

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 24652631 ~~0000000~~ Folios: 112
Fecha (UCB): 2004-05-03 16:17:33
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NRC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2623 DIVISION DE CUENTAS CREDITICAS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

☒ Capítulo I Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(74)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Birmensdorf 85 CH 4056
Basilea

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 061 264111 Fax: 061 264130

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

G.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número:

3

REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 FIRST (66)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP02/2343

Fecha: Noviembre 8, 2001

Publicación Internacional No.

WO 03/03598 A1

Fecha: Mayo 16, 2003

6 TÍTULO (64) COMBINACIÓN DE INHIBIDOR DE GTP DUTIGERASA Y INHIBIDOR DE DESACETILASA DE HISTONA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 45/06

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América
Estados Unidos de América

(32) Fecha

Noviembre 8, 2001
Octubre 17, 2002

(31) Número de Solicitud

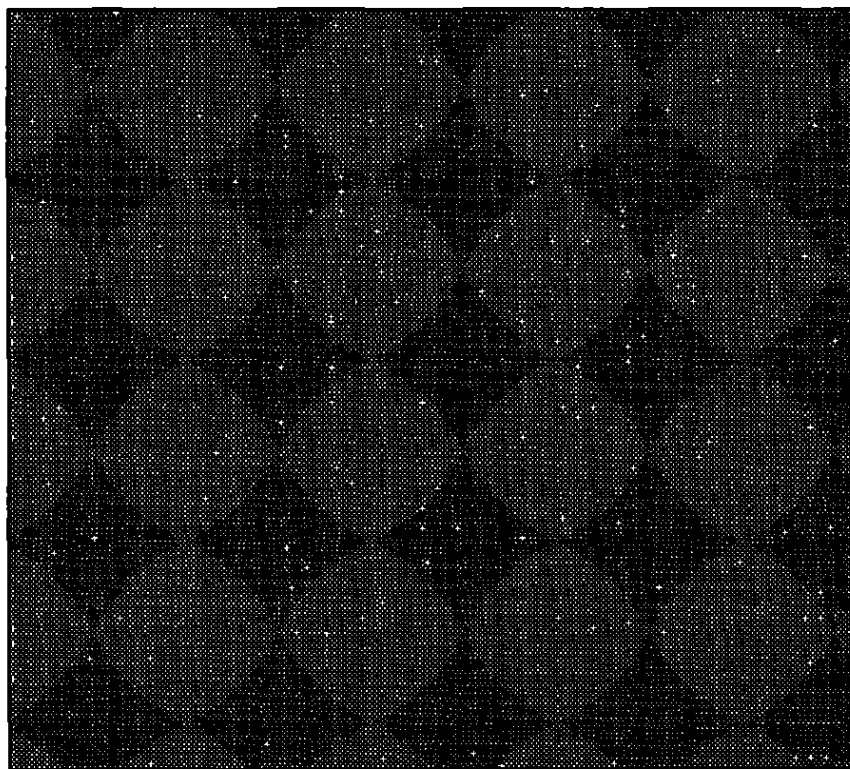
60/333,016
60/419,314

9 Comprobante de pago No. 104-41340

Fecha: Mayo 25, 2003

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☒ 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, dibujos)
- ☒ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicitante con firma de la página

NOMBRE: ANITA ESTERIL VIRID
FIRMA: ANITA VIRID

BO. 38.72.45.02. Uruguay. CP. 3520

AG. 2011/01

2654

2

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COORDINACION
 Radicacion : 04352631 (CANCELO)
 Fecha (REC): 2004-05-04 16:17:33
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE IREC 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 112

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 41,540
 FECHA : MAYO 25 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4992974	25/05/2004	5,178,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

CHEN, Ying-Nan, Pan

(14 Gordon Circle, Parsippany, New Jersey 07054, Estados Unidos de América);

2.)

LASSOTA, Peter

(99 South Hillside Avenue, Succasunna, New Jersey 07876, Estados Unidos de América);

3.)

WOOD, Alexander, Wallace

(35 Gilbert Road, Ho Ho Kus, New Jersey 07423, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**COMBINACION DE INHIBIDOR DE CICLOOXIGENASA-2/ INHIBIDOR DE DESACETILASA DE HISTONA**".

Clase: A61K 45/06


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

5

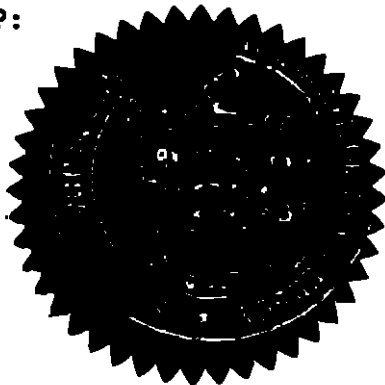
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN C MCGEE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN C MCGEE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 30TH DAY OF MARCH 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A193962
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

Assignment of Priority Rights

I / We, the undersigned

1. Ying-Nan Pan CHEN, 14 Gordon Circle, Parsippany, NJ 07054, USA, citizen of USA
2. Peter LASSOTA, 99 South Hillside Avenue, Succasunna, NJ 07876, USA, citizen of USA
3. Alexander Wallace WOOD, 35 Gilbert Road, Ho Ho Kus, NJ 07423, USA, citizen of USA

assign to Novartis AG, a body corporate organized according to the laws of Switzerland, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, the right of priority

for Colombia

In respect of the invention disclosed and claimed in my (our) patent application(s) hereinafter identified, and in consequence thereof, authorize Novartis AG to file

in Colombia

In its name a patent application corresponding to my (our) patent application(s) filed

in USA

on November 6, 2001 under No. 60/333,016

on October 17, 2002 under No. 60/419,314

while claiming the priority of my (our) above named patent application(s) in conformity with the dispositions of the International Convention.

dated with effect from March 9, 2004



Ying-Nan Pan CHEN



Peter LASSOTA



Alexander Wallace WOOD

STATE OF NEW JERSEY)

)ss:

COUNTY OF MORRIS)

Before me, on this 19TH day of March, 2004, personally appeared, Ying-Nan Pan Chen, Peter Lassota and Alexander Wallace Wood, all known to me and known to be the person(s) named in the attached document, duly signed and executed the same.

Sworn and subscribed to
before me this 19th
day of March, 2004

Maureen C. McGee
Notary

MAUREEN C. MCGEE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Jan 23rd, 2005

Seal

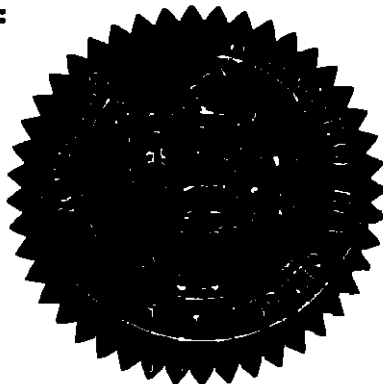
7
8
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MAUREEN C MCGEE
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MAUREEN C MCGEE, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 30TH DAY OF MARCH 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A193964
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de

declara (an) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el invento atrás mencionado a NOVARTIS AG, una compañía suiza constituida y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en CH-4002 Basilea, Suiza, en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of

CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR / HISTONE DEACETYLASE INHIBITOR COMBINATION

hereby declare (s) that assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to NOVARTIS AG, a Swiss company incorporated and existing in conformity with the laws of Switzerland, domiciled at CH-4002 Basel, Switzerland, as far as the Republic of Colombia is concerned.



