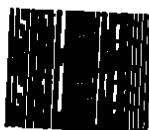


PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 108279 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03108279 00000000 Folios: 111
Fecha (AMB): 2002-12-10 16:47:39
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 Basel, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basel, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

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. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681

TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: LESER-REIFF, Ulrike; SATTELKAU, Tim; ZIMMERMANN, Gerd.

Dirección: Weidenweg 6, 82377 Penzberg; Renztrasse 1, 68161 Mannheim;
Rheinstrasse 9A, 76351 Linkenheim;

Nacionalidad o Domicilio: Alemania.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/06488

Fecha: 13-06-2002

Publicación Internacional No. WO 03/011851 A2

Fecha: 13-02-2003

⑥

Título (54)

"DERIVADOS AROMATICOS DE ACIDO DICARBOXILICO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 333/38 A61K31/00

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

15-06-2001

(31) Número de Solicitud

01114496.1

⑨

Comprobante de Pago No. 03 - 87.176

Fecha: Diciembre 1, 2003

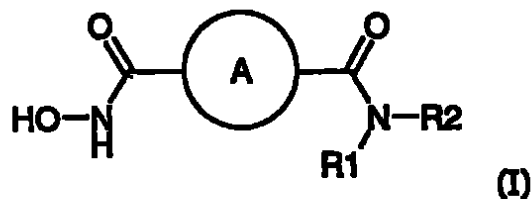
ANEXOS

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, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

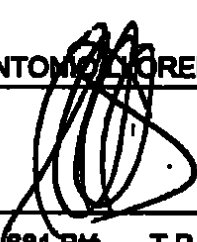
FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA: 

C.C. 17.159.681 Bt. T.P. 10.784

INDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion : 03100279 00000000
Fecha (AMB): 2003-12-10 16:47:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 87,176
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2003

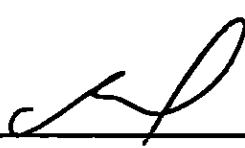
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19921161	01/12/2003	11,829,900.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

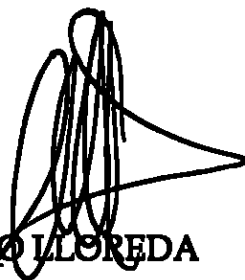
SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

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

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.

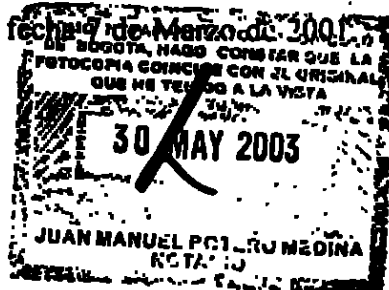
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

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 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



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

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Poirru Medina
ANGELA A. POIRRU MEDINA
 Traductor e Int. Notarial
 Resol. No. 0177 del 97 Minjusticia

5

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

El 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 LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA 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 2 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

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.

LUZ ARRIAGA DE HEREDIA
TRADUCCION Y INTERPRETACION

Luz Arriaga de Heredia
Reproducción No 504 Manzanillo

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

421808
Quirapal

COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 29 17:08

RECEIVED
SECRETARÍA DE GOBIERNO

NOTARIO ERATO DEL CIRCULO
NOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME TENISO A LA VISTA
30 MAY 2003
JUAN ANSELMO F. NO MEDINA
NOTARIO

Los abajo firmados:
F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad
organizada y existente de conformidad
con las leyes de Suiza,
de 4070 Basel, Suiza

The undersigned:
F. Hoffmann-La Roche AG, a corporation
organized and existing under the laws
of Switzerland,
of 4070 Basel, Switzerland

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, will
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 10. 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 pay all instalments and effect all other
payments presently provided by law; to receive, in order
to comply with the said obligations, receipts, in full
short, to take all necessary steps, in any way
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, as complainants, as well as defendants,
before the competent judge, 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.

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.
5-63, 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
párrafo 10. 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 representar 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,
recursos y reclamos; 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;
llevar 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, perdir y apelar, con todas las
demás facultades que resulten necesarias, y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
este documento y de cualquier poder que cualquiera
de ellos otorgue a nombre nuestro.

Februari 28, 2001

Cada y firmado

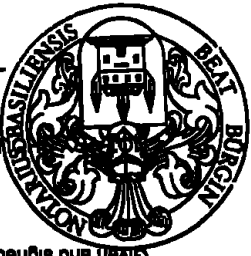
Dr. H.-F. Czornyj

Assistant Manager

Dr. W. Spudis

Holder of

Procuration

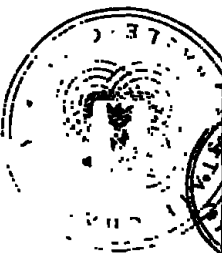


Given and signed this

WLD EXECUTE OTHER SIDE



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)
1. Land: Schweiz (Suisse)
2. Ist unter: *Handwritten signature*
3. In: *Handwritten signature*
4. Site: *Handwritten signature*
5. In No.: *Handwritten signature*
6. Unter: *Handwritten signature*
7. Datum: *Handwritten signature*
8. Unter: *Handwritten signature*
9. Siegel: *Handwritten signature*
10. Unterschrift: *Handwritten signature*



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of
County of

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

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

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de
Condado de

A los días del mes de
de 20
mi, Notario Público en y por el condado antes citado.

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

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

United States of America
State of
County of

On this day of March
2001, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county.

to me known to be the person
described in and who duly
acknowledged to me that
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

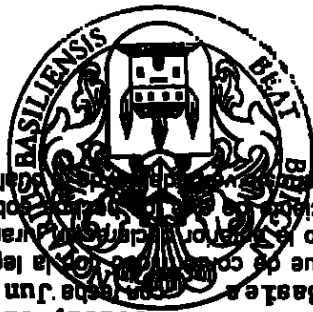
CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORATION)

United States of America
State of
County of

On this day of March
2001, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county.

to me known to be the person
described in and who duly
acknowledged to me that
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).



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

Yo, H. E. Spoden y
Dr. W. Spoden
de 2001 comparecimos
a quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Suiza
Basilea, Condado de
Suiza
Kuche AG
la compañía nombrada en
de F. Hoffmann-La
Robinson Asistentes de Gerencia
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Suiza
Basilea, Condado de
Suiza
Kuche AG
esta comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, fecha Jun. 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado, los estatutos juramentados es
prueba suficiente de la existencia de la sociedad que ella
versa son ciertos y veraces.

Not. Pub. V. 50/2001

Handwritten signature and date: 7/11/01

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at Suiza-
Land, City, Switzerland, 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.

Company.
included within the corporate purposes of the
purpose for which this instrument is granted is
Corporation is the corporate seal thereof, and that the
deponent in the name and on behalf of said
attorney; that the seal affixed hereunto by the
authorized by said Company to confer the power of
period of tenure not yet expired; that the deponent is
United States of America, and legally constituted for a
Basilea, Condado de
Suiza
Kuche AG
of F. Hoffmann-La
Robinson Asistentes de Gerencia
el documento, que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes de Suiza
Basilea, Condado de
Suiza
Kuche AG
esta comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, fecha Jun. 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado, los estatutos juramentados es
prueba suficiente de la existencia de la sociedad que ella
versa son ciertos y veraces.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of
County of

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

to me known to be the person
described in and who duly
acknowledged to me that
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

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

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

United States of America
State of
County of

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

to me known to be the person
described in and who duly
acknowledged to me that
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

United States of America
State of
County of

On this day of March
2001, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county.

to me known to be the person
described in and who duly
acknowledged to me that
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORATION)

United States of America
State of
County of

On this day of March
2001, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county.

to me known to be the person
described in and who duly
acknowledged to me that
uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Notario Público).



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Integración de Soluciones Digitales

7

Expediente No		03108279	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	✓	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final

Folio 8-9 Extracto publicación
Folio 10. Tarjeta autor
Folio 11 Tarjeta tendina

72
8

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 20906 WO-SR	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 02/06488	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 13/06/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 15/06/2001
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 06 hojas.



También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

- a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.



la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

- b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:



contenido en la solicitud internacional en forma escrita.



presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.



proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.



proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.



se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.



se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☒ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,



El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.



Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

DERIVADOS AROMATICOS DE ACIDO HIDROXAMICO UTILES COMO INHIBIDORES HDAC

5. Respecto al resumen,



El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.



Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.



como lo sugirió el solicitante.



porque el solicitante no sugirió una figura.



porque esta figura caracteriza mejor a la invención.



Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/06488

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- 1. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
- 2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
- 3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

- 1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- 2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- 3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
- 4. ☒ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:
1 (en parte), 3 (en parte), 5-9 (todas en parte)

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) Invenciones en esta solicitud Internacional, como sigue:

- 1. Relvindicaciones: 1 (en parte), 3 (en parte), 5-9 (todas en parte)
Derivados de ácido hidroxámico de amido-fenilo como inhibidores HDAC.**
- 2. Relvindicaciones: 1 (en parte), 2, 3 (en parte), 4, 5-9 (todas en parte)
Derivados de ácido hidroxámico de amido-tiofeno como Inhibidores HDAC.**

25
11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/06488

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D333/38 A61K31/00 C07C259/10 C07D409/12 C07D213/40
C07D317/58 C07D295/18 C07D211/16 C07D307/14 C07D207/09

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 C07D A61K 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 unidos)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 95 31977 A (SLOAN KETTERING INST CANCER ; UNIV COLUMBIA (US)) Noviembre 30, 1995 (1995-11-30) Reivindicaciones 36-37; p.4, 1, 16-19; p. 10, 1, 9-21; p. 11, 1, 13-27; p. 48, 1. 4-30; p. 58, 1. 5-10; compuesto 55 Compuesto 57	1, 3, 5-9
X	US 4 279 836 A (NISHIKIDO JOJI ET AL) Julio 21, 1981 (1981-07-21) Reivindicaciones 1; f'órmulas (I), (II) y (VII); esquema col. 3-4 nivel (B)	1, 6

☒ 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

'T' 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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Octubre 30 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

18.03.03

Nombre y dirección de correo de ISA

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

Funcionario autorizado

Rivat, C

26
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 02/06488

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	RANADIVE V B ET AL: "REACCIONES NUCLEOFILICAS DE N-HIDROXI-, METOXI-, 2,3-EPOXIPROPOXI- FTALIMIDAS" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATIONS DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 12, no. 33B, Diciembre 1994 (1994-12), páginas 1175-1177, XP001087547 ISSN: 0019-5103 Compuestos 9a y 9b ---	1
X	KHAN, MOHAMMED NIYAZ: "La cinética y mecanismo de una reacción nucleofílica intramolecular altamente eficiente. La ciclización de etil-N-[o-(N-hidroxycarbamoil)benzoil] carbamato a N-hidroxiftalimida" J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 2 (1988), (2), 213-19, XP001094387 Compuesto SH en p. 214 ---	1
X	KOBASHI, KYOICHI ET AL: ""Efecto de los residuos acilo de ácido hidroxámico en la inhibición de ureasa" BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA (1971), 227(2), 429-41, XP001094532 P. 433, último paragrafo; Tabla II, segundo último compuesto ---	1
Y	EP 0 847 992 A (MITSUI CHEMICALS INC) Junio 17, 1998 (1998-06-17) reivindicaciones 1, 3, 12, 21-23; fórmula (1); tabla 1, compuestos 8-9, 78-80, 166-167, 185; tabla 2, compuesto 20 ---	1,3,5-9
Y	WO 01 38322 A (METHYLGENE INC) Mayo 31, 2001 (2001-05-31) Reivindicaciones 1-2, 6, 36, 39; fórmula (1); ex. 8, 21-28; compuestos 148-153; tabla 4, ex. 21-28, 36 (148-153), compuestos 172-173, 177 ---	1,3,5-9

Form PCT/ISA/210 (continuación de la hoja segunda) (Julio 1992)

25
13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/06488

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9531977	A	30-11-1995	US	5700811	A	23-12-1997
				AU	692561	B	11-06-1998
				AU	2647495	A	18-12-1995
				CA	2190765	A	30-11-1995
				EP	0760657	A	12-03-1997
US	4279836	A	21-07-1981	JP	1125620	C	30-11-1982
				JP	54148743	A	21-11-1979
				JP	57020300	B	27-04-1982
				CH	641763	A	15-03-1984
				DE	2919160	A	15-11-1979
				FR	2425428	A	07-12-1979
				GB	2020653	A, B	21-11-1979
				GB	2094294	A,B	15-09-1982
				IT	1166794	B	06-05-1987
EP	0847992	A	17-06-1998	JP	3354090	B	09-12-2002
				JP	10152462	A	09-06-1998
				JP	2002332267	A	22-11-2002
				US	6174905	B	16-01-2001
WO	0138322	A	31-05-2001	AU	1876801	A	04-06-2001
				EP	1233958	A	28-08-2002

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 20906 WO-SR	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/ 06488	International filing date (day/month/year) 13/06/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/06/2001
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 06 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

AROMATIC HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES USEFUL AS HDAC INHIBITORS

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1 (part), 3 (part), 5-9 (all in part)

Hydroxamic acid derivatives of amido-phenyl as HDAC inhibitors

2. Claims: 1 (part), 2, 3 (part), 4, 5-9 (all in part)

Hydroxamic acid derivatives of amido-thiophene as HDAC inhibitors

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06488

17

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D333/38 A61K31/00 C07C259/10 C07D409/12 C07D213/40
C07D317/58 C07D295/18 C07D211/16 C07D307/14 C07D207/09

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 C07D A61K 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 31977 A (SLOAN KETTERING INST CANCER ;UNIV COLUMBIA (US)) 30 November 1995 (1995-11-30) Claims 36-37; p. 4, l. 16-19; p. 10, l. 9-21; p. 11, l. 13-27; p. 48, l. 4-30; p. 58, l. 5-10; compound 55 Compound 57	1,3,5-9
X	--- US 4 279 836 A (NISHIKIDO JOJI ET AL) 21 July 1981 (1981-07-21) Claims 1; formulas (I), (II) and (VII); scheme col. 3-4 step (B) --- -/--	1,6

