluorfenol; un éster activo formado haciendo reaccionar el ácido con un N-hidroxi benzotriazol; un azida de ácido, por ejemplo una azida formada haciendo reaccionar el ácido con una azida tal como la azida de difenilfosforilo; un cianuro ácido, por ejemplo un cianuro

formado por la reacción de un ácido con un cianuro tal como el cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido con una carbodiimida tal como el dicitclohexil carbodimida; o el producto de la reacción del ácido con cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo. La reacción es llevada a cabo entre -30°C y 60°C , siendo conveniente que sea llevada a cabo a una temperatura igual o inferior a 0°C . En el segundo paso, la hidroxilamina es adicionada a la solución, a la temperatura utilizada para la activación, y la temperatura es lentamente ajustada a temperatura ambiente. Estos métodos son bien conocidos por las personas con pericia en el arte. En principio, son también aplicables todos los métodos para la síntesis de las amidas tal como se utilizan en la química de los péptidos, descritos en por ejemplo "Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)" Vol XV/1 y XV/2.

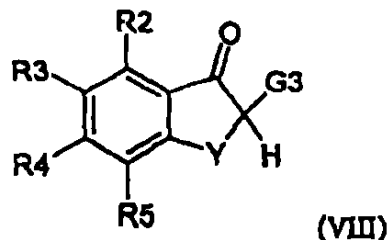
Los compuestos de la Fórmula (V) son preparados a partir de compuestos de la Fórmula (VII):



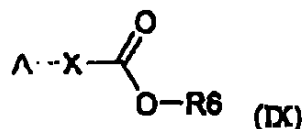
en la cual X, Y, R2, R3, R4 y R5, tienen los significados anteriormente dados, y G3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R6 es un grupo alquilo, por ejemplo un grupo metilo, etilo, ter butilo o bencilo, por hidrólisis. Las condiciones bajo las cuales la hidrólisis es llevada a cabo dependen de la naturaleza del grupo R6. Cuando R6 es un grupo metilo o etilo, la reacción es llevada a cabo en la presencia de una base, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de potasio, en un solvente o diluyente inerte, por ejemplo en metanol o etanol. Cuando R6 es un grupo ter butilo, la reacción es llevada a cabo en la presencia de un ácido, por ejemplo una solución de ácido

clorhídrico en un solvente inerte tal como éter dietílico o dioxano, o ácido trifluoracético en diclorometano. Cuando R6 es un grupo bencilo, la reacción es llevada a cabo por hidrogenólisis en la presencia de un catalizador metal noble tal como paladio o platino, sobre un vehículo adecuado, tal como carbón.

Los compuestos de la Fórmula (VII) son preparados a partir de compuestos de la Fórmula (VIII):



en la cual R2, R3, R4, R5, Y y G3 tienen los significados anteriormente definidos, por reacción de los compuestos de la Fórmula (IX):



en la cual A, X y R6 tienen los significados anteriormente mencionados, en la ausencia o presencia de una base adecuada. Una base adecuada es por ejemplo una base amina orgánica tal como por ejemplo la piridina, 2,6-lutidina, collidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metil morfolina o diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno, o por ejemplo un carbonato o hidróxido alcalino o alcalino-térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o por ejemplo hidruro de sodio.

Es conveniente que la reacción sea llevada a cabo en la presencia de un solvente o diluyente inerte por ejemplo un alcohol o un éster tal como el metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un solvente halogenado tal como el cloruro del metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como el

tetrahidrofurano o el 1,4-dioxano, un solvente aromático tal como el tolueno, o un solvente aprótico dipolar tal como la N,N'-dimetil formamida, la N,N'-dimetilacetamida, la N-etilpirrolidin-2-ona o el dimetil sulfóxido. Es conveniente que la reacción sea llevada a cabo a una temperatura en el entibado de por ejemplo 10 a 250°C, preferiblemente en el intervalo de 50 a 150°C.

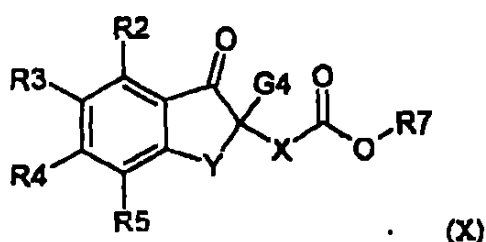
La preparación de los compuestos de la Fórmula (VII) a partir de los compuestos de la Fórmula (VIII) también ha sido descrita por Ugi, I., et al., Liebigs Anillo. Chem. 641 (1961) 63 – 70.

(B).- Otro método preferido para la preparación de los compuestos de la Fórmula I, es la reacción de un compuesto de la Fórmula (V) con hidroxilamina.