Ying-Nan Pan CHEN
domiciled at
14 Gordon Circle, Parsippany, NJ 07054, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Peter LASSOTA
domiciled at
99 South Hillside Avenue, Succasunna, NJ
07876, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en



Alexander Wallace WOOD
domiciled at
35 Gilbert Road, Ho Ho Kus, NJ 07423, USA

FIRMA DEL CEDENTE
domiciliado en

STATE OF NEW JERSEY)

)ss:

COUNTY OF MORRIS)

Before me, on this 19TH day of March, 2004, personally appeared, Ying-Nan Pan Chen, Peter Lassota and Alexander Wallace Wood, all known to me and known to be the person(s) named in the attached document, duly signed and executed the same.

Sworn and subscribed to
before me this 19th
day of March, 2004

Maureen C. McGee
Notary

MAUREEN C. MCGEE
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Jan 23rd, 2005

Seal

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación que comprende (a) un inhibidor de ciclooxigenasa-2 ("inhibidor de COX-2") y (b) un
5 inhibidor de desacetilasa de histona ("HDAI") para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial, especialmente para utilizarse en el tratamiento de lesiones colon pre-malignas o un cáncer de colon u otras malignidades en un mamífero, particularmente un ser humano. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que
10 comprenden dicha combinación y a un método para tratar lesiones de colon pre-malignas (por ejemplo, pólipos) y cáncer de colon, así como otras malignidades, en un mamífero, particularmente un ser humano, con dicha combinación. La presente invención además también se refiere a un paquete o producto comercial que comprende
15 dicha combinación.

**COMBINACION DE INHIBIDOR DE CICLOOXIGENASA-2/INHIBIDOR
DE DESACETILASA DE HISTONA**

DESCRIPCION DE LA INVENCION

5

La invención se refiere a una combinación que comprende (a) un inhibidor de ciclooxigenasa-2 ("inhibidor de COX-2") y (b) un inhibidor desacetilasa de histona ("HDAI") para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial, especialmente para utilizarse en
10 el tratamiento de lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon u otras malignidades en un mamífero, particularmente un ser humano. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dicha combinación y a un método para tratar lesiones de colon pre-malignas (por ejemplo, pólipos) y
15 colon de cáncer, así como otras malignidades, en un mamífero, particularmente un ser humano, con dicha combinación. La presente invención además se refiere a un paquete comercial o producto que comprende dicha combinación.

Los inhibidores de COX-2 utilizados en la combinación de la
20 presente invención son típicamente aquellos que tienen un valor de IC_{50} para la inhibición de COX-2 menor que aproximadamente 2 μM o un valor de IC_{50} para la inhibición de COX-1 mayor que aproximadamente 5 μM , por ejemplo, cuando se miden en los ensayos descritos por Brideau y otros, Inflamm. Res. 45:68-74
25 (1996). Preferiblemente, el inhibidor de COX-2 tiene una relación de

selectividad de por lo menos 10, muy preferiblemente de por lo menos 40, para la inhibición de COX-2 con respecto a la inhibición de COX-1.

De los inhibidores de COX-2 conocidos, los ácidos 2-
 5 arilaminofenilacéticos sustituidos con 5-alquilo y derivados son especialmente útiles en la presente invención. Dichos compuestos, su uso y su preparación se describen en la patente de E. U. A. No. 6,291,523 y se incorporan aquí por referencia.

Los inhibidores útiles de COX-2 descritos en la patente de E.
 10 U. A. No. 6,291,523 se describen a través de la fórmula la:



en donde R^* es metilo o etilo;

R^{*1} es cloro o fluoro;

20 R^{*2} es hidrógeno o fluoro;

R^{*3} es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxil;

R^{*4} es hidrógeno o fluoro; y

R^{*5} es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo;

25 sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad particular de la invención se refiere a compuestos de la fórmula Ia, en donde R* es metilo o etilo; R*₁ es cloro o fluoro; R*₂ es hidrógeno; R*₃ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo o hidroxil; R*₄ es hidrógeno; y R*₅ es cloro, fluoro o metilo; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad preferida se refiere a los compuestos de la fórmula Ia, en donde R* es metilo o etilo; R*₁ es fluoro; R*₂ es hidrógeno; R*₃ es hidrógeno, fluoro o hidroxil; R*₄ es hidrógeno; y R*₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Otra modalidad preferida de la invención se refiere al compuesto de la fórmula Ia, en donde R* es metilo o etilo; R*₁ es fluoro; R*₂ es hidrógeno o fluoro; R*₃ es hidrógeno, fluoro, etoxi o hidroxil; R*₄ es hidrógeno o fluoro; y R*₅ es cloro, fluoro o metilo; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Muy preferidos son los compuestos en donde R* es metilo o etilo; R*₁ es fluoro; R*₂-R*₄ son hidrógeno o fluoro; y R*₅ es cloro o fluoro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Una modalidad más de la invención se refiere a compuestos de la fórmula Ia, en donde R* es metilo o etilo; R*₁ es fluoro; R*₂ es fluoro; R*₃ es hidrógeno, etoxi o hidroxil; R*₄ es fluoro; y R*₅ es

fluoro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Otra modalidad preferida de la invención se refiere a compuestos de la fórmula Ia, en donde R* es metilo; R*₁ es fluoro; R*₂ es hidrógeno; R*₃ es hidrógeno o fluoro; R*₄ es hidrógeno; y R*₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Las modalidades particulares de la invención se refieren a compuestos de la fórmula Ia:

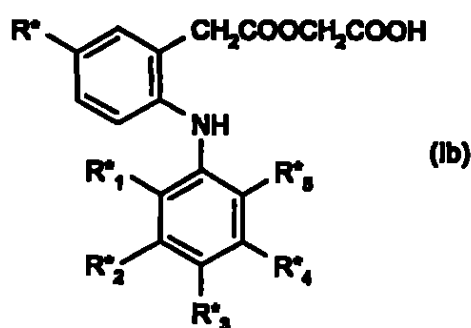
10 (a) en donde R* es metilo; R*₁ es fluoro; R*₂ es hidrógeno; R*₃ es hidrógeno; R*₄ es hidrógeno; y R*₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

(b) en donde R* es metilo; R*₁ es fluoro; R*₂ es hidrógeno; 15 R*₃ es fluoro; R*₄ es hidrógeno; y R*₅ es cloro; sus sales farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

(c) en donde R* es etilo; R*₁ es fluoro; R*₂ es hidrógeno; R*₃ es hidrógeno; R*₄ es fluoro; y R*₅ es fluoro; sus sales 20 farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