☒ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 2002

Date of mailing of the international search report

18. 03. 03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Rivat, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06488

18

25

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RANADIVE V B ET AL: "NUCLEOPHILIC REACTIONS OF N-HYDROXY-, METHOXY-, 2,3-EPOXYPROPOXY-PHTHA-LIMIDES" ^{a.} INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC, INCL. MEDICINAL, PUBLICATIONS & INFORMATIONS DIRECTORATE, NEW DELHI, IN, vol. 12, no. 33B, December 1994 (1994-12), pages 1175-1177, XP001087547 ISSN: 0019-5103 Compounds 9a and 9b	1
X	KHAN, MOHAMMED NIYAZ: "The kinetics and mechanism of a highly efficient ^{b.} intramolecular nucleophilic reaction. The cyclization of ethyl N-[o-(N-hydroxycarbamoyl)benzoyl]carbamate to N-hydroxyphthalimide" J. CHEM. SOC., PERKIN TRANS. 2 (1988), (2), 213-19, XP001094387 Compound 5H on p. 214	1
X	KOBASHI, KYOICHI ET AL: "Effect of acyl residues of hydroxamic acids on urease inhibition" ^{c.} BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA (1971), 227(2), 429-41, XP001094532 p. 433, last paragraph; Table II, second last compound	1
Y	EP 0 847 992 A (MITSUI CHEMICALS INC) 17 June 1998 (1998-06-17) Claims 1, 3, 12, 21-23; formula (1); table 1, compounds 8-9, 78-80, 166-167, 185; table 2, compound 20	1,3,5-9
Y	WO 01 38322 A (METHYLGENE INC) 31 May 2001 (2001-05-31) Claims 1-2, 6, 36, 39; formula (1); ex. 8, 21-28; compounds 148-153; table 4, ex. 21-28, 36 (148-153), compounds 172-173, 177	1,3,5-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06488

19

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9531977 A	30-11-1995	US 5700811 A AU 692561 B AU 2647495 A CA 2190765 A EP 0760657 A	23-12-1997 11-06-1998 18-12-1995 30-11-1995 12-03-1997
US 4279836 A	21-07-1981	JP 1125620 C JP 54148743 A JP 57020300 B CH 641763 A DE 2919160 A FR 2425428 A GB 2020653 A,B GB 2094294 A,B IT 1166794 B	30-11-1982 21-11-1979 27-04-1982 15-03-1984 15-11-1979 07-12-1979 21-11-1979 15-09-1982 06-05-1987
EP 0847992 A	17-06-1998	JP 3354090 B JP 10152462 A JP 2002332267 A US 6174905 B	09-12-2002 09-06-1998 22-11-2002 16-01-2001
WO 0138322 A	31-05-2001	AU 1876801 A EP 1233958 A	04-06-2001 28-08-2002

24
20

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Febrero 13 de 2003 (13.02.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/011851 A2

(31) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 333/38.
A61K 31/00, C07C 259/10, C07D 409/12, 213/40, 317/58,
295/18, 211/16, 307/14, 207/09

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/06488

(22) Fecha de Registro Internacional: Junio 13 de 2002 (13.06.2002)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

01114496.1 Junio 15 de 2001 (15.06.2001) EP

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

(72) Inventor: LESER-REIFF, Ullrich/Weidenweg 6, 82377 Penzberg
(DE). SATTELKAU, Tim/Renzstrasse 1, 68161 Mannheim (DE).
ZIMMERMANN, Gerd/Rheinstrasse 9A, 76351 Linkenheim (DE).

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

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, 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, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

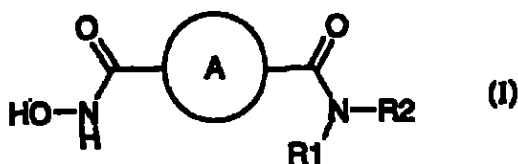
(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasática (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES,
FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN,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

Publicado:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción
de ese reporte

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 AROMATICOS DE ACIDO DICARBOXILICO"



(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) en donde
A, R₁ y R₂ tienen los significados definidos en la
descripción, procedimiento de preparación de estos
compuestos y medicamentos con actividad
inhibidora de la HADAC que contiene dicho
compuesto.

WO 03/011851 A2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/011851 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 333/38, A61K 31/00, C07C 259/10, C07D 409/12, 213/40, 317/52, 295/18, 211/16, 307/14, 207/09

(21) International Application Number: PCT/EP02/06488

(22) International Filing Date: 13 June 2002 (13.06.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
01114496.1 15 June 2001 (15.06.2001) EP

(71) Applicant: F. HOFFMAN-LA ROCHE AG (CH/CH);
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: LESER-REIFF, Ulrike; Weidenweg 6, 82377
Penzberg (DE). SATTELKAU, Tim; Ranzstrasse 1, 68161
Mannheim (DE). ZIMMERMANN, Gerd; Rheinstrasse
9A, 76351 Linkenheim (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, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, 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, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

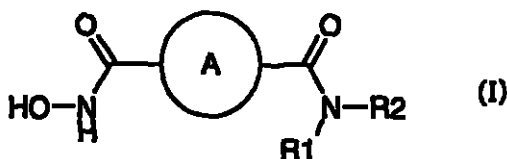
Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that 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 03/011851 A2

(54) Title: AROMATIC DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES



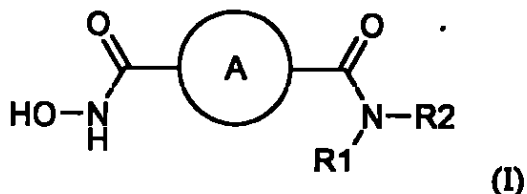
(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein A, R₁ and R₂ have the meanings defined in the specification, process of manufacturing these compounds and medicaments with HDAC inhibitor activity containing such a compound.

26
28

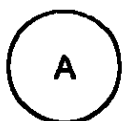
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de formula I

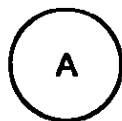


en donde



representa un anillo fenilo que puede estar sin substituir o substituido con 1, 2 ó 3 substituyentes independiente-
mente seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de
1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo
de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a
15 4 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-
amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo al-
quilendioxi de 1 a 3 átomos de carbono ó un grupo acilo,

6



representa un anillo tiofeno que puede estar sin substituir o substituido por 1 ó 2 substituyentes independientemente seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4
25 1 a 4 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4

38
24

átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-amino, o un alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilendioxilo de 1 a 3 átomos de carbono ó un grupo acilo,

5 y

R1 y R2 son los mismos o diferentes entre sí, y son, un átomo de hidrógeno;

un grupo alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, ramificado o sin ramificar, el cual

10 puede estar sin substituir o substituido con 1 ó varios substituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, un grupo carbocíclico o heterocíclico,

y en donde, en una cadena de más de 2 átomos de longitud, uno o varios átomos no adyacentes pueden ser reemplazados por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre,

y en donde 2 átomos pueden estar unidos entre sí mediante un doble o triple enlace;

un grupo carbocíclico;

20 un grupo heterocíclico;

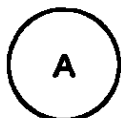
ó R1 y R2 juntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 3-6 miembros el cual puede contener adicionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual puede ser condensado por un grupo carbocíclico o por un grupo heterocíclico y el cual puede estar sin substituir o substituido con 1, 2 ó 3 substituyentes independientemente seleccionados entre un átomo de halógeno,

29
25

un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidr -
xilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, hetarilo,
arilaIquilo, arilalquilo, ariloxilo, alquilendiooxilo de 1
a 3 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4
5 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-
amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, ó un grupo
acilo;

sus enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y sales
fisiológicamente aceptables de los mismos.

10 2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde



15 es tiofeno, y R_1 es hidrógeno y R_2 tiene el significado
de más arriba.

3. Compuestos de formula I de acuerdo con las reivindi-
caciones 1 ó 2, en donde R_1 es bencilo o bencilo substituido.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde
20

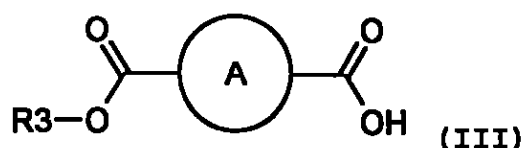


es tiofeno, y R_1 y R_2 juntamente con el átomo de ni-
trógeno forman un anillo de piperazina o piperidina, el cual
puede estar substituido con acetilo, benzhidrilo o fenilo, en
25 donde los grupos fenilo pueden estar substituidos.

5. Compuestos de formula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo formado por:

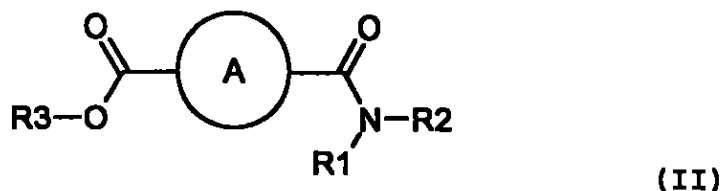
- 2-hidroxiamida 5-[(naphtalen-1-ilmetil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 5 2-hidroxiamida 5-(4-trifluormetil-bencilamida) del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- N-hidroxi-N'-naphtalen-1-ilmetil-terephthalamida
- 2-(3-cloro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 10 2-(3,5-dimetil-bencilamida)5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 2-hexilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 5 mediante la reacción de un compuesto de fórmula III



en donde A tiene el significado definido anteriormente y R₃ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

20 con una amina de formula HNR₁R₂ en presencia de un agente activador, en donde R₁ y R₂ tienen el significado definido anteriormente, para dar un compuesto de formula II



21
27

el cual se hace reaccionar con hidroxilamina en presencia de una base adecuada,

después de lo cual los compuestos obtenidos de la formula I se convierten en sus enantiómeros, diastereoisómeros, racematos o sales fisiológicamente aceptables.

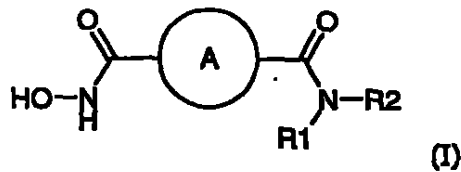
7. Medicamentos que contienen como ingredientes activos, un compuesto de formula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, mezclado con excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 8. Empleo de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento que tiene actividad de inhibidor de la desacetilasa de la histona (HDAC).

15 9. Empleo de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 como inhibidor de la proliferación celular.

Patent Claims

1. Compounds of formula I



wherein



5

denotes a phenyl ring which may be unsubstituted or substituted by 1, 2 or 3 substituents independently selected from a halogen atom, an (1-4C)alkyl-, trifluoromethyl-, hydroxy-, (1-4C)alkoxy-, nitro-, amino-, (1-4C)alkylamino-, di[(1-4C)alkyl]-amino-, (1-4C)alkanoylamino, a (1-3C)alkylenedioxy-group or an acyl group,

10

or



15

denotes or a thiophene ring which may be unsubstituted or substituted by 1 or 2 substituents independently selected from a halogen atom, an (1-4C)alkyl-, trifluoromethyl-, hydroxy-, (1-4C)alkoxy-, nitro-, amino-, (1-4C)alkylamino-, di[(1-4C)alkyl]-amino- or a (1-4C)alkanoylamino, a (1-3C)alkylenedioxy-group or an acyl group,

and

R1 and R2 are the same or different from each other and are

a hydrogen atom;
a branched or unbranched (1-14C)alkyl group which
may be unsubstituted or substituted with 1 or several substituents
independently selected from a halogen atom, hydroxy-, nitro-, amino group
5 or by a carbocyclic group or by a heterocyclic group,

and wherein at a chain length of larger than 2 atoms one or several non
adjacent atoms may be replaced by oxygen, nitrogen or sulfur atoms,

and wherein 2 atoms may be bound together by a double or triple bond;

10 a carbocyclic group;

or a heterocyclic group;

or R1 and R2 together with the nitrogen atom form a 3-6 membered ring
which may contain additional heteroatoms independently selected from
nitrogen, oxygen and sulfur, and which may be annulated by a carbocyclic
15 group or by a heterocyclic group and which may be unsubstituted or
substituted by 1, 2, or 3 substituents independently selected from a halogen
atom, an (1-4C)alkyl-, trifluoromethyl-, hydroxy-, (1-4C)alkoxy-, aryl-,
hetaryl-, arylalkyl, arylalkyloxy-, aryloxy, (1-3C)alkylenedioxy-, nitro-,
amino-, (1-4C)alkylamino-, di[(1-4C)alkyl]amino-, (1-4C)alkanoylamino- or
20 an acyl-group;

their enantiomers, diastereoisomers, racemates and physiologically acceptable
salts thereof.

2. Compounds of formula I according to claim 1 wherein



25 is thiophene, and R₁ is hydrogen and R₂ has the above given meaning.

3. Compounds of formula I according to claims 1 or 2 wherein R₃ is benzyl or
substituted benzyl.

4. Compounds of formula I according to claim 1 wherein

(A)

is thiophene and R₁ and R₂ together with the nitrogen atom from a piperazin
or piperidine ring which may be substituted by acetyl, benzhydryl or phenyl
whereby the phenyl groups can be substituted.