La reacción implica típicamente un procedimiento de dos pasos en un solo pote. En el primer paso, el carboxilato de la Fórmula (V) se activa. Esta reacción es llevada a cabo en un solvente o diluyente inertes, por ejemplo, el diclorometano, dioxano, o tetrahidrofurano, en la presencia de un agente de activación. Un derivado reactivo adecuado de un ácido es, por ejemplo un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro de acilo formado haciendo reaccionar el ácido con un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido con un cloroformato tal como el cloroformato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido con un fenol tal como el pentafluorfenol; un éster activo formado haciendo reaccionar el ácido con un N-hidroxi benzotriazol; un azida de ácido, por ejemplo una azida formada haciendo reaccionar el ácido con una azida tal como la azida de difenilfosforilo; un cianuro ácido, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido con un cianuro tal como el cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido con una carbodiimida tal como el dicitclohexil carbodimida; o el producto de la reacción del ácido con cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo. La reacción es llevada a

cabo entre -30°C y 60°C , siendo conveniente que sea llevada a cabo a una temperatura igual o inferior a 0°C . En el segundo paso, la hidroxilamina es adicionada a la solución, a la temperatura utilizada para la activación, y la temperatura es lentamente ajustada a la temperatura ambiente. Estos métodos son bien conocidos por las personas con pericia en el arte. En principio, son también aplicables todos los métodos para la síntesis de las amidas tal como se utilizan en la química de los péptidos, descritos en por ejemplo "Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)" Vol XV/1 y XV/2.

(C).- Un tercer método preferido para la producción de los compuestos de la Fórmula (I), es el que implica hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (X):



en la cual X, Y, R2, R3, R4 y R5, tienen los significados anteriormente mencionados, y G4 es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o COO t.-butoxi y R7 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo o etilo, con hidroxilamina en la presencia de una base adecuada. La reacción es llevada a cabo en un solvente o diluyente inertes tales como metanol o etanol a temperaturas de entre 0°C y 100°C , preferiblemente a o cerca de temperatura ambiente, y bajo un pH de aproximadamente 10 a 12. Una base adecuada es por ejemplo un alcoholato, por ejemplo metilato de sodio. Los compuestos de la Fórmula (X) son preparados de manera análoga a la descrita para los compuestos de la Fórmula (VII).

A continuación se describe la invención mediante los siguientes ejemplos, no limitativos, en los cuales, a menos que se diga otra cosa:

(i).- las evaporaciones fueron llevadas a cabo por evaporación giratoria al vacío, y se llevaron a cabo procedimientos de terminación después de la remoción de los residuos sólidos tales como agente de secado, por filtración;

(ii).- las operaciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente, es decir en el intervalo de 18 a 25 °C y bajo una presión de un gas inerte tal como el nitrógeno;

(iii).- fue efectuada la cromatografía de columna (mediante el procedimiento de evaporación instantánea) y la cromatografía líquida a alta presión (HPLC) sobre sílice Merck Kieselgel o sílice de fase inversa Merck Lichoprep ® RP-18, provista por E. Merck, Darmstadt, Alemania;

(iv).- los rendimientos se dan a título ilustrativo solamente, y no representan necesariamente el máximo obtenible;

(v).- los puntos de fusión fueron determinados mediante un aparato de punto de fusión Büchi 510.

(vi).- las estructuras de los productos finales de la fórmula I fueron confirmados mediante técnicas de resonancia nuclear (por lo general, de protones) y (NMR) y espectrales de masa;

(vii).- por lo general, los compuestos intermedios no fueron caracterizados por completo, y la pobreza fue evaluada mediante cromatografía de capa delgada (TLC);

(viii) se utilizaron las siguientes abreviaturas:

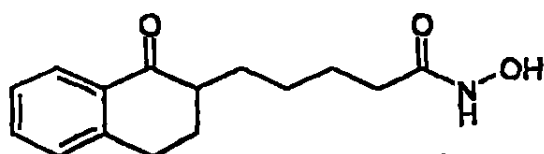
DMF	N,N-dimetilformamida;
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
MeOH	metanol
HCl	ácido clorhídrico
NaH	hidruro de sodio

42
40

CH ₂ Cl ₂	diclorometano
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
Sat.	saturado
Sol.	soluble
Rt	temperatura ambiente

Ejemplo 1

Hidroxiamida de ácido 5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)-pentanoico (1d).