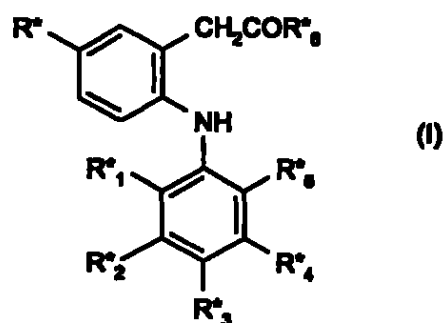
(d) en donde R* es etilo; R*₁ es cloro; R*₂ es hidrógeno; R*₃ es cloro; R*₄ es hidrógeno; y R*₅ es metilo; sus sales 25 farmacéuticamente aceptables; y sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Los ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables son derivados de éster que se pueden convertir a través solvólisis o bajo condiciones fisiológicas a los ácidos carboxílicos libres de la fórmula 1a. Dichos ésteres son, por ejemplo, ésteres alquílicos inferiores (tales como éster metílico o etílico), ésteres carboxialquílicos inferiores tales como el éster carboximetílico, ésteres nitrooxialquílicos inferiores (tales como el éster 4-nitrooxibutílico), y similares. Los compuestos preferidos son los ácidos 2-arilaminofenilacetoxiacéticos sustituidos con 5-alquilo de la fórmula 1b:



en donde R^* y $R^{*1}-R^{*5}$ tienen los significados definidos anteriormente para los compuestos de la fórmula 1a; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

De esta manera, los inhibidores de COX-2 útiles para utilizarse en la presente invención son compuestos de la fórmula 1:



en donde R^* es metilo o etilo;

R^*_1 es cloro o fluoro;

R^*_2 es hidrógeno o fluoro;

R^*_3 es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi

5 o hidroxi;

R^*_4 es hidrógeno o fluoro; y

R^*_5 es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo; y

R^*_6 es hidroxi o $-OCH_2COOH$;

sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

10 sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables representan sales metálicas, tales como sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, así como sales de amonio, las cuales se forman, por ejemplo, con amoniaco y mono o di-
15 alquilaminas, tales como sales de dietilamonio, y con aminoácidos, tales como sales de arginina e histidina.

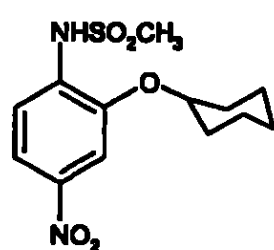
El compuesto, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil acético, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, es un inhibidor de COX-2 especialmente útil para utilizarse en la presente
20 invención.

También útiles en la práctica de la invención son los siguientes compuestos inhibidores de COX-2, sus derivados, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquier hidrato de los mismos: rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib y parecoxib.

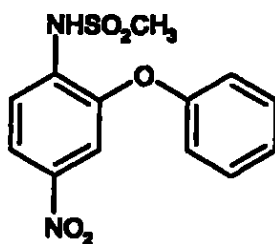
25 Otra clase de compuestos inhibidores de COX-2 para utilizarse

en la presente invención es la clase de metansulfonanilida de inhibidores, de los cuales son ejemplos NS-398, flosulida, nimesulida y (i).

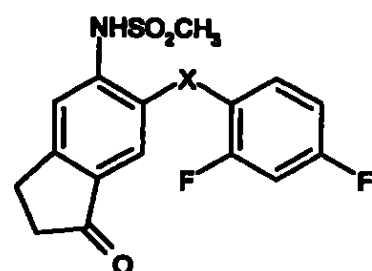
5



NS-398



Nimesulida

(i), X = S
Flosulida, X = O

10

Una clase adicional de Inhibidores de COX-2 útiles en la práctica de la presente invención es la clase de Inhibidores tricíclicos, que además se puede dividir en la sub-clases de

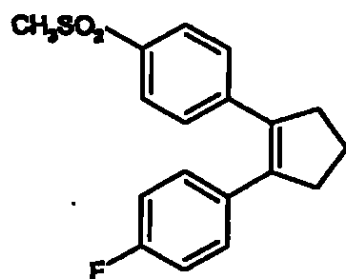
15 inhibidores tricíclicos con una anillo carbocíclico central (los ejemplos incluyen SC-57666, 1 y 2); aquellos con un anillo heterocíclico o monocíclico central (los ejemplos incluyen DuP697, SC-58125, SC-58635, SC-238 y 3, 4 y 5); y aquellos con un anillo heterocíclico bicíclico central (los ejemplos incluyen 6, 7, 8, 9 y 10).

20 Los compuestos 3, 4 y 5 se describen en la patente de E. U. A. No. 5,474,995. La estructura de los agentes activos identificada anteriormente y después a través de números de código, nombres genéricos o de marcas comerciales, pueden ser tomados de la edición actual del compendio estándar de "The Merck Index" o de

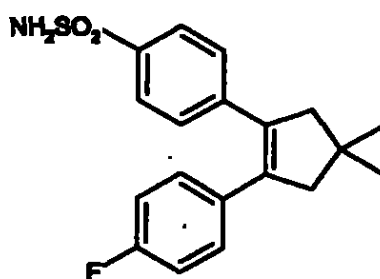
25 base de datos, por ejemplo, patentes Internacionales (por ejemplo,

Publicaciones Mundiales de IMS).