5. Compounds of formula I according to claim 1 selected from the group consisting of

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-hydroxyamide 5-[(naphthalen-1-ylmethyl)-amide]

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-hydroxyamide 5-(4-trifluoromethyl-benzylamide)

N-hydroxy-N'-naphthalen-1-ylmethyl-terephthalamide

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-(3-chloro-benzylamide) 5-hydroxyamide

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-(3,5-dimethyl-benzylamide) 5-hydroxyamide

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-hexylamide 5-hydroxyamide

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-[(1,5-dimethyl-hexyl)-amide] 5-hydroxyamide

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-hydroxyamide 5-[(2-phenoxy-ethyl)-amide]

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-(3,5-dimethyl-benzylamide) 5-hydroxyamide

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-(3,5-bis-trifluoromethyl-benzylamide) 5-hydroxyamide

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-(3-bromo-benzylamide) 5-hydroxyamide

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-(4-tert-butyl-benzylamide) 5-hydroxyamide

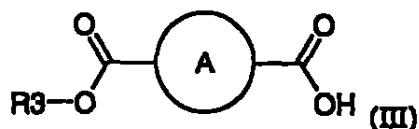
Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-hydroxyamide 5-(4-trifluoromethyl-benzylamide)

Thiophene-2,5-dicarboxylic acid 2-(3-chloro-benzylamide) 5-hydroxyamide

- 34 -

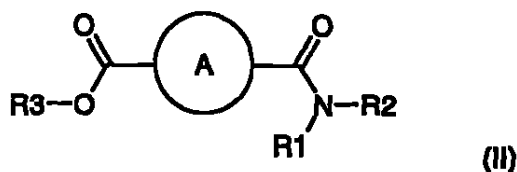
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-[(3,3-diphenyl-propyl)-amide]
	5-hydroxyamide	
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-(3,4-dichloro-benzylamide)
	5-hydroxyamide	
5	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hydroxyamide 5-[(1-phenyl-ethyl)-amide]
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hydroxyamide 5-(3-trifluoromethyl-benzylamide)
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hydroxyamide 5-[(1-methyl-hexyl)-amide]
10	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-heptylamide 5-hydroxyamide
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hydroxyamide 5-[(4-phenyl-butyl)-amide]
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-benzylamide 5-hydroxyamide
15	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hexylamide 5-hydroxyamide
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-(3-fluoro-benzylamide) 5-hydroxyamide
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-(2,4-difluoro-benzylamide) 5-hydroxyamide
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-[(2-benzylsulfanyl-ethyl)-amide]
20	5-hydroxyamide	
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-(4-bromo-benzylamide) 5-hydroxyamide
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hydroxyamide 5-[[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-amide]
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hydroxyamide 5-(4-methoxy-benzylamide)
25	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-(2,3-dichloro-benzylamide) 5-hydroxyamide
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hydroxyamide 5-[(3-phenyl-propyl)-amide]
30	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-(2,5-difluoro-benzylamide) 5-hydroxyamide
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-(2-fluoro-benzylamide) 5-hydroxyamide
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hydroxyamide 5-[(naphthalen-1-ylmethyl)-amide]
35	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-hydroxyamide 5-(3-methyl-benzylamide)
	Thiophene-2,5-dicarboxylic acid	2-(2,6-difluoro-benzylamide) 5-hydroxyamide.

6. Process of manufacturing compounds according to claims 1 to 5 by reacting a compound of formula III



- 5 wherein A has the meaning defined hereinbefore and R₃ is (1-4C) alkyl group

with an amine of the formula HNR₁R₂ in the presence of an activating agent, wherein R₁ and R₂ have the meaning defined hereinbefore to give a compound of formula II



- 10 which is reacted with hydroxylamine in the presence of a suitable base,
- whereafter the obtained compounds of formula I are converted in its enantiomers, diastereoisomers, racemates or physiologically acceptable salts.
7. Medicaments containing as active ingredients a compound of formula I according to claims 1 to 5 in admixture with pharmaceutically acceptable excipients or diluents.
- 15 8. Use of a compound according to claims 1 to 5 for the preparation of a medicament having histone deacetylase (HDAC) inhibitor activity.
9. Use of a compound according to claim 8 as an inhibitor of cell proliferation.

33

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 20906 WO-SR	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/06488	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 13/06/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 15/06/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D333/38		
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 08/01/2003	Fecha de terminación de este reporte 11/06/2003
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 TZSCHOPPE, D A Teléfono No. +49 89 2399 2828

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No.PCT/EP 02/06488

I. Bases del reporte

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

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

La cuestión si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones las cuales no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) ó (3) y Regla 66.1 (e) del PCT); ver también reporte de búsqueda internacional).

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

En la medida en que el Examen Preliminar Internacional se ha realizado (ver ítem III arriba), se precisa lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención según lo definido en por lo menos alguna de las reivindicaciones, la cual ha sido el objeto de un reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, i.e. no parece ser novedoso y/o involucrar un nivel inventivo (ver el 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)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 20906 WO-SR	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 02/ 06488	International filing date (day/month/year) 13/06/2002	Priority date (day/month/year) 15/06/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D333/38		
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 08/01/2003	Date of completion of this report 11/06/2003
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 TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



40
36

I. Basis of the report

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

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

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

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

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, which have been the subject of an international search report, 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).

2

41
31

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

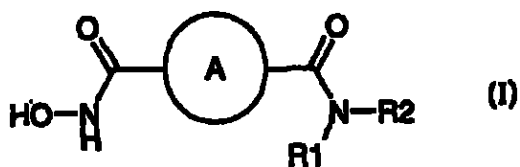
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS AROMATICOS DE ACIDO DICARBOXILICO

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula I



en donde A, R₁ y R₂ tienen los significados definidos en la descripción, procedimiento de preparación de estos compuestos y medicamentos con actividad inhibidora de la HADAC que contiene dicho compuesto.

DERIVADOS AROMATICOS DE ACIDO DICARBOXILICO

La invención se refiere a derivados aromáticos de ácidos dicarboxílicos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales poseen una actividad de anti-proliferación celular tal como p. ej., actividad anti-cáncer y en consecuencia son de utilidad en métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención se refiere también a procedimientos para la preparación de dichos derivados de ácidos dicarboxílicos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su empleo en la elaboración de medicamentos para utilizar en la producción de un efecto de anti-proliferación celular en un animal de sangre caliente como el hombre.

Antecedentes de la invención

La regulación transcripcional es un hecho importante en la diferenciación, proliferación y apoptosis celular. La activación transcripcional de un juego de genes determina el destino celular, y por esta razón, la transcripción se regula estrechamente mediante una variedad de factores. Uno de sus mecanismos reguladores implicado en el procedimiento, es una alteración en la estructura terciaria del ADN la cual afecta a la transcripción al modular la accesibilidad de los factores de transcripción a sus segmentos de ADN diana. La integridad nucleosómica está regulada por el estado de acetilación de las histonas del núcleo. En un estado hipoacetilado, los nucleosomas están estrechamente compactados y así no son permisivos a la transcripción. Por otro lado, los nucleosomas están relajados por la acetilación de las histonas del núcleo, con el resultado de que son permisivas a la transcrip-

ción. El estado de acetilación de las histonas está gestionado por el balance de las actividades de la histona acetiltransferasa (HAT) y la histona desacetilasa (HDAC). Recientemente, se ha descubierto que los inhibidores de la HDAC de-
5 tienen el crecimiento y la apoptosis de varios tipos de células cancerosas, incluyendo 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 agentes prometedores para la
10 terapia del cáncer como inductores efectivos de la apoptosis (Koyama, Y., et al., Blood ("Sangre"), 96 (2000) 1490-1495).

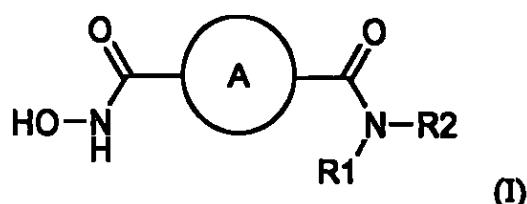
Han sido identificadas varias clases estructurales de inhibidores de la HDCA y han sido revisadas por Marks, P.M., et al., J. Natl. Cancer Inst. 92 (2000) 1210-1216. Más específicamente, las patentes WO 98/55449 y US 5.369.108 describen
15 hidroxamatos de alcanilo con actividad inhibidora de la HDAC.

Se ha descubierto ahora que ciertos derivados aromáticos de ácidos dicarboxílicos poseen propiedades de anti-proliferación celular que son más potentes que las mencionadas en las referencias antes citadas. Por lo tanto, estos
20 compuestos tienen actividad inhibidora de la HDAC.

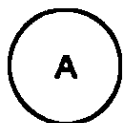
Descripción de la invención

De acuerdo con la invención, se proporciona un derivado aromático de ácido dicarboxílico de fórmula I

25

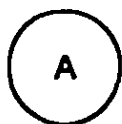


en donde



representa un anillo fenilo que puede estar sin substi-
5 tuir o substituido con 1, 2 ó 3 substituyentes independiente-
mente seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de
1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo
de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a
4 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-
10 amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo al-
quilendioxilo de 1 a 3 átomos de carbono ó un grupo acilo,

6



15 representa un anillo tiofeno que puede estar sin substi-
tuir o substituido por 1 ó 2 substituyentes independientemente
seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de 1
a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo de
1 a 4 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4
20 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-
amino, o un alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, un gru-
po alquilendioxilo de 1 a 3 átomos de carbono ó un grupo aci-
lo,

y

25 R1 y R2 son los mismos o diferentes entre sí, y son,
un átomo de hidrógeno;

46
42

- 5 -

un grupo alquilo de 1 a 14 átomos de carbono, ramificado o sin ramificar, el cual

puede estar sin substituir o substituido con 1 ó varios substituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, un grupo carbocíclico o heterocíclico,

y en donde en una cadena de más de 2 átomos de C, uno o varios de los átomos de C no adyacentes pueden ser reemplazados por un número correspondiente de heteroátomos tales como oxígeno, nitrógeno o azufre,

y en donde 2 átomos de carbono pueden estar unidos entre sí mediante un doble o triple enlace;

un grupo carbocíclico;

un grupo heterocíclico;

ó R1 y R2 juntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 3-6 miembros el cual puede contener adicionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual puede ser condensado por un grupo carbocíclico o por un grupo heterocíclico y el cual puede estar sin substituir o substituido con 1,2 ó 3 substituyentes independientemente seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, heterilo, arilalquilo, arilalquiloxilo, ariloxilo, alquilendioxilo de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, ó un grupo acilo.

Un grupo alquilo puede ser, p. ej., pentilo, hexilo ó 3-metil-butilo.

Un grupo alquilo substituido puede ser p. ej., bencilo, fenetilo, tetrahidro-furan-2-il-metilo ó 2-ciclohex-1-enil-
5 etilo.

Un grupo alquilo en donde uno o varios grupos de átomos no adyacentes pueden ser reemplazados por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, pueden ser p. ej., 3-isopropoxi-propilo ó 2-metilsulfanil-etilo.

10 Un grupo alquilo en donde 2 átomos pueden estar unidos entre sí por un doble o triple enlace pueden ser, p. ej., 1-hexinilo ó 2-heptenilo.

Un grupo carbocíclico puede ser

un sistema de anillo no aromático con 3-7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno o
15 ciclopropano, que puede estar sin substituir o substituido con 1, 2 ó 3 substituyentes independientemente seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcóxilo de 1 a 4 átomos
20 de carbono, arilo, hetarilo, arilalquilo, arilalquiloxilo, ariloxilo, alquilendioxilo de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, ó un grupo acilo, y el cual puede ser condensado
25 mediante un grupo arilo o hetarilo, para formar p. ej. un indano o una tetralina,

o puede ser un grupo arilo.

Un grupo arilo es un sistema de un anillo carbocíclico

conjugado, por ejemplo, fenilo, naftilo, de preferencia fenilo, el cual puede estar sin substituir o substituido con 1,3 ó 3 substituyentes independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilalquiloxilo, ariloxilo, alquilendioxilo de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, carboxialquilo ó un grupo acilo.

10 Un grupo heterocíclico puede ser,
un sistema de un anillo no aromático con 3-7 miembros y uno o dos heteroátomos independientemente escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo, piperidina, morfolino, pirrolidino, piperazino, los cuales pueden estar sin
15 substituir o substituidos con 1, 2 ó 3 substituyentes independientemente seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, hetaril, arilalquilo, arilalquiloxilo, ariloxilo, alquilendioxilo de 1
20 a 3 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono ó un grupo acilo, y los cuales pueden ser condensados mediante un arilo o grupo hetarilo para formar, p. ej., una tetrahydroquinolina, tetrahydroisoquinolina o un dihydroindol,
25 o puede ser un grupo hetarilo.

Un grupo hetarilo es o bien un sistema de un anillo conjugado cíclico de 5 ó 6 miembros, con uno dos heteroátomos

45 49

independientemente escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo, piridinilo, tiofenilo, furilo o pirrolilo, o un sistema de un anillo conjugado bicíclico condensado del tipo indolilo, quinolilo o isoquinolilo, el cual puede estar
5 sin substituir o substituido con 1, 2 ó 3 substituyentes independientemente seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilalquilo, ariloxilo, alquilendioxilo de 1 a 3 átomos de carbono, nitro,
10 amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono ó un grupo acilo.

Cuando R1 y R2 juntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 3-6 miembros el cual puede contener adicionalmente heteroátomos independientemente seleccionados entre
15 nitrógeno, oxígeno y azufre, puede ser p. ej., piperidina, piperazina o morfolina.

Un significado adecuado para un substituyente cuando es un átomo de halógeno es, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y
20 iodo; cuando es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, es por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo; cuando es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, es por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo o butoxilo; cuando es alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono es, por ejemplo, metilamino, etilamino o propilamino;
25 cuando es di-[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]amino, es, por ejemplo, dimetilamino, N-etil-N-metilamino, dietilamino, N-metil-N-propilamino ó dipropilamino; cuando es alcanoilami-

no de 1 a 4 átomos de carbono es, por ejemplo, formilamido, acetamido, propionamido o butiramido; cuando es alquilen-
dioxilo de 1 a 3 átomos de carbono, es, por ejemplo, metilen-
dioxilo, etilendioxilo o propilendioxilo; y cuando es acilo,
5 es, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, benzoilo o fe-
nilacetilo.

En una versión preferida, R1 es hidrógeno y R2 tiene uno
de los significados de más arriba. En una versión más prefe-
rida, R2 es un grupo alquilo de 1 a 14 átomos de carbono. Con
10 mayor preferencia, R2 es un radical arilalquilo, por ejemplo,
el radical bencilo o radicales bencilo substituidos.