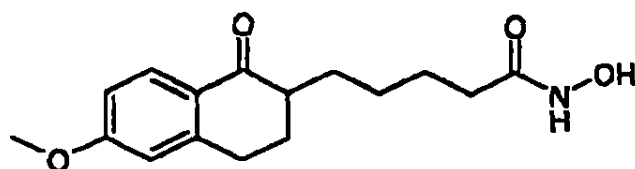


A una solución de 5,0 g /22,9 mmol) de éster etílico de ácido 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-carboxílico (1 a), (Pradeep, K, and Saranavan, K., Tetrahedron 54 (1998) 2161- 2168) y 5,7 g de etil-5-bromo-pentanoato (27,7 mmol) en 10 mL de etanol a reflujo se adiciona una solución, recién preparada, de 0,53 g de sodio en 15 mL de etanol. Después de 10 horas a reflujo se adiciona suficiente agua para que el material precipitado se disuelva. El solvente es evaporado, el residuo es disuelto en una solución de 3,85 g de KOH en 7 mL de MeOH y 5 mL de H₂O y sometida a reflujo durante otras 10 horas. Después de enfriada la solución, la misma es vertida en 25 mL de HCl 4N helada y sometida a extracción con CH₂Cl₂. La evaporación del solvente permite obtener un residuo de ácido 5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)-pentanoico (1b) que es disuelto en 100 mL de MeOH. Se adicionan unas pocas gotas de ácido sulfúrico, y la solución es sometida a reflujo durante la noche. Después de la adición de algo de un a solución de bicarbonato de sodio, el solvente es evaporado y el residuo es sometido a cromatografía de columna con lo cual se obtiene 1,9 g de metil-(5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)-pentanoato) (1c). A una solución de 1,6 g (23 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 40 mL de MeOH son adicionados 15 mL

de una solución de 0,8 g (35 mmol) de sodio en 30 mL de MeOH. A esto se adiciona una solución de 3,0 g (11,5 mmol) de metil-(5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-pentanoato) (1c) en 20 mL de MeOH, seguido por los 15 mL restantes de una solución de metilato de sodio. Después de agitación durante 6 horas a temperatura ambiente, el solvente es evaporado, acidificado con HCl 2N y sometido a extracción con CH₂Cl₂. Después de evaporación el residuo es purificado mediante cromatografía de columna con lo cual se obtiene 2,2 g del compuesto del título en forma de un aceite, MS (APCI) 260,1 (M-1).

Ejemplo 2

Hidroxiamida de ácido 5-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-pentanoico (2d).



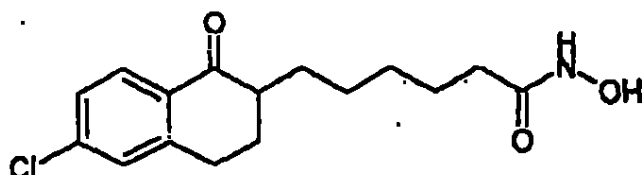
Se prepara el ácido 5-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-pentanoico (2 b) a partir de éster etílico de ácido 6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico (2a), (Basu, B. et al., Synth. Commun., 11, 10, 1981, 803 – 810) de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. 6,6 g (24,3 mmol) de 1 b son disueltos en 140 mL de CH₂Cl₂. A esta solución se adicionan consecutivamente 3,3 mL de trietilamina, 6,9 g de cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil) fosforilo, 3,0 g de O-bencilhidroxilamina y otros 10,2 mL de trietilamina. Después de agitación durante la noche la solución es lavada con HCl 2N, y sometida a evaporación. Al ser tratada con éter dietílico, se obtienen 8,5 g de benciloxi-amida de ácido 5-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-pentanoico (2 c) en forma de cristales claros. La hidrogenación de 0,5 g de 2c en metanol con Pd/BaCO₃/Pb como catalizador permite obtener después de

evaporación y tratamiento con éter dietílico, 0,3 g del compuesto del título, punto de fusión 118 – 120 ° C.

Los enantiómeros de 2 d fueron preparados mediante HPLC semi-preparativa, para lo cual se utilizó un Chiracel OJ-R y agua/metanol como fase móvil. La pureza fue determinada por HPLC analítica (columna Chiracel OJ-R [15 cm, 4,6 mm, tamaño de las partículas 5 µm] utilizándose agua 35 / metanol 65 v/v con un caudal de 0,6 ml/min, inyección de muestras de 5 µl). El tiempo de retención y el %ee de cada uno de los enantiómeros era de 17,53 min (91%ee) y de 21.96 min (84%ee), respectivamente.

Ejemplo 3

Hidroxiamida de ácido 6-(6-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-hexanoico (3c).

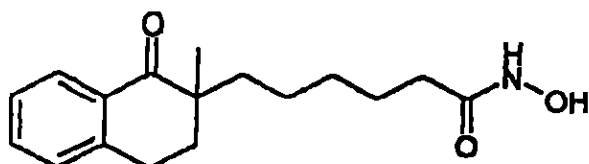


Se prepara el ácido 6-(6-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-hexanoico (3 b) a partir de éster etílico de ácido 6-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico (3a), (WO 98/54350) de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, utilizándose etil-6-bromo-hexanoato en lugar de etil-6-hexanoato. A 1,6 g en 20 mL de CH₂Cl₂ se adicionan 3,7 mL de trietilamina y 1,5 g 9 g de cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo. Después de someter a agitación durante 30 min, se adiciona 1,7 g de O-triethylhidroxilamina y se continua con la agitación durante la noche. La solución es extraída con HCl y evaporada, con lo cual se obtuvo 2,9 g de un aceite. El mismo es redissuelto en 20 mL de CH₂Cl₂ y 10 mL de ácido trifluoracético y sometida a agitación durante 4 horas. Después de lavar con agua y evaporación del solvente, el producto bruto es expuesto a

cámara de columna con lo cual se obtiene 60 mg del compuesto del título en la forma de un aceite, MS (APCI): 308.1 (M-1).