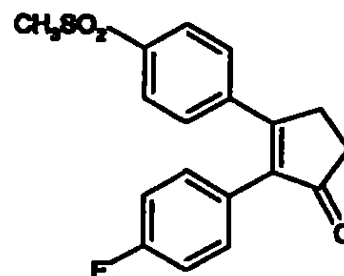
5



SC-57666

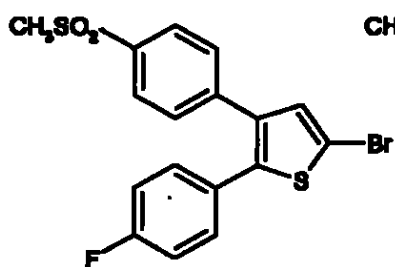


1

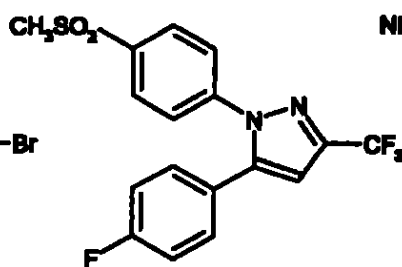


2

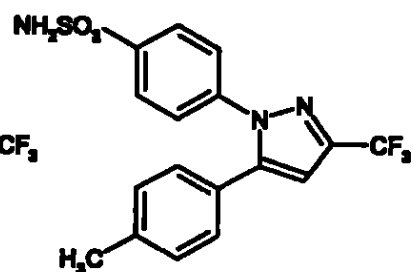
10



DuP697



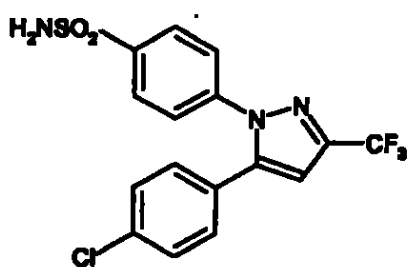
SC-58125



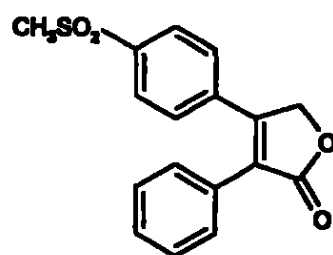
SC-58635, calecoxib

15

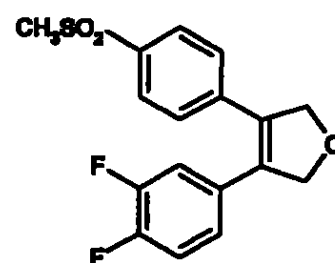
20



SC-236



3



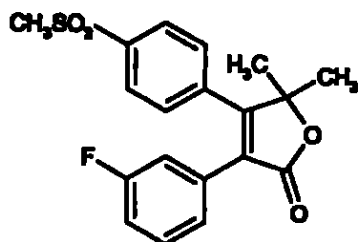
4

25

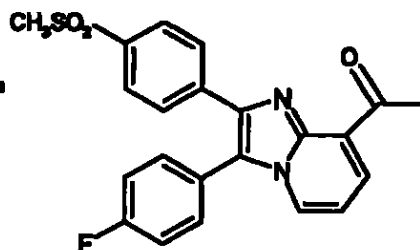
19
20

9

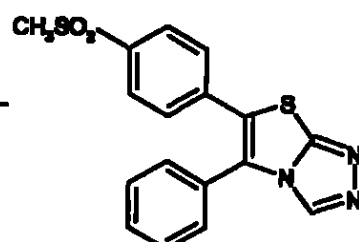
5



5

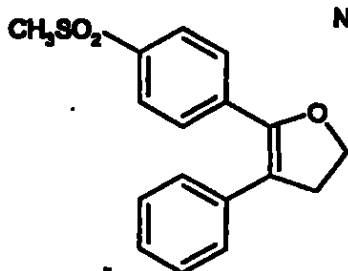


6

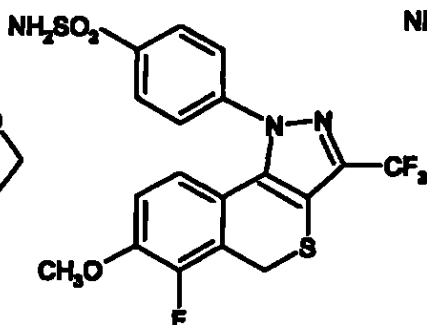


7

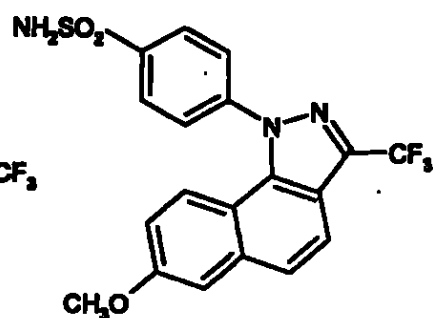
10



8



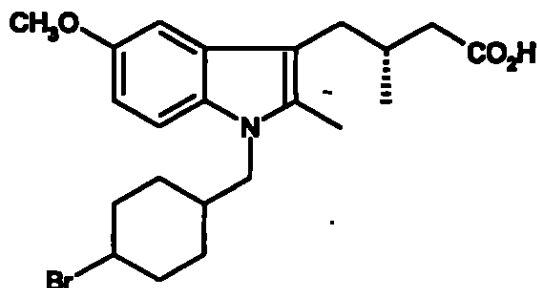
9



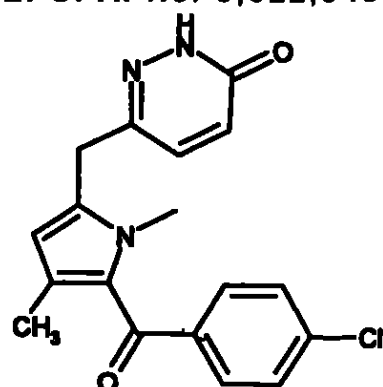
10

Una clase adicional de inhibidores de COX-2 puede ser denominada como aquellos que son fármacos anti-inflamatorios no esteroidales estructuralmente modificados (NSAIDs), e incluye 11a y la estructura 11b como miembros ilustrativos. La síntesis del compuesto 11b se describe en la patente de E. U. A. No. 5,622,948.

20



11a



11b

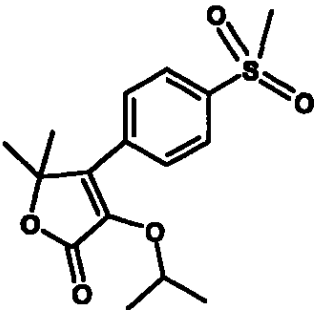
25

Además de estas clases estructurales, subclases y ejemplos de compuestos inhibidores de COX-2 específicos, también se han descrito ejemplos de compuestos que selectivamente inhiben ciclooxigenasa-2 en las siguientes publicaciones de patentes y se incorporan aquí por referencia: patentes de E. U. A. Nos. 5,344,991, 5,380,738, 5,393,790, 5,409,944, 5,434,178, 5,436,265, 5,466,823, 5,474,995, 5,510,368, 5,536,752, 5,550,142, 5,552,422, 5,604,253, 5,604,260, 5,639,780; Especificaciones de Patentes Internacionales Nos. 94/13635, 94/15932, 94/20480, 94/26731, 94/27980, 95/00501, 95/15316, 96/03387, 96/03388, 96/06840; y Publicaciones Internacionales Nos. WO 94/20480; WO 96/21667, WO 96/31509, WO 96/36623, WO 97/14691, WO 97/16435.

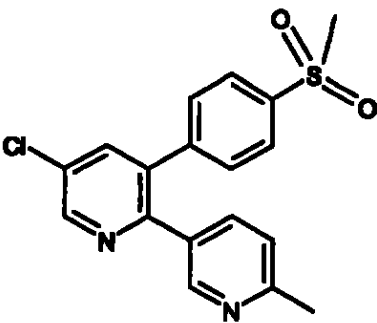
Los compuestos inhibidores de COX-2 adicionales, el uso de los cuales se incluyen en el alcance de esta invención, incluyen:

15

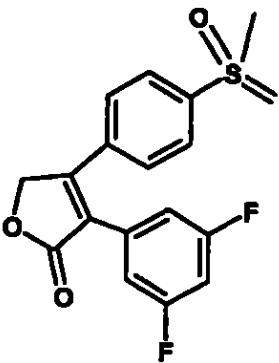
20



12



13 (etoricoxib)