Son preferidos los compuestos en los cuales A representa
un anillo de tiofeno. Todavía más preferidos son los compues-
tos en donde este anillo de tiofeno está sin substituir. Más
15 preferidos son los compuestos en donde dos grupos carboxíli-
cos están unidos en las posiciones 2 y 5 de otro anillo de
tiofeno sin substituir. Los enantiómeros, diastereoisómeros,
racematos y mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente
aceptables de derivados aromáticos de ácidos dicarboxílicos
20 de fórmula I, son también parte de la invención.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se propor-
ciona una composición farmacéutica que comprende un derivado
aromático de un ácido dicarboxílico de fórmula I, ó una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido
25 anteriormente, en asociación con un diluyente o soporte far-
macéuticamente aceptable. La composición puede estar en una
forma adecuada para la administración oral, por ejemplo, en
forma de un comprimido o cápsula, para inyección parenteral

81

47

(incluyendo la inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica en forma de un ungüento o crema o para administración rectal en forma de un supositorio. En general, las composiciones anteriores pueden prepararse de una manera empleando excipientes convencionales. El derivado aromático de un ácido carboxílico se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria dentro del margen de 5-5000 mg por metro cuadrado de superficie corporal del animal, es decir, aproximadamente 0,1-100 mg/kg, lo cual proporciona normalmente una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosificación unitaria tal como un comprimido o cápsula contendrá normalmente por ejemplo, 1-250 mg de ingrediente activo. De preferencia se emplea una dosis diaria en el margen de 1-100 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria se variará necesariamente en función del huésped tratado, la ruta particular de administración y la severidad de la enfermedad que se está tratando. En consecuencia, la dosificación óptima puede ser determinada por el experto que está tratando un paciente particular cualquiera.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado aromático de un ácido dicarboxílico de fórmula I como se ha definido anteriormente, para emplear en un método de tratamiento de un cuerpo humano o animal para su terapia. Se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención poseen propiedades de anti-proliferación celular que se cree derivan de la actividad inhibidora de la

82
48

desacetilasa de la histona. En consecuencia, los compuestos de la presente invención proporcionan un método para el tratamiento de la proliferación de las células malignas. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean de utilidad en el tratamiento del cáncer proporcionando un efecto anti-proliferante, particularmente en el tratamiento de cánceres de mama, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, páncreas y ovario. Se espera además, que un derivado de la presente invención poseerá actividad frente a un margen de leucemias, malignidades linfoides y tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas en tejidos tales como el hígado, riñones, próstata y páncreas.

Así pues, de acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona el empleo de un derivado aromático de un ácido dicarboxílico de fórmula I, ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido aquí, para la fabricación de un medicamento para emplear en la producción de un efecto de antiproliferación celular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención, se proporciona un método para la producción de un efecto de anti-proliferación celular en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, en necesidad de dicho tratamiento, el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un derivado aromático de un ácido dicarboxílico como se ha definido anteriormente.

El tratamiento de anti-proliferación celular definido anteriormente puede ser aplicado como una terapia única o

puede implicar, además del derivado aromático de un ácido dicarboxílico de la invención, una o más distintas sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas entre, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastine; 5 agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platin, carboplatin y ciclofosfamida; inhibidores de conjuntos de microtúbulos como paclitaxel u otros taxanos; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluoruracilo, capecitabine, citosina arabinósido e hidroxiaurea, o por ejemplo, intercalando antibióticos, por ejemplo, 10 adriamicina y bleomicina; inmunoestimulantes, por ejemplo, trastuzumab; inhibidores de la síntesis del ADN, p. ej., gemcitabine; enzimas por ejemplo, asparaginasa; inhibidores de la topoisomerasa, por ejemplo, etoposide; modificadores de la respuesta biológica, por ejemplo, interferón; y antihormonas, 15 por ejemplo, antiestrógenos tales como tamoxifeno, por ejemplo, antiandrógenos tales como (4'-ciano-3-(4-fluorfenil-sulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluormetil)-propionanilida, u otros agentes terapéuticos y principios como se describe por ejemplo, en Cancer: Principles & Practice of Oncology 20 ("Cáncer: principios & práctica de la oncología"), Vincent T. DeVita, Jr., Samuel Hellmann, Steven A. Rosenberg; 5ª ed., Lippincott-Raven Publishers 1997. Este tratamiento conjunto puede lograrse mediante una dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un derivado aromático de un ácido dicarboxílico de fórmula I como se ha definido anteriormente y una sustancia adicional anti-

tumoral como se ha definido anteriormente para el tratamiento conjunto del cáncer.

Otro objeto de la presente invención son composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad farmacológicamente efectivas de uno o más compuestos de fórmula I en mezcla con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de compuestos de fórmula I son las sales con bases fisiológicamente aceptables. Estas sales pueden ser entre otras, sales alcalinas, alcalino-térreas, de amonio y alquilamonio, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, tetrametilamonio.

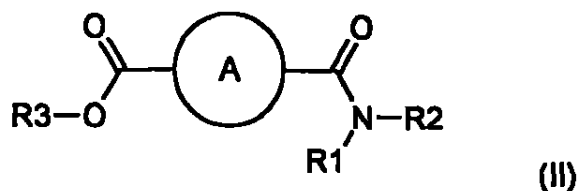
La separación de compuestos racémicos en sus enantiómeros puede efectuarse mediante cromatografía en una escala analítica, semipreparativa o preparativa, empleando fases estacionarias ópticamente activas adecuadas con eluyentes adecuados. Fases estacionarias ópticamente activas adecuadas, incluyen, aunque no están limitadas a, la sílice (p. ej., ChiraSper, Merck; Chiralpak OT/OP, Baker), ésteres de celulosa o carbamatos (p. ej., Chiracel OB/OI, Baker) u otros (p. ej., Crownpak, Daicel ó Chiracel OJ-R, Baker). Pueden aplicarse también, otros métodos para la separación de enantiómeros, como la formación de compuestos diastereoméricos a partir de compuestos de fórmula I juntamente con otros compuestos ópticamente activos, p. ej., ácido canfosulfónico o brucina y separación de estos compuestos diastereoméricos, seguido de la liberación del agente ópticamente activo. Pueden también obtenerse compuestos enantioméricamente enriquecidos o compuestos puros de fórmula I, mediante el empleo de mate-

riales de partida ópticamente activos.

Preparación de los compuestos de la invención

Un derivado aromático de un ácido dicarboxílico de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede prepararse mediante cualquier procedimiento conocido que sea aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Estos procedimientos, cuando se emplean para preparar un derivado aromático de un ácido dicarboxílico de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporcionan como otros logros de la invención y se ilustran mediante los siguientes ejemplos representativos, en los cuales, a no ser que se diga otra cosa, A, R1 y R2 tienen cualquiera de los significados anteriormente definidos. Los necesarios materiales de partida pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de la química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe dentro de los ejemplos que se adjuntan, los cuales no son limitadores. Alternativamente, los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos análogos a los ilustrados, los cuales están dentro de la técnica ordinaria de un químico orgánico.

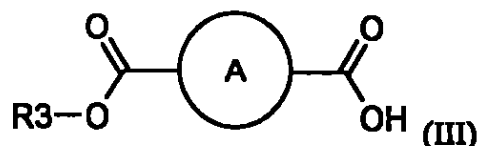
(a) Un método preferido para la producción de compuestos de fórmula I implica la reacción de compuestos de fórmula II



en donde A, R1 y R2 tienen el significado definido an-

teriormente y R3 es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, de preferencia un grupo metilo o etilo, con hidroxilamina en presencia de una base adecuada. La reacción se efectúa en un disolvente o diluyente inerte tal como el metanol o etanol a temperaturas entre 0°C y 100°C, convenientemente o a una temperatura cercana a la temperatura ambiente, y a un pH entre 10 y 12. Una base adecuada es, por ejemplo, un alcoholato, por ejemplo, metilato de sodio.

Compuestos de fórmula II se preparan a partir de compuestos de fórmula III en donde A y R3 tienen el significado definido anteriormente.



15

Esta reacción implica típicamente un procedimiento de dos pasos en un mismo recipiente. En el primer paso, el carboxilato de la fórmula III se transforma en activado. Esta reacción se efectúa en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo, en diclorometano, dioxano o tetrahidrofurano, en presencia de un agente de activación. Un derivado reactivo adecuado de un ácido es por ejemplo un haluro de acilo, por ejemplo, un cloruro de acilo formado por reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo, el cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo, un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como el cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo, un éster formado por la reacción del ácido y un fenol tal como el pentafluor-

87

53

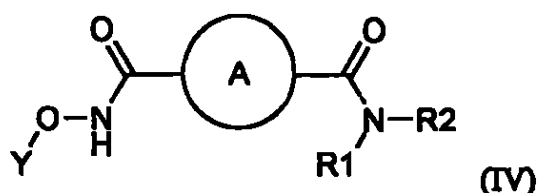
- 16 -

fenol; un éster activo formado por la reacción del ácido y el N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por ejemplo, una azida formada por la reacción del ácido y una azida tal como la azida de difenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo, un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como el cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida tal como la dicitclohexilcarbodiimida, o el producto de la reacción del ácido y el cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo. La reacción se efectúa entre -30°C y 60°C, de preferencia a ó debajo de 0°C. En el segundo paso, se añade a la solución, una amina de fórmula HNR_1R_2 en la cual R_1 y R_2 tienen el significado definido anteriormente, a la temperatura empleada para la activación, y la temperatura se ajusta lentamente a la temperatura ambiente. Un secuestrante adecuado de tipo básico, p. ej., la trietilamina o la diisopropietilamina puede añadirse a la mezcla de reacción. Estos métodos son ya bien conocidos por los expertos en la técnica. En principio son también aplicables todos los métodos de síntesis de amidas empleados en la química de péptidos como están descritos p. ej., en "Methoden der organischen Chemie ("Métodos de la Química Orgánica"), (Houben-Weyl)" Vol. XV/1 y XV/2.

Existen muy pocos compuestos de fórmula III descritos en la literatura. Por ejemplo, el prototípico monometiléster tereftálico está descrito p. ej., en Z. Phys. Chem.(Leipzig) 262 (3) (1981) 445-448. También está comercialmente disponible. El éster monometílico del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico está descrito p. ej., en la patente US 2.680.731. Estos mon -

ésteres están habitualmente preparados mediante la saponificación selectiva del diéster, pero también pueden ser útiles otros métodos ya bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 (b) Otro método preferido para la preparación de compuestos de fórmula I consiste en la desprotección de compuestos de fórmula IV



- 10 en donde Y es un grupo protector adecuado, y A, R1 y R2 tienen el significado definido anteriormente.

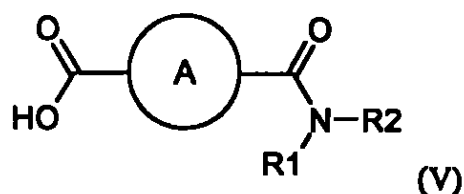
Los compuesto de fórmula IV son nuevos y están incluidos en la presente invención.

- Grupos de protección adecuados pueden ser el bencilo, p-
 15 metoxibencilo, terc.butiloxicarbonilo, tritilo o los grup s
 sililo, tales como el grupo trimetilsililo o dimetil-
 terc.butilsililo. Las reacciones efectuadas dependen del tipo
 de grupo protector. Cuando el grupo de protección es un grupo
 bencilo o p-metoxibencilo, la reacción efectuada es una hi-
 20 drogenolisis en un disolvente inerte tal como un alcohol como
 metanol o etanol en presencia de un catalizador de metal n -
 ble tal como el paladio sobre un soporte adecuado como car-
 bón, sulfato de bario o carbonato de bario a temperatura y
 presión ambiente. Cuando el grupo protector es el grupo terc.
 25 butiloxicarbonilo, tritilo o sililo tales como el grupo tri-
 metilsililo o dimetil-terc.butilsililo, la reacción se efec-

59
55

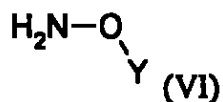
túa en presencia de ácidos a una temperatura entre -20°C y 60°C, de preferencia entre 0°C y temperatura ambiente. El ácido puede ser una solución de ácido clorhídrico en un disolvente inerte tal como el éter dietílico o dioxano, o ácido trifluoracético en diclorometano. Cuando el grupo protector es un grupo sililo tal como el grupo trimetilsililo o dimetil-terc.butil-sililo, la reacción puede también efectuarse en presencia de una fuente de fluoruro tal como el fluoruro de sodio o fluoruro de tetrabutyl amonio en un disolvente inerte tal como el diclorometano. No necesariamente todos los grupos protectores Y son compatibles con todos los grupos R1 ó R2. En los casos en donde las característica de estos grupos no permiten el empleo de un cierto grupo protector, es necesario aplicar otros grupos protectores Y u otros métodos de preparación.

Los compuestos de fórmula IV se obtienen a partir de la reacción de compuestos de fórmula V



20

con un compuesto de fórmula VI



en donde Y es un grupo adecuado de protección como se ha descrito más arriba. La reacción implica típicamente un procedimiento de dos pasos en un mismo recipiente. En el primer paso el carboxilato de fórmula V se convierte en activad .

Esta reacción se efectúa en un disolvente inerte o diluyente, por ejemplo, en diclorometano, dioxano, o tetrahidrofurano, en presencia de un agente activador. Un derivado reactivo adecuado de un ácido es, por ejemplo, un haluro de acilo, p r
5 ejemplo, un cloruro de acilo formado por la reacción del áci-
do y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo, cloruro de
tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo, un anhídrido forma-
do por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como el
cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo, un
10 éster formado por la reacción del ácido y un fenol tal como
el pentafluorfenol; un éster activo formado por la reacción
del ácido y el N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por
ejemplo, una azida formada por la reacción del ácido y una
azida tal como la azida de difenilfosforilo; un cianuro de
15 acilo, por ejemplo, un cianuro formado por la reacción de un
ácido y un cianuro tal como el cianuro de dietilfosforilo; o
el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida tal
como la dicitclohexilcarbodiimida, o el producto de la reac-
ción del ácido y el cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-
20 fosforilo. La reacción se efectúa entre -30°C y 60°C, de pre-
ferencia a, o por debajo de 0°C. En el segundo paso, se añade
el compuesto VI a la solución, a la temperatura empleada para
la activación, y la temperatura se ajusta lentamente a la
temperatura ambiente. Estos métodos son ya bien conocidos por
25 los expertos en la técnica. En principio, todos los métodos
para la síntesis de amidas empleados en la química de los
péptidos como se describen en p. ej., "Methoden der organis-

chen Chemie ("Métodos de química orgánica") (Houben-Weyl)" Vol. XV/1 y XV/2, son también aplicables.