Ejemplo 4

Hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)-hexanoico (4c).



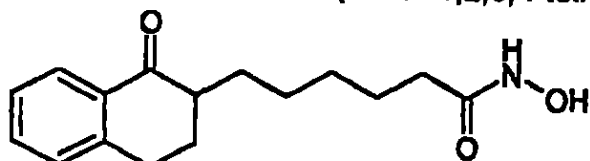
A una suspensión de 0,7 g de hidruro de sodio en 40 mL de tetrahidrofurano seco son adicionados 4,0 g de 2-metil-1-tetralon en 20 mL de THF. Después de agitación durante 30 min, se adicionan 5,5 g de etil-6-bromohexanoato en 10 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla es sometida a reflujo durante 6 horas. Después de evaporación del solvente, el residuo es disuelto en una solución de 4,16 g de bromuro de potasio en 50 mL de MeOH y 20 mL de H₂O, y calentada a reflujo durante la noche. Después de evaporación del MeOH, la fase acuosa es extraída con acetato de etilo, acidificada con HCl 2N, y extraída nuevamente con acetato de etilo. Este segundo extracto es evaporado, con lo cual se obtiene 4,2 g de ácido 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)-hexanoico bruto (4 a). De una manera similar a la descrita para la conversión de 3 b en 3 c en el Ejemplo 3, 4 a es convertido en el compuesto del título, 4c. 4c es un aceite MS (APCI): 288,1 (M - 1).

Los enantiómeros de 4 c fueron preparados mediante HPLC semipreparativa, para lo cual se utilizó un Chiracel OJ-R y agua/metanol como fase móvil. La pureza fue determinada por HPLC analítica (columna Chiracel OJ-R [15 cm, 4.6 mm, tamaño de las partículas 5 µm] utilizándose agua 40 / metanol 60 v/v con un caudal de 0,6 ml/min, inyección de muestras de 10 µl). El tiempo de

retención y el %ee de cada uno de los enantiómeros era de 16,75 min (100%ee) y de 20,25 min (87%ee), respectivamente.

Ejemplo 5

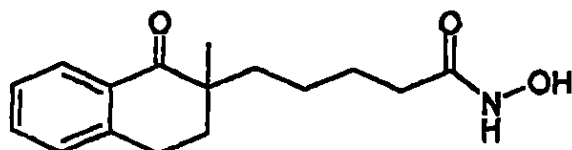
Hidroxiamida de ácido 6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-ii)-hexanoico (5c).



Se prepara la hidroxiamida de ácido 6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-3-ii) hexanoico (5a) a partir de éster etílico de ácido 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-carboxílico (1 a) de una manera análoga a la descrita para la conversión de 3 a en 3c en el Ejemplo 3. El rendimiento en el último paso es del 10%. MS (APCI): 274,1 (M - 1).

Ejemplo 6

Hidroxiamida de ácido 5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-ii)-pentanoico (6b).



A una suspensión de 0,86 g de hidruro de sodio en 40 mL de tetrahidrofurano seco son adicionados 5,0 g de 2-metil-1-tetralon en 20 mL de THF. Después de agitación durante 30 min, se adicionan 7,5 g de etil-5-bromopentanoato en 20 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla es sometida a reflujo durante 6 horas. La mezcla enfriada es vertida en agua y extraída con acetato de etilo. El extracto es sometido a evaporación, con lo cual se obtiene etil-5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-ii) pentanoato (6a) que es purificada mediante cromatografía de columna, con lo cual se obtiene 3,6 g de 6a puro. 6a es convertido en 6b de una manera similar a la descrita para la conversión de 1c en

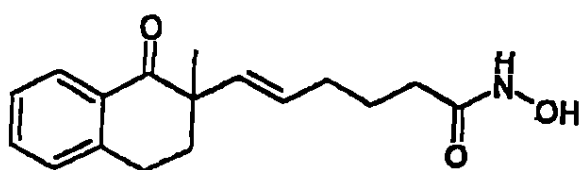
42
45

1d en el ejemplo 1. 6 b fue obtenido en forma de un aceite, MS (APCI): 274,1 (M – 1).