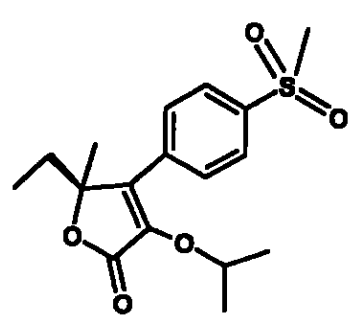
14

25

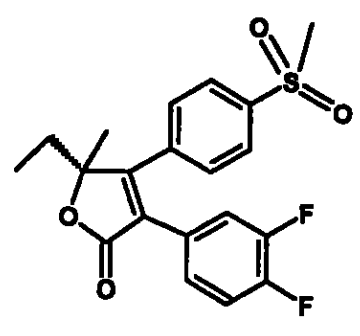
22

11

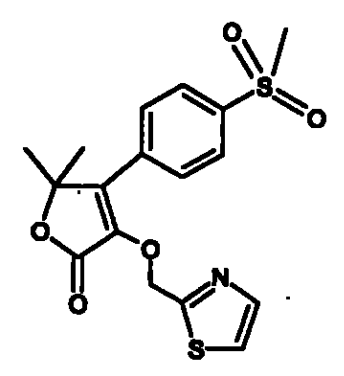
5



15

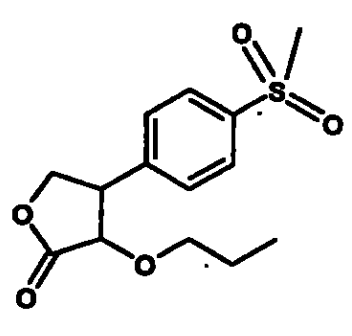


16

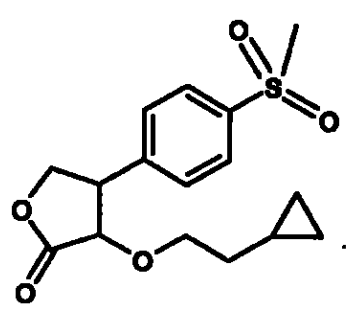


17

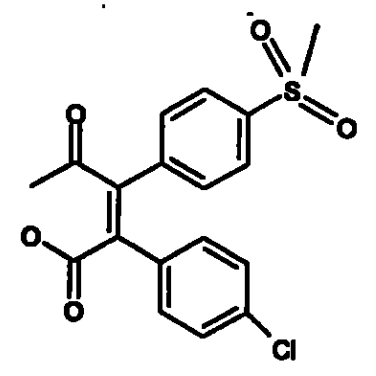
10



18

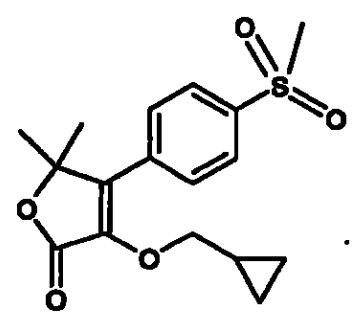


19

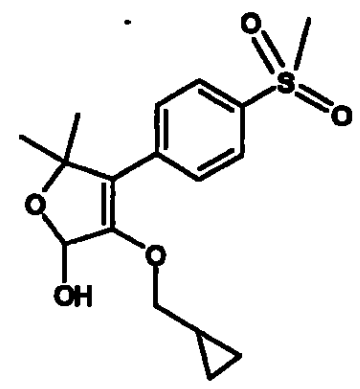


20

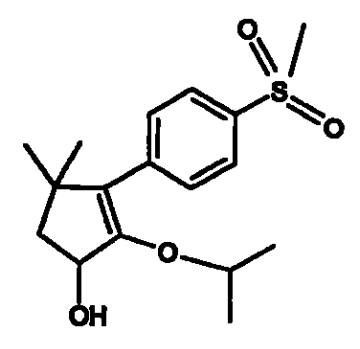
20



21



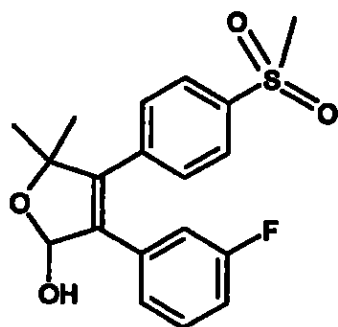
22



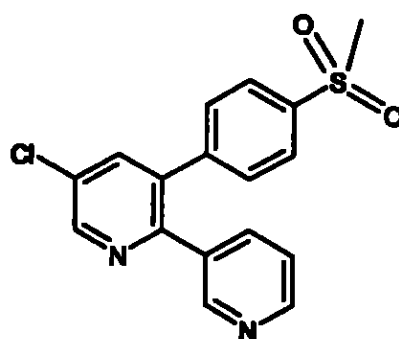
23

25

5



24



25

Algunos de los compuestos anteriores también pueden ser
10 identificados por los siguientes nombres químicos:

3: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona;

4: 3-(3,4-difluorofenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona;

5: 5,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(3-fluorofenil)-H-furan-2-
ona;

15 12: 5,5- dimetil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(2-propoxi)-5H-furan-2-
ona;

13: 5-cloro-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(2-metil-5-piridinil)piridina;

14: 2-(3,5-difluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-clclopenten-1-ona;

15: 5(S)-5-etil-5-metil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-3-(2-propoxi)-5H-furan-
20 2-ona;

16: 5-etil-5-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-(3,4-difluorofenil)-5H-
furan-2-ona;

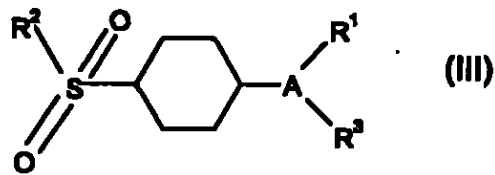
17: 3-((2-tiazolil)metoxi)-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-5H-
furan-2-ona;

25 18: 3-propiloxi-4-(4-metilsulfonil)fenil)-5,5-dimetil-5H-furan-2-ona;

- 19: 3-(1-ciclopropiletoxi)- 5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil) fenil)-5H-furan-2-ona;
- 20: 2-(4-clorofenil)-3-(4-metilsulfonil)fenil)-4-oxo-2-pentenoato de sodio;
- 5 21: 3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)- 5H-furan-2-ona;
- 22: 3-(ciclopropilmetoxi)-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2,5-dihidrofuran-2-ol;
- 23: 3-Isopropoxi-5,5-dimetil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2,5-dihidrofuran-
10 2-ol;
- 24: 5,5-dimetil-3-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-4-(4-metilsulfonil) fenil)-2,5-dihidrofuran;
- 25: 5-Cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil)-2-(3-piridinil)piridina.

- 15 Las siguientes publicaciones describen y/o proporcionan métodos para hacer los compuestos como se indica: compuestos 12, 15, 17, 18, 19 y 21, WO 97/14691; compuestos 22, 23 y 24, WO 97/16435; compuesto 29, WO 96/36623; compuesto 14, patente de E. U. A. No. 5,536,752; compuesto 16, patente de E. U. A. No.
20 5,474,995; compuestos 13 y 25, WO 98/03484.