Los compuestos de fórmula V se preparan a partir de los compuestos de fórmula II mediante hidrólisis. Las condiciones bajo las cuales se efectúa la hidrólisis dependen de la naturaleza del grupo R3. Cuando R3 es un grupo metilo o etilo, la reacción se efectúa en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo, en metanol o etanol. Cuando R3 es el grupo terc.butilo, la reacción se efectúa en presencia de un ácido, por ejemplo, una solución de ácido clorhídrico en un disolvente inerte tal como el éter dietílico o dioxano, o ácido trifluoracético en diclorometano. Cuando R3 es un grupo bencilo, la reacción se efectúa por hidrogenolisis en presencia de un catalizador de metal noble tal como el paladio o platino en un soporte adecuado tal como el carbón. No necesariamente todos los métodos de hidrólisis son compatibles con todos los grupos R1 ó R2. En los casos en donde las características de estos grupos no permiten el empleo de un cierto método de hidrólisis, es necesario aplicar otros métodos de preparación.

c) Otro método preferido para la preparación de compuestos de fórmula I es la reacción de un compuesto de fórmula V con hidroxilamina. Esta reacción implica típicamente un procedimiento de dos pasos en un mismo recipiente. En el primer paso, el carboxilato de fórmula V se convierte en activado. Esta reacción se efectúa en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo, en diclorometano, dioxano o tetrahidr -

58 62

furano, en presencia de un agente de activación. Un derivado reactivo adecuado de un ácido es por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo el cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo, un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como el cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo, un éster formado por la reacción del ácido y un fenol tal como el pentafluorfenol; un éster activo formado por la reacción del ácido y el N-hidroxibenzotriazol; una azida de acilo, por ejemplo, una azida formada por la reacción del ácido y una azida tal como la azida de difenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo, un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como el cianuro de dietilfosforilo; o el producto de la reacción del ácido y una carbodiimida tal como la dicitclohexilcarbodiimida, o el producto de la reacción del ácido y el cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazoli-dinil)-fosforilo. La reacción se efectúa entre -30°C y 60°C, de preferencia a, ó por debajo de 0°C. En el segundo paso, se añade hidroxilamina a la solución, a la temperatura empleada para la activación, y la temperatura se ajusta lentamente a la temperatura ambiente. Estos métodos son ya bien conocidos por los expertos en la técnica. En principio todos los métodos para la síntesis de amidas empleados en la química de los péptidos como están descritos p. ej., en "Methoden der organischen Chemie ("Métodos de la Química Orgánica"), (Houben-Weyl)" Vol. XV/1 y XV/2 son también aplicables.

63
59

(d) Compuestos de fórmula I pueden también prepararse con métodos de síntesis de fase sólida soportada. El ácido tereftálico ó el ácido 2,5-tiofendicarboxílico se hacen reaccionar con un grupo hidroxilamina (-O-NH₂) unido a una resina, p. ej., una resina Wang (la resina Wang-O-NH₂ fue suministrada por EMC microcollections, Tübingen), para formar un ácido hidroxámico unido a una resina. El segundo grupo ácido carboxílico se hace reaccionar con una amina mediante métodos estándar de formación de amidas como se describe en p. ej., "Methoden der organischen Chemie ("Métodos de la Química Orgánica") (Houben-Weyl)", Vol. XV/1 y XV/2. A continuación, el ácido hidroxámico se libera del soporte sólido. Esto puede hacerse p. ej., con TFA. El producto crudo puede purificarse por LC-MS, si es necesario.

La invención se ilustra a continuación mediante los siguientes ejemplos, no limitadores, en los cuales a no ser que se indique otra cosa:

(i) las evaporaciones se efectuaron mediante evaporación rotativa al vacío y las operaciones subsiguientes de acabado tuvieron lugar después de la eliminación de los residuos sólidos, tales como agentes de secado, mediante filtración;

(ii) las operaciones se efectuaron a temperatura ambiente, es decir, en el margen de 18-25°C y en atmósfera de un gas inerte tal como el argón o nitrógeno;

(iii) la cromatografía de columna (por el procedimiento flash) y la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), se efectuaron sobre sílice Merck Kieselgel ó sílice Merck Lich-

roprep RP-18 de fase invertida, adquiridas en E. Merck, Darmstadt, Alemania;

(iv) los rendimientos se dan solamente como ilustración y no son necesariamente el máximo obtenible;

5 (v) los puntos de fusión se determinaron mediante un aparato automático de puntos de fusión Mettler SP62, un aparato con baño de aceite o un aparato Kofler de placa caliente.

10 (vi) las estructuras de los productos finales de fórmula I se confirmaron mediante resonancia magnética nuclear (en general, de protón) (RMN) y técnicas de espectros de masas (máquina Micromass Platform II) empleando APCI ó Micromass Platform ZMD empleando electrospray);

15 (vii) los productos intermedios no se caracterizaron en general completamente, y la pureza de determinó mediante cromatografía en capa fina;

(viii) han sido utilizadas las siguientes abreviaturas:

DMF, N,N-dimetilformamida;
DMSO, sulfóxido de dimetilo;
20 THF, tetrahidrofurano;
MeOH, metanol;
HCl, ácido clorhídrico;
NaH, hidruro de sodio;
CH₂Cl₂, diclorometano;
25 H₂SO₄, ácido sulfúrico
sat., saturado
sol., solución
t.a. temperatura ambiente

eq., equivalente

Ejemplo 1

2-hidroxiamida 5-[(naftalen-1-ilmetil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (1a)

5 1,9 g del éster monometílico del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico, y 1,2 ml de N-metilmorfolina se disuelven en 20 ml de CH₂Cl₂ a -10°C. A esta solución se añade 1,5 ml de cloroformiato de isobutilo. Después de 10 minutos de agitación, se añaden 1,7 ml de 1-(aminometil)-naftaleno en 5 ml de CH₂Cl₂.

10 Se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se deja que alcance la t.a. Después de 90 minutos, se añaden 10 ml de agua y 10 ml de HCl 2N. Se separan las fases, y la fase orgánica se lava con agua. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 4,4 g de éster metílico del ácido 5-

15 [(naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-tiofen-2-carboxílico crudo (1b) el cual se purifica mediante recristalización con acetato de etilo, éter de petróleo, rendimiento 58%, p.f. 125°C.

 A una solución de 550 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina en 8 ml de MeOH, se añade 2/3 de una solución de 275 mg de

20 sodio en 8 ml de MeOH. A éste se añade una solución de 1,30 g de éster metílico del ácido 5-[(naftalen-1-ilmetil)-carbamoil]-tiofen-2-carboxílico (1b) en 30 ml de MeOH, seguido por la solución de metilato de sodio restante. Después de agitar durante 4 horas a t.a., se evapora el disolvente. Se añaden

25 20 ml de agua, se acidifica con 4 ml de ácido acético al 50% y se recoge el precipitado por filtración. Después de triturar con THF se obtienen 0,76 g de 2-hidroxiamida 5-[(naftalen-1-ilmetil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

(1a), en forma de un polvo de color blanco, p.f. 170°C.

Ejemplo 2

2-hidroxiamida 5-(4-trifluormetil-bencilamida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (2a)

5 2a se prepara a partir del éster monometílico del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico de manera análoga a la descrita para la preparación de 1a del ejemplo 1. El último paso da un rendimiento del 40% de 2-hidroxiamida 5-(4-trifluormetil-bencilamida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (2a), p.f. 172-174°C.

10 Ejemplo 3

N-hidroxi-N'-naftalen-1-ilmetil-tereftalamida (3a)

1 eq. de Wang-O-NH₂ se agita con 11 eq. de ácido tereftálico, 5,5 eq. de N,N'-diisopropilcarbodiimida, 5,5 eq. de 1-hidroxibenzotriazol y 25 eq. de diisopropiletilamina en
15 DMF durante 4 horas a 25°C. Después de esto, se lava la resina con DMF (5 veces), MeOH (3 veces), THF (3 veces) CH₂Cl₂ (3 veces) y éter dietílico (3 veces). A continuación, se agita la resina con 5 eq. de trifluoracetato de pentafluorfenilo y 10 eq. de piridina. Seguidamente, se lava la resina con DMF
20 (2 veces) seguido de CH₂Cl₂ (2 veces), seguido de éter dietílico (2 veces). A continuación, se agita la resina con 5 eq. de naftalenmetilamina, 10 eq. de diisopropiletilamina y 1 eq. de 1-hidroxibenzotriazol. A continuación, se agita con 5 eq. de trifluoracetato de pentafluorfenilo y 10 eq de piridina. A
25 continuación, se lava la resina con DMF (2 veces), seguido de CH₂Cl₂ (2 veces). Para liberar el producto del soporte sólido, se agita la resina con TFA al 50% en CH₂Cl₂ anhidro con triisopropilsilano 5% a t.a. durante 1 hora. Se filtra la fa-

se líquida, la resina se lava con CH_2Cl_2 (3 veces), y los filtrados juntos, se evaporan. El producto crudo se disuelve en terc-butanol/ H_2O (80:20) y se liofiliza. Para neutralizar cualquier resto de TFA, se añaden 100 μl de una sol. al 25% de NH_4OH y se liofiliza de nuevo. El sólido residual se purifica mediante LC-MS preparativa obteniéndose la N-hidroxi-N'-naftalen-1-ilmetil-tereftalamida, EM (APCI); 321,1 (M+1).

Ejemplo 4

2-(3-cloro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (4a)

Se calientan a reflujo, 9,0 g del éster monometílico del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico en 30 ml de cloruro de tionilo hasta que cesa el desprendimiento de gas. La mezcla se evapora y el residuo se añade lentamente a la solución de 10,3 g de 3-clorobencilamina y 20 g de trietilamina en 180 ml de CH_2Cl_2 , a 0°C . Después de 15 minutos se retira el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se deja que alcance la t.a. Después de 2 horas se interrumpe la reacción con agua, se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas juntas, se secan con Na_2SO_4 y se evaporan obteniéndose un producto crudo. Este se purifica por recristalización con éter dietílico/heptano obteniéndose 13,9 g (93%) de éster metílico del ácido 5-[(3-clorobencil)-carbamoyl]-tiofen-2-carboxílico (4b), p.f. $91-93^\circ\text{C}$. A una solución de 2,9 g de hidrocloruro de hidroxilamina en 45 ml de MeOH se añaden 25 ml de una solución de 1,4 g de sodio en 40 ml de MeOH. A esto, se añade una solución de 6,4 g del éster 4b en 30 ml de MeOH, seguido del resto de 15 ml de solución de me-

64
68

tilato de sodio. Después de agitar durante 3 horas a t.a. se acidifica la solución con HCl 1N y un poco de acetato de etilo. Precipita la 2-(3-cloro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (4a) en forma de un sólido de color blanco; 4,7 g, 73%, p.f. 183°C.

Ejemplo 5

2-(3,5-dimetil-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (5a)

Se prepara el 5a a partir del éster monometílico del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico, de una manera análoga a la descrita para la preparación de 4a, del ejemplo 4. EM (APCI): 305,3 (M+1).

Ejemplo 6

2-hexilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico (6a)

Se prepara el 6a a partir del éster monometílico del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico, de una manera análoga a la descrita para la preparación de 4a, del ejemplo 4. p.f. 171-173°C.

Ejemplo 7

2-(3,5-dimetil-bencilamida) 4-hidroxiamida del ácido tiofen-2,4-dicarboxílico (7a)

Se agitan 0,5 g de éster etílico del ácido 2-carboxi-tiofen-4-carboxílico ester (M. Janda, J. Srogl, M. Nemec, I. Stibor; Org. Prep. y Proced. Int. 3 (6) (1971) 295) y 0.67g de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida x HCl, en 50 ml de DCM durante 15 minutos. A continuación, se añaden 0,338 g de 3,5-dimetilbencilamina, y la mezcla se agita durante la

65 69

noche. La solución se extrae con HCl 2N y agua, y a continuación se evapora. El residuo se tritura con isohexano y los cristales resultantes se filtran y se secan al aire, obteniéndose 0,58 g (73%) del éster etílico del ácido 5-(3,5-dimetil-bencilcarbamoil)-tiofen-3-carboxílico crudo (7b). Este éster se convierte en el compuesto del título por reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina de una manera similar a la descrita para la conversión de 4b en 4a en el Ejemplo 4. Después de la cromatografía (sílice, acetato de etilo), se obtiene la 2-(3,5-dimetil-bencilamida) 4-hidroxiamida del ácido tiofen-2,4-dicarboxílico (7a) en forma de cristales; 44 mg, 9%, p.f. 181°C (descomp.).

Ejemplo 8

2-(3-cloro-bencilamida) 4-hidroxiamida del ácido tiofen-2,4-dicarboxílico (8a)

El 8a se prepara a partir del éster etílico del ácido 2-carboxi-tiofen-4-carboxílico, de una manera análoga a la descrita para la preparación de 7a del ejemplo 7; 163 mg, 34%, p.f. 90°C (descomp.).

Ejemplo 9

4-hidroxiamida 2-(4-trifluormetil-bencilamida) del ácido tiofen-2,4-dicarboxílico (9a)

El 9a se prepara a partir del éster etílico del ácido 2-carboxi-tiofen-4-carboxílico, de una manera análoga a la descrita para la preparación de 7a del ejemplo 7; 56 mg, 10%, p.f. 174-177°C.

Ejemplo 10

2-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amida] 4-hidroxiamida

del ácido tiofen-2,4-dicarboxílico (10a)

El 10a se prepara a partir del éster etílico del ácido 2-carboxi-tiofen-4-carboxílico, de una manera análoga a la descrita para la preparación de 7a del ejemplo 7; 16 mg, 3%,
5 p.f. 182°C (descomp.).