Los enantiómeros de 6 b fueron preparados mediante HPLC semi-preparativa, para lo cual se utilizó un Chiracel OJ-R y agua/metanol como fase móvil. La pureza fue determinada por HPLC analítica (columna Chiracel OJ-R [15 cm, 4,6 mm, tamaño de las partículas 5 µm] utilizándose agua 40 / metanol 60 v/v con un caudal de 0,6 ml/min, inyección de muestras de 10 µl). El tiempo de retención y el %ee de cada uno de los enantiómeros era de 11,48 min (100%ee) y de 13,86 min (87%ee), respectivamente.

Ejemplo 7:

Hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-2-il)-hex-5-enolco (7c)

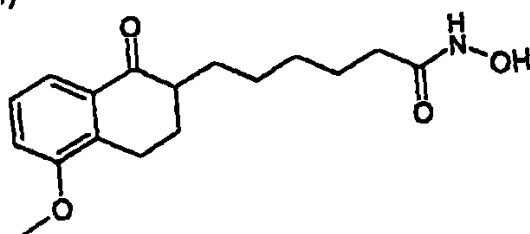


A 1,55 mL de diisopropilamina en 40 THF es adicionada una solución de 4,36 mL de n-butil litio (2,5 M) en hexano a – 78°C. Al cabo de 10 min, se adiciona 1,63 g de 2-metil-1-tetralona en tetrahidrofurano, y la solución es sometida a agitación durante 50 min. Seguidamente, se adiciona gota a gota 1,60 g de éster metílico de ácido 6-oxo-hexanoico en 5 mL de tetrahidrofurano, y se continúa con la agitación durante 15 min. Después de esto, el baño de enfriamiento es retirado y se deja que la mezcla llegue a la temperatura ambiente. Se agrega cloruro de amonio, y se extrae con acetato de etilo. Después de evaporación, el residuo es purificado mediante cromatografía de columna con lo cual se obtiene 0,8 g de metil éster de ácido 6-hidroxi-6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-hexanoico (7 a). 2,5 g de este alcohol 8a son disueltos en 50 mL de diclorometano y se adiciona 20 mL de diclorometano. Después de enfriamiento a 0°C, se agrega gota a gota 2,86 g de anhídrido de ácido metano sulfónico. Después de

completada la adición, se retira el baño de enfriamiento y se continua con la agitación durante la noche. La solución es lavada con HCl 2N y agua, separada, secada y evaporada. El producto bruto y 1,6 g de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undecen-7-eno (DBU) son disueltos en 60 mL de tolueno y calentados a reflujo durante 24 horas. La mezcla es vertida sobre HCl 2N y extraída con diclorometano. Después de evaporación y cromatografía de columna se obtiene 0,6 g de éster metílico de ácido 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-hex-5-enoico (7 b)). El 7b es convertido en 7c de manera análoga a la descrita para la conversión de 1c en 1 d en el Ejemplo 1. Se obtuvo 7c en forma de un aceite, MS (APCI): 286,1 (M - 1).

Ejemplo 8:

Hidroxiamida de ácido 5-(5-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-hexanoico (8f)



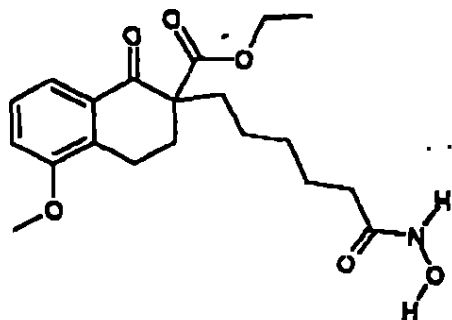
El etil éster de ácido 5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico (2,34 g; 8a) (Genet. J.P., et al., Tetrahedron Lett., 35 (1994) 4559-4562), es tratado con etil-6-bromohexanoato de una manera análoga a la descrita para la conversión de 3a del Ejemplo 3. Esto tiene como resultado una mezcla de ácidos 6-(5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) hexanoico (8b) y de etil éster de ácido 2-(5-carboxi-pentil)-5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico (8 c) en una relación de aproximadamente 1:1. Esta mezcla de ácidos es tratada con O-bencilhidroxilamina de una manera similar a la descrita para la conversión de 2b en 2c en el Ejemplo 2. El producto bruto es sometido a cromatografía de columna, con lo cual se obtiene una mezcla, separable, de etil

éster de ácido 2-(5-benciloxicarbamoil-pentil-5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4,5-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico) (8d) y benciloxi amida de ácido 6-(5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) hexanoico (8e). Esta mezcla es hidrogenada en metanol con Pd/C/BaSO₄ como catalizador.

El producto bruto resultante es purificado por LC/MS. La recolección de la fracción con una masa de 305 permite obtener el compuesto del título, MS (APCI): 306,1 (M + 1).