También se incorporan aquí por referencia aquellos compuestos descritos en WO 96/41645 teniendo la fórmula estructural III, mostrada a continuación, y la definición y definiciones preferidas y especies descritas ahí:



- 5 Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula (III) incluyen:
- 5-(4-fluorofenil)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(trifluorometil)pirazol;
 4-(4-fluorofenil)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1-fenil-3-(trifluorometil)pirazol;
- 10 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metodoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
 4-(3,5-bis(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
 4-(5-(4-clorofenil)-3-fenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
 4-(3,5-bis(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 15 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
 4-(5-(4-clorofenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
 4-(5-(4-clorofenil)-3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 20 4-(4-cloro-3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
 4-(5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
 4-(5-fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
 4-(5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 25 bencensulfonamida;

25
26

- 4-(5-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)
bencensulfonamida;
- 4-(5-(4-clorofenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-1-il)
bencensulfonamida;
- 5 4-(5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)
bencensulfonamida;
- 4-(4-cloro-5-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)
bencensulfonamida;
- 4-(3-(difluorometil)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)
10 bencensulfonamida;
- 4-(3-(difluorometil)-5-fenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 4-(3-(difluorometil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)
bencensulfonamida;
- 4-(3-clano-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 15 4-(3-(difluorometil)-5-(3-fluoro-4-metodoxifenil)-1H-pirazol-1-il)
bencensulfonamida;
- 4-(5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)
bencensulfonamida;
- 4-(4-cloro-5-fenil-1H-pirazol-1-il)bencensulfonamida;
- 20 4-(5-(4-clorofenil)-3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il) bencensulfonamida;
- 4-(5-(N,N-dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)
bencensulfonamida;
- 5-(4-fluorofenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)espiro[2.4]hept-5-eno;
- 4-(6-(4-fluorofenil)espiro[2.4]hept-5-en-5-il)bencensulfonamida;
- 25 6-(4-fluorofenil)-7-(4-(metilsulfonil)fenil)espiro[3.4]oct-6-eno;

- 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)espiro[2.4]hept-5-eno;
- 4-(6-(3-cloro-4-metoxifenil)espiro[2.4]hept-5-en-5-il) bencensulfonamida;
- 5 5-(3,5-dicloro-4-metodoxifenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)espiro[2.4]hept-5-eno;
- 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)espiro[2.4]hept-5-eno;
- 4-(6-(3,4-diclorofenil)espiro[2.4]hept-5-en-5-il) bencensulfonamida;
- 10 2-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil) tiazol;
- 2-(2-clorofenil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)tiazol;
- 5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-metiltiazol;
- 4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-trifluorometiltiazol;
- 15 4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-(2-tienil)tiazol;
- 4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-bencensulfonamida;
- 4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonilfenil)-2-(1-propilamino)tiazol;
- 2-((3,5-diclorofenoxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)tiazol;
- 20 5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonilfenil)-2-trifluorometiltiazol;
- 1-metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il)benceno;
- 4-(4-(4-fluorofenil-1,1-dimetilciclopenta-2,4-dien-3-il) bencensulfonamida;
- 25 5-(4-fluorofenil)-6-(4-(metilsulfonil)fenil)espiro[2.4]hepta-4,6-dieno;

27
28

- 4-(6-(4-fluorofenil)espiro[2.4]hepta-4,6-dien-5-il) bencensulfonamida;
6-(4-fluorofenil)-2-metoxi-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-piridin-3-carbonitrilo;
2-bromo-6-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-piridin-3-carbonitrilo;
5 6-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-fenil-piridin-3-carbonitrilo;
4-(2-(4-metilpiridin-2-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il) bencensulfonamida;
4-(2-(5-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il) bencensulfonamida;
10 4-(2-(2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il) bencensulfonamida;
3-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il) bencensulfonamida;
15 2-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il) piridina;
2-metil-4-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il) piridina;
2-metil-6-(1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il) piridina;
20 4-(2-(6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il) bencensulfonamida;
2-(3,4-difluorofenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;
25 4-(2-(4-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)

28
29

bencensulfonamida;

2-(4-clorofenil)-1-(4-metilsulfonil)fenil)-4-metil-1H-imidazol;

2-(4-clorofenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-fenil-1H-imidazol;

2-(4-clorofenil)-4-(4-fluorofenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-imidazol;

5 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;

1-(4-metilsulfonil)fenil)-2-fenil-4-trifluorometil-1H-imidazol;

2-(4-metilfenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-trifluorometil-1H-imidazol;

4-(2-(3-cloro-4-metilfenil)-4-(trifluorometil-1H-imidazol-1-il)

10 bencensulfonamida;

2-(3-fluoro-5-metilfenil)-1-(4-metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;

4-(2-(3-fluoro-5-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)

bencensulfonamida;

15 2-(3-metilfenil)-1-(4-(metilsulfonil)fenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol;

4-(2-(3-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)

bencensulfonamida;

1-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(3-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-

20 imidazol;

4-(2-(3-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)

bencensulfonamida;

4-(2-fenil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)bencensulfonamida;

4-(2-(4-metoxi-3-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)

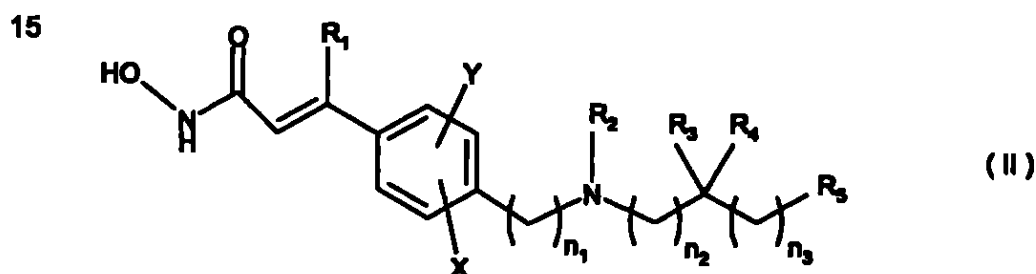
25 bencensulfonamida;

- 1-~~alil~~-4-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol;
- 4-(1-etil-4-(4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il) bencensulfonamida;
- 5 N-fenil-(4-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetamida;
- etil (4-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)acetato;
- 4-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonil)fenil)-1-(2-feniletil)-1H-pirazol;
- 10 4-(4-fluorofenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-1-(2-feniletil)-5-(trifluorometil)pirazol;
- 1-etil-4-(4-fluorofenil)-3-(4-metilsulfonil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol;
- 5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonil)fenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol;
- 15 4-(4-metilsulfonil)fenil)-5-(2-tiofenil)-2-(trifluorometil)-1H-imidazol; 5-(4-fluorofenil)-2-metodoksi-4-(metilsulfonil)fenil)-6-(trifluorometil)piridina;
- 2-etoksi-5-(4-fluorofenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-6-(trifluorometil)piridina;
- 20 5-(4-fluorofenil)-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(2-propiniloksi)-6-(trifluorometil)piridina;
- 2-bromo-5-(4-fluorofenil)-4-(4-metilsulfonil)fenil)-6-(trifluorometil)piridina;
- 25 4-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)-4,5-difluorofenil) bencensulfonamida;