Ejemplo 11

2-hexilamida 4-hidroxiamida del ácido tiofen-2,4-dicarboxílico (11a)

El 11a se prepara a partir del éster etílico del ácido
10 2-carboxi-tiofen-4-carboxílico, de una manera análoga a la descrita para la preparación de 7a del ejemplo 7; 92 mg, 20%,
p.f. 150°C (descomp.).

Ejemplo 12

4-(3,5-dimetil-bencilamida) 2-hidroxiamida del ácido
15 tiofen-2,4-dicarboxílico (12a)

Se disuelven 5.0 g del éster etílico del ácido 2-carboxi-tiofen-4-carboxílico (Org. Prep. y Proced. Int. 3 (6) (1971) 295) en 50 ml de THF y se añaden 4.5 g de cloruro de tionilo. Después de calentar a reflujo durante 4 horas, la
20 mezcla se evapora. El cloruro de ácido crudo se añade a una solución de 3,1 g de O-bencilhidroxilamina y 3,06 g de trietilamina en 80 ml de DCM. Después de agitar durante 4 horas, se lava la solución con HCl 2N y agua, se seca y se evapora. Después de triturar el residuo con isohexano/éter dietílico,
25 se obtienen unos cristales brillantes del éster etílico del ácido 5-benciloxicarbamoil-tiofen-3-carboxílico (12b), los cuales se filtran y se secan al aire; 3,5 g, 46%. Se disuelven 0,46 g de NaOH en 45 ml de etanol en 5 ml de agua. Se añade el

éster 12b, y la solución se calienta a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se evapora el etanol y la fase acuosa se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se acidifica con HCl 2N y el precipitado formado se recoge por filtración, obteniéndose 2,8 g (88%) de ácido 5-benciloxycarbamoil-tiofen-3-carboxílico (12c) en forma de un sólido.

Se disuelven 0,4 g del ácido 5-benciloxycarbamoil-tiofen-3-carboxílico (12c) en 50 ml de DCM, y se añaden 0,387 g de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida x HCl. Después de agitar durante 15 minutos, se añaden 0,195 g de 3,5-dimetilbencilamina, y la mezcla se agita durante la noche.

La solución se extrae con HCl 2N y agua, y a continuación se evapora. El residuo se tritura con éter/isohexano y los cristales resultantes se filtran y se secan al aire, obteniéndose 0,44 g (77%) de 2-(benciloxi-amida) 4-(3,5-dimetil-bencilamida) del ácido tiofen-2,4-dicarboxílico (12d). Esta se hidrogena en una mezcla 1:1 de THF y MeOH empleando Pd/CaSO₄/C, y se purifica mediante HPLC/EM preparativa obteniéndose el 12a: EM (APCI): 303,1 (M-1).

20 Ejemplo 13

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, se prepararon los siguientes compuestos:

1. 4-(3-cloro-bencilamida) 2-hidroxiamida del ácido tiofen-2,4-dicarboxílico
- 25 2. 4-hexilamida 2-hidroxiamida del ácido tiofen-2,4-dicarboxílico

Ejemplo 14

Ester metílico del ácido 4-{[(5-hidroxycarbamoil-tiofen-

32
68

2-carbonil)-amino]-metil}-benzoico

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 12, pero empleando el éster metílico del ácido 2-carboxi-tiofen-5-carboxílico, y el 4-(aminometil)-benzoato de metilo, como material de partida, se prepara el éster metílico del ácido 4-{{{5-hidroxycarbamoil-tiofen-2-carbonil)-amino]-metil}-benzoico, p.f.: 156-166°C.

Ejemplo 15

De manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, y empleando métodos conocidos como están descritos en la literatura (p. ej., en trabajos estándar tales como Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" ("Métodos de Química Orgánica"), Georg Thieme Verlag" Stuttgart; Organic Reactions ("Reacciones orgánicas"), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), se prepararon los siguientes compuestos y se caracterizaron mediante EM (APCI):

1. Hidroxiamida del ácido 5-(4-bencilidril-piperacina-1-carbonil)-tiofen-2-carboxílico
2. 2-bencilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
3. 2-hidroxiamida 5-[(3-metil-butil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
4. 2-hidroxiamida 5-(fenetil-amida) del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
5. 2-hidroxiamida 5-[[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
6. 2-(4-fluoro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

23
69

7. 2-hidroxiamida 5-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
8. 2-(2-etoxi-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 5 9. 2-(2,4-difluoro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
10. 2-hidroxiamida 5-indan-1-ilamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
11. 2-[(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-amida] 5-hidroxiamida
10 del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
12. Hidroxiamida del ácido 5-(4-fenil-piperacina-1-carbonil)-tiofen-2-carboxílico
13. 2-hidroxiamida 5-[(3-isopropoxi-propil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 15 14. Hidroxiamida del ácido 5-(4-acetil-piperacina-1-carbonil)-tiofen-2-carboxílico
15. 2-dibutilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
16. Hidroxiamida del ácido 5-(4-benzil-piperidina-1-carbonil)-tiofen-2-carboxílico
20
17. 2-hidroxiamida 5-[(piridin-3-ilmetil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
18. 2-ciclohexilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 25 19. 2-ciclopropilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
20. 2-hidroxiamida 5-{[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-amida} del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

74
70

21. 2-hidroxiamida 5-(2-metoxi-bencilamida) del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
22. 2-[(2-ciclohex-1-enil-etil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 5 23. 2-hidroxiamida 5-[(2-morfolin-4-il-etil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
24. 2-hidroxiamida 5-[(2-metilsulfanil-etil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
25. 2-hidroxiamida 5-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amida]
10 del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
26. 2-hidroxiamida 5-fenilamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
27. Hidroxiamida del ácido 5-(morfolino-4-carbonil)-tiofen-2-carboxílico
- 15 28. 2-hidroxiamida 5-[(4-metoxi-fenil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
29. Hidroxiamida del ácido 5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-carboxílico
30. 2-[(4-benciloxi-fenil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido
20 tiofen-2,5-dicarboxílico
31. 5-hidroxiamida 2-[(4-chloro-fenil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
32. 2-hidroxiamida 5-[(4-iodo-fenil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 25 33. 2-[(3-etil-fenil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
34. 2-[(4-etil-fenil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

70
71

- 34 -

35. 2-[(3-chloro-fenil)-amida] 5-hidroxiāmida del ácido tio-
fen-2,5-dicarboxílico
36. 2-hidroxiāmida 5-[(3-iodo-fenil)-amida] del ácido tio-
fen-2,5-dicarboxílico
- 5 37. Hidroxiāmida del ácido 5-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]de-
cano-8-carbonil)-tiofen-2-carboxílico
38. 2-hidroxiāmida 5-[(3-morfolin-4-il-propil)-amida] del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
39. 2-hidroxiāmida 5-pentilāmida del ácido tiofen-2,5-dicar-
10 boxílico
40. 2-[(2-dietilamino-etil)-amida] 5-hidroxiāmida del ácid
tiofen-2,5-dicarboxílico
41. 2-heptilāmida 5-hidroxiāmida del ácido tiofen-2,5-dicar-
boxílico
- 15 42. 2-hidroxiāmida 5-(isobutil-amida) del ácido tiofen-2,5-
dicarboxílico
43. 2-hidroxiāmida 5-nonilāmida del ácido tiofen-2,5-dicar-
boxílico
44. 2-hidroxiāmida 5-[(1-fenil-etil)-amida] del ácido tio-
20 fen-2,5-dicarboxílico
45. 2-[2-(4-fluor-fenil)-etil]-amida 5-hidroxiāmida del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
46. 2-hidroxiāmida 5-[2-(5-nitro-piridin-2-ilamino)-etil]-
amida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 25 47. 2-hidroxiāmida 5-(3-metil-bencilāmida) del ácido tiofen-
2,5-dicarboxílico
48. 2-hidroxiāmida 5-[(2-p-tolil-etil)-amida] del ácido tio-
fen-2,5-dicarboxílico

76
72

49. 2-hidroxiamida 5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-
amida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
50. 2-hidroxiamida 5-[(2-piperidin-1-il-etil)-amida] del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 5 51. 2-ciclobutilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-
dicarboxílico
52. 2-(2-fluoro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tio-
fen-2,5-dicarboxílico
53. 2-hidroxiamida 5-[(2-fenil-propil)-amida] del ácido tio-
10 fen-2,5-dicarboxílico
54. 2-(2,3-dimetoxi-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido
tiofen-2,5-dicarboxílico
55. 2-[(1-benzil-piperidin-4-il)-amida] 5-hidroxiamida del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 15 56. Ester etílico del ácido 4-[(5-hidroxicarbamoil-tiofen-2-
carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico
57. 2-[(3-dimetilamino-2,2-dimetil-propil)-amida] 5-hidroxi-
amida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
58. 2-[(3-etoxi-propil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tio-
20 fen-2,5-dicarboxílico
59. 2-[(3-dimetilamino-propil)-amida] 5-hidroxiamida del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
60. 2-[2-(2-chloro-fenil)-etil]-amida 5-hidroxiamida del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 25 61. 2-hidroxiamida 5-(2-trifluorometil-bencilamida) del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
62. 2-hidroxiamida 5-(3-trifluorometil-bencilamida) del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

73

63. 2-(2,5-difluoro-bencilamida) 5-hidroxiámida del ácido
tiofen-2,5-dicarboxílico
64. 2-(2,6-difluoro-bencilamida) 5-hidroxiámida del ácido
tiofen-2,5-dicarboxílico.
- 5 65. 2-(3,4-difluoro-bencilamida) 5-hidroxiámida del ácido
tiofen-2,5-dicarboxílico
66. 2-hidroxiámida 5-[(3-imidazol-1-il-propil)-amida] del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
67. 2-[(1-ciclohexil-etil)-amida] 5-hidroxiámida del ácido
10 tiofen-2,5-dicarboxílico
68. 2-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-amida 5-hidroxiámida del áci-
do tiofen-2,5-dicarboxílico
69. 2-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-amida 5-hidroxiámida del áci-
do tiofen-2,5-dicarboxílico
- 15 70. 2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-etil]-amida 5-hidroxiámida del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
71. 2-ciclopropilmetil-amida 5-hidroxiámida del ácido tio-
fen-2,5-dicarboxílico
72. 2-[2-(2-fluor-fenil)-etil]-amida 5-hidroxiámida del áci-
20 do tiofen-2,5-dicarboxílico
73. 2-[(4-dietilamino-1-metil-butil)-amida] 5-hidroxiámida
del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
74. 2-hidroxiámida 5-[(2-piridin-2-il-etil)-amida] del ácido
tiofen-2,5-dicarboxílico
- 25 75. 2-hidroxiámida 5-[(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida] del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
76. 2-hidroxiámida 5-[(1-metil-hexil)-amida] del ácido tio-
fen-2,5-dicarboxílico

77. 2-cicloheptilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
78. 2-ciclopentilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 5 79. 2-(2,4-dichloro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
80. 2-[(3-dietilamino-propil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
81. 2-[(1,5-dimetil-hexil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido
10 tiofen-2,5-dicarboxílico
82. 2-[(2,2-difenil-etil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
83. Ester etílico del ácido 3-[(5-hidroxicarbamoil-tiofen-2-carbonil)-amino]-butírico
- 15 84. 2-[(2-etil-hexil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
85. 2-hidroxiamida 5-(4-metoxi-bencilamida) del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
86. 2-hidroxiamida 5-(4-metil-bencilamida) del ácido tiofen-
20 2,5-dicarboxílico
87. 2-hidroxiamida 5-[(3-fenil-propil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
88. 2-[(2-diisopropilamino-etil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 25 89. 2-hidroxiamida 5-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
90. 2-[(3,3-difenil-propil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

37
75

- 38 -

91. 2-(2-amino-bencilamida) 5-hidroxiāmida del ácido tiofen-
2,5-dicarboxílico
92. 2-(4-bromo-bencilamida) 5-hidroxiāmida del ácido tiofen-
2,5-dicarboxílico
- 5 93. 2-(3,5-bis-trifluormetil-bencilamida) 5-hidroxiāmida del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
94. 2-(3-bromo-bencilamida) 5-hidroxiāmida del ácido tiofen-
2,5-dicarboxílico
95. 2-(3-fluoro-bencilamida) 5-hidroxiāmida del ácido tio-
10 fen-2,5-dicarboxílico
96. 2-hidroxiāmida 5-(3-metoxi-bencilamida) del ácido tio-
fen-2,5-dicarboxílico
97. 2-(2-chloro-6-fluoro-bencilamida) 5-hidroxiāmida del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 15 98. 2-(4-tert-butil-bencilamida) 5-hidroxiāmida del ácido
tiofen-2,5-dicarboxílico
99. 2-hidroxiāmida 5-{[2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-amida}
del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
100. 2-[(2-bencilsulfanil-etil)-amida] 5-hidroxiāmida del
20 ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
101. 2-hidroxiāmida 5-{[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-amida} del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
102. 2-{[2-(4-chloro-fenil)-etil]-amida} 5-hidroxiāmida del
ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 25 103. 2-{[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida} 5-hidroxiāmida
del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
104. 2-hidroxiāmida 5-[(2-fenoxi-etil)-amida] del ácido tio-
fen-2,5-dicarboxílico

105. 2-hidroxiamida 5-[(4-fenil-butil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
106. 2-[(3,4-dimetil-fenil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico.
- 5 107. hidroxiamida del ácido 5-(4-Pirimidin-2-il-piperacina-1-carbonil)-tiofen-2-carboxílico
108. 2-[(3,4-dimetoxi-fenil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
109. 2-[(4-tert-butil-fenil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 10 110. 2-hidroxiamida 5-[(4-metoxi-2-metil-fenil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
111. 2-[(4-dimetilamino-fenil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 15 112. 2-hidroxiamida 5-[(4-fenoxi-fenil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
113. 2-hidroxiamida 5-p-tolilamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
114. 2-hidroxiamida 5-[(4-piperidin-1-il-fenil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 20 115. Ester metílico del ácido 1-(5-hidroxicarbamoil-tiofen-2-carbonil)-piperidin-4-carboxílico
116. 2-hidroxiamida 5-[metil-(1-metil-piperidin-4-il)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 25 117. 2-hidroxiamida 5-{metil-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amida} del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
118. 2-(butil-metil-amida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