Ejemplo 9:

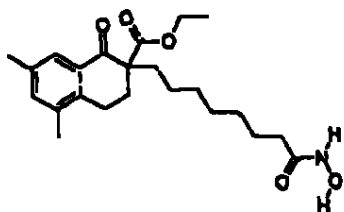
Etil éster de ácido 2-(5-hidroxycarbamoil-pentil)-5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico (9 a)



A partir de la misma separación de LC/MS que la descrita en el Ejemplo 8, se obtuvo una fracción con una masa de 377, con lo cual se obtuvo el compuesto del título, MS (APCI): 378,3 (M + 1).

Ejemplo 10:

Etil éster de ácido 2-(7-hidroxycarbamoil-heptil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-naftalén-2-carboxílico (10 d)



Fue preparada una cantidad de etil éster de ácido 5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico (10 a) fue preparada a partir de 5,7-dimetil-1-

tetralona, de la manera usual. A una solución de 3,5 g de 10a y 4,5 g de metil-8-bromo-octanoato en 30 mL de etanol a reflujo es adicionado una solución recién preparada de 0,35 g de sodio en 15 mL de etanol. Después de 15 horas a reflujo, el etanol es evaporado, y se adicionan diclorometano y agua. Después de separación y cromatografía de columna se obtienen 4,0 g de un aceite amarillo. Est residuo es disuelto en una solución de 690 mg de KOH en 10 mL de agua y 10 mL de MeOH y sometida a reflujo durante otras 13 horas. Después de enfriamiento, la solución es acidificada con HCl 2N y sometida a extracción con CH₂Cl₂. La evaporación del solvente permite obtener un residuo de etil éster de ácido 2-(7-carboxi-heptil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-carboxílico, bruto (10b), que es purificado mediante cromatografía de columna, con lo cual se obtiene 1,2 g de 10b. 630 mg del ácido 10b son disueltos en 10 mL de éter dietílico y se adicionan 0,3 mL de N-metilmorfolina y 0,33 mL de cloroformato de Isobutilo, seguido por 270 mg de O-bencilhidroxilamina. El tratamiento final usual permite obtener 600 mg (71%) de etil éster de ácido 2-(7-benciloxycarbamoil-heptil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-carboxílico (10 c). 10c es convertido en el compuesto del título de una manera similar a la descrita para la conversión de 2c en 2d en el Ejemplo 2. MS (APCI): 402,52 (M - 1).

Ejemplo 11:

De una manera similar a la descrita en los Ejemplos 1-10 y recurriendo a los métodos conocidos tales como los que se describen en la literatura técnica del caso (por ejemplo, en las obras de consulta standard tales como Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag", Stuttgart Reactions, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York), se preparan los siguientes compuestos:

- a).- hidroxiamida de ácido 5-(6,7-dimetoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)- pentanoico

51

49

- b).- hidroxiamida de ácido 6-(6-dimetilamino-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)- hexanoico
- c) hidroxiamida de ácido 6-(6,7-dimetoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)-hexanoico
- d).- hidroxiamida de ácido 5-(6,7-dimetoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)-pentanoico
- e).- hidroxiamida de ácido 6-(6-dimetilamino-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) -hexanoico
- f).- hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-6-pirrolidón-1-il-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il)-hexanoico
- g).- hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-6-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) hexanoico
- h).- hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-6-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) hexanoico
- i).- hidroxlamida de ácido 6-(6-bromo-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) hexanoico
- j).- hidroxiamida de ácido 5-(7-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) pentanoico
- k).- hidroxlamida de ácido 5-(5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) pentanoico
- l).- hidroxiamida de ácido 5-(5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) pentanoico
- m).- hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-6-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) hexanoico
- n).- hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-6-piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) hexanoico

o).- hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-6-piridin-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) hexanoico

p).- hidroxiamida de ácido 5-(7-dimetilamino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) pentanoico

q).- hidroxiamida de ácido 5-(7-amino-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) pentanoico

r).- hidroxiamida de ácido 6-(2,6-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) hexanoico

s) hidroxiamida de ácido 5-(2-etil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) pentanoico

t) hidroxiamida de ácido 6-(2,5,8-trimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) hexanoico

u).- hidroxiamida de ácido 5-(6,7-dimetoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) pentanoico

v)- éster metílico de ácido 2-(4-hidroxycarbamoil-butil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico

w).- éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi carbamoil-pentil)-6-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico

x).- ácido 2-(4-hidroxycarbamoil-butil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico

y).- hidroxiamida de ácido 5-(7-dimetilamino-2-mmm1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il)-2,2-dimetil-pentanoico

z).- hidroxiamida de ácido 2-metil-5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) pentanoico

aa).- hidroxiamida de ácido 1-(3-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) -propil)-ciclopropanocarboxílico

bb).- hidroxiamida de ácido 5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) pent-2-enoico

cc).- hidroxiamida de ácido 6-(7-cloro-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) hexanoico

dd).- etil éster de ácido 2-(5-hidroxycarbamoil-pentil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico.