- 1-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonil)fenil)benceno;
5-difluorometil-4-(4-metilsulfonil)fenil)-3-fenilisoxazol;
4-(3-etil-5-fenilisoxazol-4-il)bencensulfonamida;
4-(5-difluorometil-3-fenilisoxazol-4-il)bencensulfonamida;
5 4-(5-hidroxiometil-3-fenilisoxazol-4-il)bencensulfonamida;
4-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)bencensulfonamida;
1-(2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
10 1-(2-(2,4-diclorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(4-trifluorometilfenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(4-metiltiofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)
benceno;
15 4-(2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)bencensulfonamida;
1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)
benceno;
4-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopenten-1-il) bencensulfonamida;
4-(2-(4-fluorofenil)ciclopenten-1-il)bencensulfonamida;
20 4-(2-(4-clorofenil)ciclopenten-1-il)bencensulfonamida;
1-(2-(4-metoxifenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
1-(2-(2,3-difluorofenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)benceno;
4-(2-(3-fluoro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il)bencensulfonamida;
1-(2-(3-cloro-4-metoxifenil)ciclopenten-1-il)-4-(metilsulfonil)
25 benceno;

- 4-(2-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclopenten-1-il-bencensulfonamida;
4-(2-(2-metilpiridin-5-il)ciclopenten-1-il)bencensulfonamida;
2-(4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonil)fenil)oxazol-2-il)-2-bencil-
acetato de etilo;
- 5 ácido 2-(4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)oxazol-2-il)acético;
2-(ter-butil)-4-(4-fluorofenil)-5-(4-metilsulfonil)fenil)oxazol;
4-(4-fluorofenil)-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-feniloxazol;
4-(4-fluorofenil)-2-metil-5-(4-metilsulfonil)fenil)oxazol; y 4-(5-(3-
fluoro-4-metoxifenil)-2-trifluorometil-4-oxazolil) bencensulfonamida; o
- 10 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de HDAI que son de interés particular para usarse en las combinaciones y métodos de la invención son compuestos de hidroxamato descritos por la fórmula II:



20 en donde :

R_1 es H, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta (especialmente metilo, etilo o n-propilo, de los cuales los substituyentes metilo, etilo y n-propilo están no substituidos o substituidos por uno o más substituyentes descritos más adelante para substituyentes alquilo);

25

R_2 se selecciona de H, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, (preferiblemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$), cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, 5 heterocicloalquilalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquillalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetilo), arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}_6$, amino acilo, $\text{HON-C}(\text{O})\text{-CH}=\text{C}(\text{R}_1)\text{-aril-}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$;

10 R_3 y R_4 son iguales o diferentes e independientemente son H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, acilo o aclamino, o R_3 y R_4 junto con el átomo al cual están unidos representan $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ o $\text{C}=\text{NR}_6$, o R_2 junto con el nitrógeno al cual está unido y R_3 junto con el carbono al cual está unido pueden formar un heterocicloalquilo de 4 a 9 15 átomos de carbono, un heteroarilo, un poliheteroarilo, un poliheterociclo no aromático, o un anillo de poliheterociclo de arilo y no arilo mezclado;

R_5 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 20 átomos de carbono, acilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), policiclos aromáticos, policiclos no aromáticos, policiclos de arilo y no arilo mezclados, poliheteroarilo, poliheterociclos no aromáticos, y poliheterociclos de arilo y no arilo mezclados;

25 n , n_1 , n_2 y n_3 son iguales o diferentes y se seleccionan

independientemente de 0-6, cuando n_1 es 1-6, cada átomo de carbono opcionalmente puede ser y opcionalmente substituido con R_3 y/o R_4 ;

5 X e Y son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tales como CH_3 y CF_3 , NO_2 , $C(O)R_1$, OR_6 , SR_6 , CN , y $NR_{10}R_{11}$;

10 R_6 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquilalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetilo), arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo, 2-fenileténilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), OR_{12} , y $NR_{13}R_{14}$;

R_7 se selecciona de OR_{15} , SR_{15} , $S(O)R_{16}$, SO_2R_{17} , $NR_{13}R_{14}$, y $NR_{12}SO_2R_8$;

15 R_8 se selecciona de H, OR_{15} , $NR_{13}R_{14}$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo);

20 R_9 se selecciona de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, CH_3 y CF_3 , $C(O)$ -alquilo, por ejemplo, $C(O)CH_3$, y $C(O)CF_3$;

R_{10} y R_{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-C(O)$ -alquilo;

25 R_{12} se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, policiclo de arilo y no arilo mezclado, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo);

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), amino acilo, o R_{13} y R_{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos son heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heteroarilo, poliheteroarilo, poliheterociclo no aromático o poliheterociclo de arilo y no arilo mezclado;

R_{15} se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} se selecciona del alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, poliheteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, policiclos aromáticos, heteroarilo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, poliheteroarilo y $NR_{13}R_{14}$;

m es un entero seleccionado de 0 a 6; y

Z se selecciona de O, NR_{13} , S y S(O),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Según sea apropiado, no sustituido significa que no existe ningún sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

Los sustituyentes halógenos se seleccionan de fluoro, cloro, bromo y yodo, preferiblemente fluoro o cloro.

- Los sustituyentes alquilo incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de
10 carbono de cadena recta o ramificada, a menos que se especifique otra cosa. Ejemplos de sustituyentes alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, y similares. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes alquilo incluyen grupos
15 alquilo no sustituidos y grupos alquilo que están sustituidos por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo insaturación (es decir, existen uno o más dobles o triples enlaces C-C), acilo, cicloalquilo, halógeno, oxialquilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino y OR_{15} , por ejemplo, alcoxi. Los sustituyentes preferidos
20 para los grupos alquilo incluyen halógeno, hidroxilo, alcoxi, oxialquilo, alquilamino y aminoalquilo.

- Los sustituyentes cicloalquilo incluyen grupos cicloalquilo de
3 a 9 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares, a menos que se indique otra
25 cosa. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes

cicloalquilo incluyen tanto grupos cicloalquilo no sustituido como grupos cicloalquilo que están sustituidos por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, aminoalquilo, oxialquilo, alquilamino, y 5 OR₁₈, tal como alcoxi. Los sustituyentes preferidos para grupos cicloalquilo incluyen halógeno, hidroxilo, alcoxi, oxialquilo, alquilamino o aminoalquilo.

La discusión anterior de sustituyentes alquilo y cicloalquilo también se aplica a porciones alquilo de otros sustituyentes, tales 10 como, sin limitación, alcoxi y alquilaminas, alquil cetonas, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilsulfonilo y sustituyentes alquil éster, y similares.

Los sustituyentes heterocicloalquilo incluyen anillos alifáticos de 3 a 9 miembros, tales como anillos alifáticos de 4 a 7 miembros, 15 que contienen de 1 a 3 átomos heterogéneos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de sustituyentes heterociclo adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahydrofurilo, tetrahydrothiofurano, piperidilo, piperazilo, tetrahydropiranilo, morfolino, 1,3-triazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano y 1,4-oxatiapano. A menos que se 20 indique otra cosa, los anillo están no sustituidos o sustituidos en los átomos de carbono por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), halógeno, amino, 25 alquilamino y OR₁₈, por ejemplo, alcoxi. A menos que se indique otra

cosa, los átomos heterogéneos de nitrógeno están no substituidos o substituidos por H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), acilo, amino acilo, alquilsulfonilo y arilsulfonilo.