24
77

119. 2-dietilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-di-carboxílico
120. 2-[(4-ciclohexil-fenil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico.
- 5 121. 2-hidroxiamida 5-[metil-(2-metilamino-etil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
122. 2-[etil-(3-etilamino-propil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
123. Hidroxiamida del ácido 5-[4-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-
10 etil)-piperazin-1-carbonil]-tiofen-2-carboxílico
124. Hidroxiamida del ácido 5-(4-Dimetilcarbamoilmetil-piperazin-1-carbonil)-tiofen-2-carboxílico
125. Hidroxiamida del ácido 5-[4-(2-oxo-2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-carbonil]-tiofen-2-carboxílico
- 15 126. 2-hidroxiamida 5-(3-trifluorometoxi-bencilamida) del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
127. 2-hidroxiamida 5-(3-fenoxi-bencilamida) del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
128. 2-hidroxiamida 5-[(1-metil-3-fenil-propil)-amida] del
20 ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
129. 2-hidroxiamida 5-[(3-metoxi-propil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
130. 2-(4-cloro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 25 131. 2-[(2-acetilamino-etil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
132. 2-hidroxiamida 5-[(1-metil-heptil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

82
78

133. 2-hidroxiamida 5-[(1-metil-butil)-amida] del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
134. 2-allilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 5 135. 2-[(1,3-dimetil-butil)-amida] 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
136. 2-hidroxiamida 5-propilamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 10 137. 2-sec-butilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
138. 2-butilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
139. 2-(3,4-dicloro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico
- 15 140. 2-(2,3-dicloro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicarboxílico

Example 16

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3, y empleando métodos ya conocidos como se describen en la literatura (p. ej., en trabajos estándar tales como Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" ("Métodos de Química Orgánica"), Georg Thieme Verlag" Stuttgart; Organic Reactions ("Reacciones orgánicas"), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), se prepararon los siguientes compuestos y se caracterizaron mediante (APCI):

20

25

141. 4-(4-benzidril-piperazin-1-carbonil)-N-hidroxi-benzamida
142. N-hidroxi-N'-piridin-3-ilmetil-tereftalamida
143. N-bencil-N'-hidroxi-tereftalamida

144. N-ciclohexil-N'-hidroxi-tereftalamida
145. N-ciclopropil-N'-hidroxi-tereftalamida
146. N-hexil-N'-hidroxi-tereftalamida
147. N-hidroxi-N'-(3-metil-butil)-tereftalamida
5 148. N-hidroxi-N'-fenetil-tereftalamida
149. N-hidroxi-N'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-tereftalamida
150. N-(3-cloro-benzil)-N'-hidroxi-tereftalamida
151. N-hidroxi-N'-(2-metoxi-bencil)-tereftalamida
152. N-(4-fluoro-bencil)-N'-hidroxi-tereftalamida
10 153. N-hidroxi-N'-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-tere-
ftalamida
154. N-hidroxi-N'-(4-trifluormetil-bencil)-tereftalamida
155. N-(2,4-difluor-bencil)-N'-hidroxi-tereftalamida
156. N-hidroxi-N'-indan-1-il-tereftalamida
15 157. N-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-N'-hidroxi-tereftalamida
158. N-hidroxi-4-(4-fenil-piperazin-1-carbonil)-benzamida
159. N-(3,5-dimetil-bencil)-N'-hidroxi-tereftalamida
160. N-hidroxi-N'-(3-isopropoxi-propil)-tereftalamida
161. 4-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-N-hidroxi-benzamida
20 162. N,N-dibutil-N'-hidroxi-tereftalamida
163. 4-(4-bencil-piperidin-1-carbonil)-N-hidroxi-benzamida
164. N-hidroxi-N'-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-tere-
ftalamida
165. N-(2-etoxi-bencil)-N'-hidroxi-tereftalamida
25 166. N-(2-ciclohex-1-enil-etil)-N'-hidroxi-tereftalamida
167. N-hidroxi-N'-(2-morfolin-4-il-etil)-tereftalamida
168. N-hidroxi-N'-(2-metilsulfanil-etil)-tereftalamida
169. N-hidroxi-N'-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-tereftalamida

Ejemplo 17

Evaluación de los efectos sobre una línea celular de carcinoma de colon humano, de los compuestos de la invención

El MTT se emplea extensamente para la determinación cuantitativa de los efectos citotóxicos o la quimiosensibilidad de las células tumorales in vitro. El ensayo se basa en la escisión de la sal de tetrazolilo amarilla MTT en cristales de formazán de color púrpura, por las células metabólicamente activas. Para detalles ver Rubinstein, L.V., et al., J. Natl. Cancer Inst. 82 (1990) 1113-1118.

Se efectuó el siguiente ensayo: Se cultivaron células HT-29 (línea celular del carcinoma de colon humano) en RPMI 1640, 2,5% de FCS, 2 mM de glutamina, 100 u/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin. Para el ensayo, las células se sembraron en 384 placas de pocillos, 900 células por pocillo en el mismo medio. Al día siguiente se añadieron compuestos (disueltos 10 mM en DMSO) en varias concentraciones oscilando de 30 uM a 1,5 nM. Después de 5 días, se realizó el ensayo MTT principalmente de acuerdo con las instrucciones del fabricante (kit de proliferación celular I, MTT, de Roche Molecular Biochemicals). En resumen: el reactivo de marcado MTT se añadió a una concentración final de 0,5 mg/ml, se añadió y se incubó durante 4 horas a 37°C, 5% de CO₂. Durante este tiempo de incubación se formaron cristales de formazán de color púrpura. Después de la adición de la solución de solubilización (20% SDS en HCl 0,02M), las placas se incubaron durante la noche a 37 C, 5% de CO₂. Después de un cuidadoso

85
81

mezclado, se midieron las placas en el Victor 2 (espectrofotómetro Wallac, de escaneado de pocillos) a 550 nm.

Una disminución en el número de células vivas, da como resultado una disminución en la actividad metabólica total de la muestra. La disminución va directamente en correlación con la cantidad de color púrpura resultante de la solubilización de los cristales de formazán de color púrpura. Se efectúa la determinación del IC50 empleando el ajuste XL.

Tabla 1

10

Compuestos de acuerdo con esta invención	IC50 HT29 384 [µM]
Ejemplo 15, n° 128	0,02
Ejemplo 15, n° 81	0,03
Ejemplo 15, n° 104	0,04
Ejemplo 5	0,05
Ejemplo 15, n° 93	0,05
Ejemplo 15, n° 94	0,07
Ejemplo 15, n° 98	0,07
Ejemplo 2	0,11
Ejemplo 4	0,14
Ejemplo 15, n° 90	0,14
Ejemplo 15, n° 139	0,17

Ejemplo 18

Formulación de comprimidos

	Item	Ingredientes	mg/comprimido	
15	1	Compuesto 2a	25	100
	2	Lactosa anhidra	73	35

3	Croscarmellose	6	8
	sódica		
4	Povidone K30	5	6
5	Estearato de magnesio	1	1
5	Peso total	110	150

El compuesto 2a está descrito en el ejemplo 2.

Procedimiento:

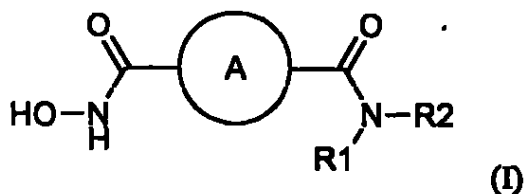
1. Mezclar los items 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 15 minutos
- 10 2. Granular la mezcla de polvo del paso 1 con solución 20% de Povidone K30 (item 4).
3. Secar el granulado del paso 2 a 50°C.
4. Pasar el granulado del paso 3 a través de un equipo de molienda adecuado.
- 15 5. Añadir el item 5 al granulado molido del paso 4, y mezclar durante 3 minutos.
6. Comprimir el granulado del paso 5 en una prensa adecuada.

Lista de referencias

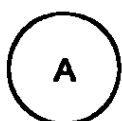
- Cancer: Principles & Practice of Oncology ("Principios y
práctica de la Oncología"), Vincent T. DeVita, Jr.,
5 Samuel Hellmann, Steven A. Rosenberg; 5^a ed., Lippin-
cott-Raven Publishers 1997
- Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie ("Métodos de la
Química Orgánica"), Georg Thieme Verlag", Stuttgart;
Organic Reactions ("Reacciones orgánicas"), John
10 Wiley & Sons, Inc., Nueva York
- Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie ("Métodos de la
Química orgánica"), Vol. XV/1 and XV/2
- Koyama, Y., et al., Blood ("Sangre"), 96 (2000) 1490-1495
- Marks, P.M., et al., J. Natl. Cancer Inst. 92 (2000) 1210-
15 1216
- Org. Prep. and Proced. Int. 3 (6) (1971) 295
- Rubinstein, L.V., et al., J. Natl. Cancer Inst. 82 (1990)
1113-1118
- US 2,680,731
- 20 US 5,369,108
- WO 98/55449
- Z. Phys. Chem. (Leipzig) 262 (3) (1981) 445-448

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de formula I

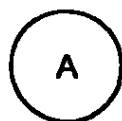


en donde



10 representa un anillo fenilo que puede estar sin substi-
tuir o substituido con 1, 2 ó 3 substituyentes independiente-
mente seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de
1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo
de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a
15 4 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-
amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo al-
quilendioxilo de 1 a 3 átomos de carbono ó un grupo acilo,

6



20

 representa un anillo tiofeno que puede estar sin substi-
tuir o substituido por 1 ó 2 substituyentes independientemen-
te seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo de 1
a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidroxilo, alcoxilo de
25 1 a 4 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4

89
85

- 48 -

átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-amino, o un alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilendioxilo de 1 a 3 átomos de carbono ó un grupo acilo,

5 y

R1 y R2 son los mismos o diferentes entre sí, y son,
un átomo de hidrógeno;

un grupo alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, ramificado o sin ramificar, el cual

10 puede estar sin substituir o substituido con 1 ó varios substituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halógeno, hidroxilo, nitro, amino, un grupo carbocíclico o heterocíclico,

y en donde, en una cadena de más de 2 átomos de longitud, uno o varios átomos no adyacentes pueden ser reemplazados por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre,

15 y en donde 2 átomos pueden estar unidos entre sí mediante un doble o triple enlace;

un grupo carbocíclico;

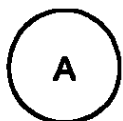
20 un grupo heterocíclico;

ó R1 y R2 juntamente con el átomo de nitrógeno forman un anillo de 3-6 miembros el cual puede contener adicionalmente heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el cual puede ser condensado por un grupo
25 carbocíclico o por un grupo heterocíclico y el cual puede estar sin substituir o substituido con 1, 2 ó 3 substituyentes independientemente seleccionados entre un átomo de halógeno,

un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluormetilo, hidr-
xilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, hetarilo,
arilalquilo, arilalquiloxilo, ariloxilo, alquilendioxilo de 1
a 3 átomos de carbono, nitro, amino, alquilamino de 1 a 4
5 átomos de carbono, di[alquilo de 1 a 4 átomos de carbono]-
amino, alcanoilamino de 1 a 4 átomos de carbono, ó un grupo
acilo;

sus enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y sales
fisiológicamente aceptables de los mismos.

10 2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde

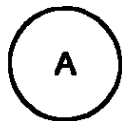


15 es tiofeno, y R₁ es hidrógeno y R₂ tiene el significado
de más arriba.

3. Compuestos de formula I de acuerdo con las reivindi-
caciones 1 ó 2, en donde R₂ es bencilo o bencilo substituido.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindi-
cación 1, en donde

20



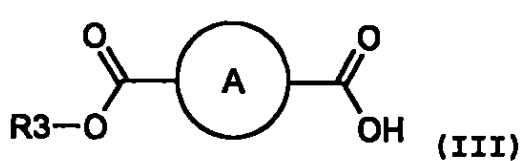
es tiofeno, y R₁ y R₂ juntamente con el átomo de ni-
trógeno forman un anillo de piperazina o piperidina, el cual
puede estar substituido con acetilo, benzhidrilo o fenilo, en
25 donde los grupos fenilo pueden estar substituidos.

91
87

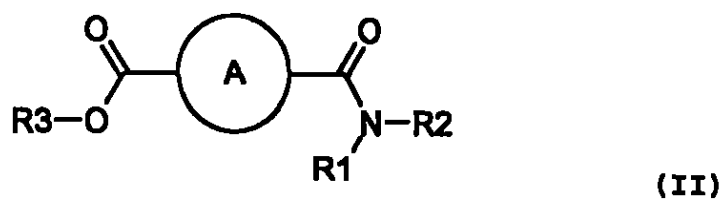
5. Compuestos de formula I de acuerdo c n la reivin-
dicación 1, seleccionados del grupo formado por:

- 2-hidroxiamida 5-[(naphtalen-1-ilmetil)-amida] del ácido
tiofen-2,5-dicarboxílico
- 5 2-hidroxiamida 5-(4-trifluormetil-bencilamida) del ácido
tiofen-2,5-dicarboxílico
- N-hidroxi-N'-naphtalen-1-ilmetil-terephtalamida
- 2-(3-cloro-bencilamida) 5-hidroxiamida del ácido tiofen-
2,5-dicarboxílico
- 10 2-(3,5-dimetil-bencilamida)5-hidroxiamida del ácido tio-
fen-2,5-dicarboxílico
- 2-hexilamida 5-hidroxiamida del ácido tiofen-2,5-dicar-
boxílico

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de
15 acuerdo con las reivindicaciones 1 - 5 mediante la reacción
de un compuesto de fórmula III



en donde A tiene el significado definido anteriormente y
R₃ es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
20 con una amina de formula HNR₁R₂ en presencia de un agente
activador, en donde R₁ y R₂ tienen el significado definido
anteriormente, para dar un compuesto de formula II



92
88

- 51 -

el cual se hace reaccionar con hidroxilamina en presencia de una base adecuada,

después de lo cual los compuestos obtenidos de la formula I se convierten en sus enantiómeros, diastereoisómeros, racematos o sales fisiológicamente aceptables.