Ejemplo 12:

Evaluación de las propiedades inhibitoras de los compuestos de la invención

Para medir las propiedades inhibitoras de los compuestos de la invención se estableció un ensayo de clasificación mediante un derivado amino cumarina de una lisina omega-acetilada como sustrato para la enzima. Este ensayo ha sido descrito en detalle por Hoffmann, K., et al., Nucleic Acid Research 27 (1999) 2057 – 2058. Mediante la utilización del protocolo allí descrito, se determinó el efecto inhibitor de los nuevos compuestos con una concentración de 10 nM. En la siguiente Tabla 1 se muestran los coeficientes de inhibición observados para los compuestos seleccionados.

Compuesto del título del Ejemplo No.	8	4	2	7	9	10
Efecto inhibitor a 10 nM, en %	72	71	64	60	57	55

En el mismo ensayo, el ácido suberanilo hidroxámico (SAHA) (anteriormente mencionado), mostró un efecto inhibitor del 42% a 10 nM.

Ejemplo 13

Formulación de Tabletas

Item	Ingredientes	Mg/tableta	
1	Compuesto 2d	25	100
2	Lactosa anhidra	73	35
3	Croscarmellosa sodio	6	8
4	Povidona K30	5	6

84
52

5	Estearato de magnesio	1	1
	Peso total	140	150

El Compuesto 2d ha sido descrito en el Ejemplo 2

Procedimiento de la Manufactura

- 1.- mezclar los ítems 1, 2 y 3, en una mezcladora adecuada, durante 15 minutos.
- 2.- granular la mezcla en forma de polvo, del Paso 1, con una solución de Povidone K30 al 20% (ítem 4).
- 3.- secar la granulación del Paso 2 a 50°C
- 4.- pasar la granulación del Paso 3 a través de un equipo de molienda adecuado.
- 5.- Agregar el ítem 5 al Paso 4 de la granulación molida, y mezclar durante 3 minutos.
- 6.- Comprimir la granulación del Paso 5, en una prensa adecuada.

Ejemplo 14

Formulación de C Ejemplo 13

Formulación de Cápsulas

Item	Ingredientes	mg/cápsula	
1	Compuesto 2d	50	100
2	Lactosa anhidra	123	148
3	Almidón de maíz	35	40
4	Talco	15	10
5	Estearato de magnesio	2	2
	Peso total del relleno	225	300

Procedimiento para la Manufactura:

- 1.- Mezclar los ítems 1, 2 y 3 en una mezcladora adecuada durante 15 min.
- 2.- Agregar los ítems 4 & 5 y mezclar durante 15 min.
- 3.- Llenar una cápsula adecuada con el material resultante de 2.

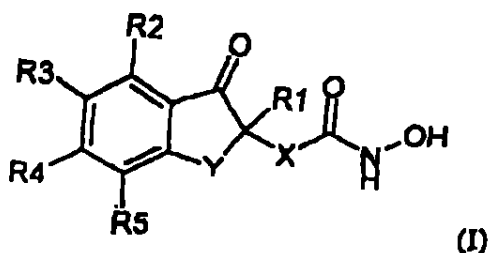
Lista de Referencias

- Basu et al., Synth. Commun., 11, 10, 1981, 803-810
- Genet, J.P. et al., Tetrahedron Lett. 35 (1994) 4559 – 4562
- Cancer: Principles & Practice of Oncology, Vincent T. DeVita, Jr., Samuel Hellmann, Steven A. Rosenberg; 5th Ed., Lippincott-Raven Publishers (1997)
- Hoffmann, K. et al., Nucleic Acid Research 27 (1999) 2057-2058
- Houben Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Vol. XV/1 and XV/2
- Houben Weyl, "Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag". Stuttgart
- Marks, P.M. et al., J. Natl. Cancer Inst 15 (2000) 1210 – 1216
- Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York
- Pradeep, K., and Saranavan, K., Tetrahedron 54 (1998), 2161-2168
- Ugi, I., et al., Liebigs Ann. Chem 641 (1961) 63-70
- Patente Estadounidense No. 5,369,108
- WO 98/54350
- WO 98/55449

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera cómo la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- Un compuesto de la Fórmula I;



en la cual:

R1 es seleccionado de entre el grupo consistente en, hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, COO (1- 4C) alquilo;

R2, R3, R4, R5, independientemente entre sí, son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluometilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, ariloxi, arilalquilo, nitrógeno, amino, (1- 4C) alquilamino, di[(1- 4C)alquil]-amino-, piperidino, morfolino, pirrolidino, (1- 4C) alcanollamino, o un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, o, R2 y R3 conjuntamente o R3 y R4 conjuntamente o R4 y R5 conjuntamente, respectivamente, pueden formar un anillo(1-3C) alquilendioxo, o R2 y R3 conjuntamente o R3 y R4 conjuntamente o R4 y R5 conjuntamente, respectivamente, pueden formar una cadena (3-5C) alquilenos;

Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

X es una cadena alquilenos de 4 a 10 átomos de carbono que puede estar saturada o no saturada con uno o dos enlaces dobles o uno o dos enlaces triples o un enlace doble y un enlace triple, y que puede estar ramificada o sin ramificar o interrumpida por un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

sus enantiómeros, diastereoisómeros y racematos, como también sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono ó COOH siendo R hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

3.- Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la cual R2, R3, R4 y R5, son independientemente entre hidrógeno o tres de ellos son hidrógeno ó R2 y R5 son hidrógeno.

4.- Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual X es $-(CH_2)_n-$ ó $-CH=CH-(CH_2)_n-$, siendo n un número entero de 3 a 7.

5.- Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual X es $-(CH_2)_{n-1}-(CH_3)-$, $-(CH_2)_{n-1}-C(CH_3)_2-$ ó $(CH_2)_{n-1}-C(C-CH_2-CH_2)-$, siendo n un número entero de 3 a 7.

6.- Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo consistente en:

hidroxiamida de ácido 5-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) pentanoico

hidroxiamida de ácido 5-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) pentanoico

hidroxiamida de ácido 6-(6-cloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) hexanoico

hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) hexanoico

hidroxiamida de ácido 6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) hexanoico

hidroxiamida de ácido 5-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) pentanoico

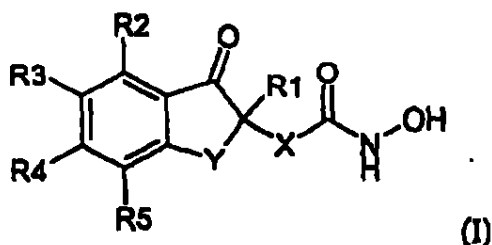
hidroxiamida de ácido 6-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naftalén-2-il) hex-5-enoico

hidroxiamida de ácido 5-(5-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-il) hexanoico

etil éster de ácido 2-(5-hidroxycarbamoil-pentil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico

etil éster de ácido 2-(7-hidroxycarbamoil-heptil)-5,7-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-2-carboxílico.

7.- Proceso para la manufactura de un compuesto de la Fórmula I:



en la cual:

R1 es seleccionado de entre el grupo consistente en, hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, COOH, COO (1- 4C) alquilo;

R2, R3, R4, R5, independientemente entre sí, son seleccionados de entre el grupo consistente en hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, nitro, amino, (1- 4C) alquilamino, di[(1- 4C)alquil]-amino-, piperidino, morfolino, pirrolidino, (1- 4C) alcanollamino, o un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, o, R2 y R3 conjuntamente o R3 y R4 conjuntamente o R4 y R5 conjuntamente, respectivamente, pueden formar un anillo(1-3C) alquilendioxi, o R2 y R3 conjuntamente o R3 y R4 conjuntamente o R4 y R5 conjuntamente, respectivamente, pueden formar una cadena (3-5C) alquileo;

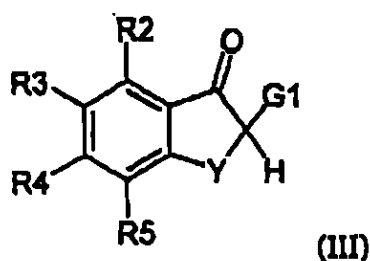
Y es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

X es una cadena alquileo de 4 a 10 átomos de carbono que puede estar saturada o no saturada con uno o dos enlaces dobles o uno o dos enlaces triples

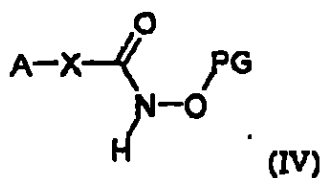
o un enlace doble y un enlace triple, y que puede estar ramificada o sin ramificar o interrumpida por un anillo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

sus enantiómeros, diastereoisómeros y racematos, como también sus sales con ácidos y bases farmacéuticamente aceptables,

para lo cual se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula III:



en la cual R1, R2, R3, R4, R5 e Y, tienen los significados anteriormente mencionados, con un compuesto de la Fórmula IV:



en la cual A es un grupo desplazable, PG es un grupo protector, y X tiene el significado anteriormente mencionado.

8.- Una composición farmacéutica que contiene a título de ingrediente activo un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, en forma de una mezcla con un vehículo, excipientes o diluyentes, farmacéuticamente aceptables.

9.- Utilización de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento que tiene una actividad como Inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC).

~~58~~
58

-38-

10.- Utilización de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, como inductor de la apoptosis o inhibidor de la proliferación de las células.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 22
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2 y 3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha: _____