7. Medicamentos que contienen como ingredientes activos, un compuesto de formula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, mezclado con excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, útil para la preparación de un medicamento que tiene actividad de inhibidor de la desacetilasa de la histona (HDAC).

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 como inhibidor de la proliferación celular.

F. Hoffmann
20906
89

TRADUCCION OFICIAL No. 9898

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

Traducción de las legalizaciones y apostilla en alemán que se encuentran a
continuación de una declaración expedida en idioma inglés por el notario Peter
Kuster, el 17.08.2002, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un
documento de Cesión, caso 20906, "Derivados aromáticos de ácido hidroxámico"
escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG

Protocolo notarial P 698 / 2002

Certifico la autenticidad de la firma antecedente puesta ante mí por la señora
Dra. Ulrike Leser-Relff, nacida el 20 de agosto 1959
domiciliada en 82377 Penzberg, Weidenweg 6,
a quien conozco en persona.

Penzberg, 15.05.2002

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea notarial)

Dr. Gregor Basty, Notario

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de junio 2002

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 4854/9731

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Ministerio de Justicia No. 698 Minjusticia

ALABAMA

505371

For
CUTTING OFF THE
DOCKETS
LAS FUNCIONES PUNTO

PO SEASUME
DE LA MISION DEL TEXO

2003 DEC -2 A 13:38

For
DE LEGALIZACION
DE LA DE BUREAU

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, 27 de noviembre 2003

C. 1681

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
 MARIQUITA No. 998 MARIQUITA

91 98

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-12-04-879
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Colombia

Caso 20906

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 17-06-2002 (día diecisiete de junio de dos mil dos)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2002 No. 326

Hay un sello.

92-96

IRASPASQ

Caso 20906

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Ulrike Leser-Reiff, biólogo, ciudadano alemán

6 Weidenweg, D-82377 Penzberg, Alemania

Tim Sattelkau, químico, ciudadano alemán

67 Altriper Strasse, D-67065 Ludwigshafen

Gerd Zimmermann, químico, ciudadano alemán

9A Rheinstrasse, D-76351 Linkenheim, Alemania

**CEDENTE(S), por el presente declaro/amos que soy/somos el inventor
único/conjunto de la invención llamada**

DERIVADOS AROMATICOS DE ÁCIDO HIDROXAMICO

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

País/paises : Europa

Fecha(s) de registro : 15 de junio de 2001

93 97

Número de registro : 01114496.1

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines

94-98

y provecho PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Penzberg, Alemania, este día 15 de mayo de 2002

Por

(firma: ilegible)

Ulrike Leser-Reiff

Firmado en , , este día de de

Por

Tim Sattelkau

Gerd Zimmermann

Se requiere Notarización

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 4 de diciembre de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

95 99

Colombia

F. Hoffmann-
Case 20906

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basel/Switzerland, this 17-06-2002 (seventeenth day of June two thousand and two)

Dr. P. Kuster
MW

Leg. Prot. 2902 No. 326

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12

APOSTILLE Postfach
CH-4001 Basel
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

3. in seiner Eigenschaft als

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

Bestätigt 18. Juni 2002

5. in Basel (Bâle)

6. am

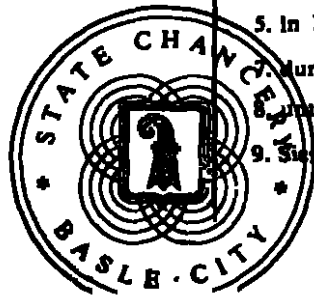
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 4757/9'731

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

Fischer
Held Fischer



Assignment

I/WE, the undersigned

Ulrike Leser-Reiff, biologist, a German citizen
6 Weidenweg, D-82377 Penzberg, Germany

Tim Sattelkau, chemist, a German citizen
4 Renzstrasse, D-68161 Mannheim, Germany
67 Altriper Strasse, D-67065 Ludwigshafen

Gerd Zimmermann, chemist, a German citizen
9A Rheinstrasse, D-76351 Linkenheim, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

hydroxamic
Aromatic dicarboxylic acid derivatives useful as HDAC inhibitors

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe
Filing date(s) : June 15, 2001
Filing number(s) : 01114496.1

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at PENZBERG, GERMANY, this 15th day of MAY, 2002
by

Ulrike Leser-Reiff
Ulrike Leser-Reiff

Signed at _____, this _____ day of _____
by

Tim Sattelkau

Gerd Zimmermann

Notarization required

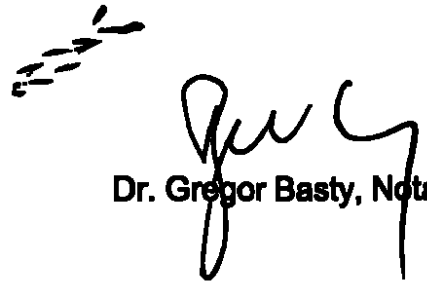
101
97

URNr. P 698 / 2002

Beglaubigt wird hiermit die Echtheit vorstehender, vor mir vollzogener
Unterschrift von

Frau Dr. Ulrike Leser-Reiff, geb. Leser, geboren am 20. August 1959,
wohnhaft 82377 Penzberg, Weidenweg 6,
persönlich bekannt.

Penzberg, den 15.05.2002


Dr. Gregor Basty, Notar

F. Hoffmann
20906
98 102

TRADUCCION OFICIAL No. 9898

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber,
resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-.-

Traducción de las legalizaciones y apostilla en alemán que se encuentran a
continuación de una declaración expedida en idioma inglés por el notario Peter
Kuster, el 17.06.2002, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un
documento de Cesión, caso 20906, "Derivados aromáticos de ácido hidroxámico "
escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG

Legalización de firma

Certifico la autenticidad de la firma antecedente del señor
Dr. Tim Sattelkau, nacido el 15.10.1989,
domiciliado en Altripper Strasse 67, 67065 Ludwigshafen
-identificado con su cédula de ciudadanía.

Mannheim, 05 de junio 2002

Notaría I de Mannheim

Fdo.: firma ilegible

(sello redondo en tinta:)

(Dr. Schwenger) notario

Notaria de Mannheim

1 UR 1820/2002

Costas en el duplicado

Legalización de firma

Certifico la autenticidad de la firma antecedente del señor
Dr. Gerd Zimmermann, nacido el 04.05.1943,
domiciliado en Rheinstr. 9 a, 76351 Linkenheim-Hochstetten
-identificado con su cédula de ciudadanía.

Mannheim, 06 de junio 2002

Notaría I de Mannheim

Fdo.: firma ilegible

(sello redondo en tinta:)

(Dr. Schwenger) notario

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA/INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Legalización No. 598 Minjusticia

Notaria de Mannheim
1 UR 1843/2003
Costas en el duplicado

403
2/99

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de junio 2002

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 4853/9730

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, 27 de noviembre 2003

C. 2200

LUZ ARRIAGA DE HERBER
INSTRUMENTO PÚBLICO OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No. 598 Min. Justicia

505370

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

505370

2003 DEC -2 A 10:30

Lucy Amaya

Edo

CORPORACION
DE LEGALIZACIONES
LAS POLICIAS

CORPORACION
DE LEGALIZACIONES
LAS POLICIAS DE BOGOTA D.C.

100 24

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-12-04-678
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Colombia

Caso 20906

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 17-06-2002 (día diecisiete de junio de dos mil dos)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2002 No. 323

Hay un sello.

TRASPASO

Caso 20906

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Ulrike Leser-Reiff, biólogo, ciudadano alemán

6 Weidenweg, D-82377 Penzberg, Alemania

Tim Sattelkau, químico, ciudadano alemán

67 Altriper Strasse, D-67065 Ludwigshafen

Gerd Zimmermann, químico, ciudadano alemán

9A Rheinstrasse, D-76351 Linkenheim, Alemania

**CEDENTE(S), por el presente declaro/amos que soy/somos el inventor
único/conjunto de la invención llamada**

DERIVADOS AROMATICOS DE ÁCIDO HIDROXAMICO

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

País/países : Europa

Fecha(s) de registro : 15 de junio de 2001

Número de registro : 01114496.1

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines

y provecho PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en , , este día de de

Por

Ulrike Leser-Reiff

Firmado en Mannheim, Alemania, este día 5 de junio de 2002

Por

(firma: ilegible)

Tim Sattelkau

(firma: ilegible)

Gerd Zimmermann

Se requiere Notarización

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 4 de diciembre de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

F. Hoffmann-
Case 20906

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

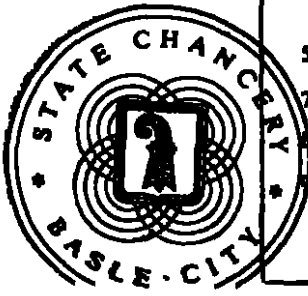
F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basle/Switzerland, this 17-06-2002 (seventeenth day of June two thousand and two)

Dr. P. Kuster
Notar

Leg. Prot. 2002 No. 323



Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Apostille
Petendstrasse 12
Postfach 120
CH-4001 Basel
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von *P. Kuster*
3. in seiner Eigenschaft als *Notar*
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) *Basel*

Bestätigt 18. Juni 2002

5. in Basel (Bâle)
6. orts
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt
8. unter Nr. *4812/9.750*
9. Siegel/Stempel:
10. Unterschrift: *Fischer*
Heidi Fischer

Assignment

105

I/WE, the undersigned

Ulrike Leser-Reiff, biologist, a German citizen
6 Weidenweg, D-82377 Penzberg, Germany

Tim Sattelkau, chemist, a German citizen
1-Rosastrasse, D-68161 Mannheim, Germany
67 Altriper Strasse, D-67065 Ludwigshafen
Gerd Zimmermann, chemist, a German citizen
9A Rheinstrasse, D-76351 Linkenheim, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

hydroxamic
Aromatic dicarboxylic acid derivatives useful as HDAC inhibitors

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe
Filing date(s) : June 15, 2001
Filing number(s) : 01114496.1

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at _____, this _____ day of _____
by _____

Ulrike Leser-Reiff

Signed at MAUBUEN, 05./06. , this June day of 2002
by GERMANY

Tim Sattelkau

Gerd Zimmermann

Notarization required

Unterschriftsbeglaubigung

Vorseitige, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Tim Sattelkau, geb am. 15.10.1969,

wohnhaft Altriper Strasse 67, 67065 Ludwigshafen

- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich.

Mannheim, den 05. Juni 2002



Notariat I Mannheim

Dr. Schwenger
(Dr. Schwenger) Notar

1 UR/1870/2002

Kosten bei Zweitschrift

Unterschriftsbeglaubigung

444
107

Vorseitige, vor mir vollzogene Unterschrift von

Herrn Dr. Gerd Zimmermann, geb. am 04.05.1943,
wohnhaft Rheinstr. 9 a, 76351 Linkenheim-Hochstetten

- ausgewiesen durch Personalausweis -

beglaubige ich.

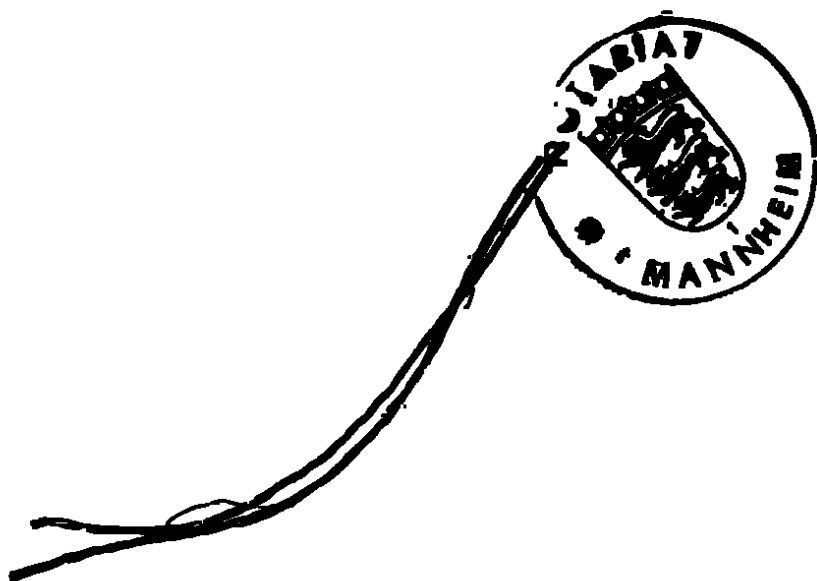
Mannheim, den 06. Juni 2002

Notariat I Mannheim

Dr. Schwenger
(Dr. Schwenger) Notar

1 UR/1863/2002
Kosten bei Zweitschrift





**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 42
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2
- ♦

COMPLETA [X]

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 []

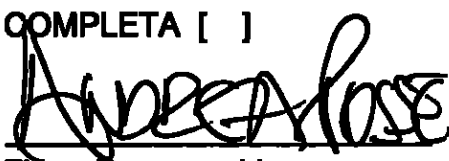
INCOMPLETA []

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 trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



108
109

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Oficio N° 00520

ASUNTO:

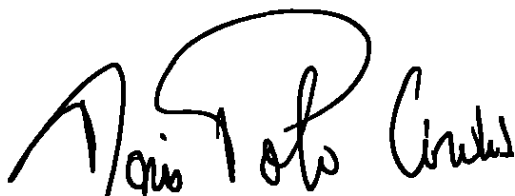
Radicación N°	03-108279
Solicitud internacional	PCT/EP02/06488
Fecha inicio fase nacional	15/01/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ❑ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486). En la cesión de inventores la materia no corresponde con la materia de la solicitud internacional. Anexar documentos para aclarar.
- ❑ La materia referida en la solicitud nacional no coincide con la referida en la solicitud internacional. Anexar documentos para aclarar.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.(E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 16 ENE. 2004