5 Los substituyentes cicloalquilalquilo incluyen compuestos de la fórmula $-(CH_2)_{n5}$ -cicloalquilo, en donde $n5$ es un número de 1-6. Los substituyentes alquilocicloalquilo adecuados incluyen ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclohexilmetilo, y similares. Dichos substituyentes están no substituidos o substituidos en la porción
10 alquilo o en la porción cicloalquilo a través de un substituyente adecuado, incluyendo aquellos listados anteriormente para alquilo y cicloalquilo.

Los substituyentes arilo incluyen fenilo no substituido y fenilo substituido por uno o más substituyentes adecuados, incluyendo
15 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetilo), $O(CO)$ alquilo, oxialquilo, halógeno, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquil cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, arilsulfonilo, y OR_{16} , tal como alcoxi. Los substituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de
20 carbono, cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetilo), alcoxi, oxialquilo, halógeno, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquil cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo y aminosulfonilo. Ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen alquilfenilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxifenilo de 1 a 4 átomos
25 de carbono, trifluorometilfenilo, metoxifenilo, hidroxietilfenilo,

dimetilaminofenilo, aminopropilfenilo, carboetoxifenilo, metansulfonilfenilo y toilsulfonilfenilo.

Los policiclos aromáticos incluyen naftilo, y naftilo sustituido por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilocicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilmetilo), oxialquilo, halógeno, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquil cetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo y OR_{15} , tales como alcoxi.

Los sustituyentes heteroarilo incluyen compuestos con un anillo aromático de 5 a 7 miembros conteniendo uno o más átomos heterogéneos, por ejemplo, de 1 a 4 átomos heterogéneos, seleccionados de N, O y S. Los sustituyentes heteroarilo típicos incluyen furilo, tienilo, pirrol, pirazol, triazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazolilo, pirazina y similares. A menos que se indique otra cosa, los sustituyentes heteroarilo están no sustituidos o sustituidos sobre un átomo de carbono por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo alquilo, los sustituyentes alquilo identificados anteriormente, y otro sustituyente heteroarilo. Los átomos de nitrógenos están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo, a través de R_{13} ; los sustituyentes N especialmente útiles incluyen H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, amino acilo y sulfonilo.

Los sustituyentes arilalquilo incluyen grupos de la fórmula $-(CH_2)_{n5}$ -arilo, $(CH_2)_{n5-1}$ -(Charil)- $(CH_2)_{n5}$ -arilo o $(CH_2)_{n5-1}$ -CH(aril)(aril), en donde arilo y $n5$ son como se definieron

anteriormente. Dichos sustituyentes arilalquilo incluyen bencilo, 2-feniletilo, 1-feniletilo, toli-3-propilo, 2-fenilpropilo, difenilmetilo, 2-difeniletilo, 5,5-dimetil-3-fenilpentilo, y similares. Los sustituyentes arialquilo están no sustituidos o sustituidos en la porción alquilo o la porción arilo o ambos, como se describió anteriormente para los sustituyentes alquilo y arilo.

Los sustituyentes heteroarilalquilo incluyen grupos de la fórmula $(CH_2)_n$ -heteroarilo, en donde heteroarilo y n son como se definieron anteriormente y el grupo de puente está enlazado a un carbono o a un nitrógeno de la porción heteroarilo, tal como 2-, 3-, o 4-piridilmetilo, imidazolilmetilo, quinolilmetilo, y pirrolilbutilo. Los sustituyentes heteroarilo están no sustituidos o sustituidos como se discutió anteriormente para los sustituyentes heteroarilo y alquilo.

Los sustituyentes amino acilo incluyen grupos de la fórmula $-C(O)-(CH_2)_n-C(H)(NR_{13}R_{14})-(CH_2)_n-R_6$, en donde n , R_{13} , R_{14} y R_6 son como se describieron anteriormente. Los sustituyentes amino acilo adecuados incluyen aminoácidos naturales y no naturales tales como glicinilo, D-triptofanilo, L-isinilo, D- o L-homoserinilo, acilo 4-aminobutírico, $\pm$ -3-amin-4-hexenoilo.

Los sustituyentes de policiclo no aromático incluyen sistemas de anillo fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y cada anillo puede contener 0, 1 o más dobles y/o triples enlaces. Ejemplos adecuados de policiclos no aromáticos incluyen decalin, octahidroindeno,

perhidrobenzociclohepteno, perhidrobenzo-[f]-azuleno. Dichos substituyentes están no substituidos o substituidos como se describe anteriormente para grupos cicloalquilo.

Los substituyentes de policiclo de arilo y no arilo mezclados
5 incluyen sistemas de anillo fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros y por lo menos un anillo es aromático. Ejemplos adecuados de policiclos de arilo y no arilo mezclados incluyen metilenodioxifenilo, bis-metilenodioxifenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, dibenzosuberano, dihidroantraceno, 9H-
10 fluoreno. Dichos substituyentes están no substituidos o substituidos por nitro o como se describió anteriormente para grupos cicloalquilo.

Los substituyentes poliheteroarilo incluyen sistemas de anillo fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo independientemente puede ser de 5 p 6 miembros y contener uno o
15 más átomos heterogéneos, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos heterogéneos, seleccionados de O, N o S, de manera que el sistema de anillo fusionado es aromático. Ejemplos adecuados de sistemas de anillo poliheteroarilo incluyen quinolina, isoquinilina, piropirazina, pirrolopiridina, furopiridina, indol, benzofurano, benzotiofurano,
20 benzoindol, benzoxazol, pirrolquinolina, y similares. A menos que se indique otra cosa, los substituyentes poliheteroarilo están no substituidos o substituidos en un átomo de carbono por uno o más substituyentes adecuados, incluyendo alquilo, los substituyentes alquilo identificados anteriormente y un substituyentes de la fórmula
25 $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$. Los átomos de nitrógeno están no

substituidos o substituidos, por ejemplo, por R_{13} ; los substituyentes N especialmente útiles incluyen H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, amono acilo y sulfonilo.

Los substituyentes poliheterocíclicos no aromáticos incluyen sistemas de anillo fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contienen uno o más átomos heterogéneos, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos heterogéneos, seleccionados de O, N o S y contienen cero o uno o más dobles o triples enlaces C-C. Los ejemplos adecuados son poliheterociclos no aromáticos incluyen hexitol, y cis-perhidro-clclohepta[b]piridinilo, decahidro-benzo[f][1,4]oxazepinilo, 2,8-dioxabicciclo[3.3.0]octano, hexahidro-tieno[3,2-b]tiofeno, perhidropirrolo[3,2-b]pirrol, perhidronaftiridina, perhidro-1H-diciclopenta[b,e]piran. A menos que se indique otra cosa, los substituyentes poliheterocíclicos no aromáticos están no substituidos o substituidos en un átomo de carbono por uno o más substituyentes, incluyendo alquilo y los substituyentes alquilo identificados anteriormente. Los átomos de nitrógeno están no substituidos o substituidos, por ejemplo, por R_{13} ; los substituyentes N especialmente útiles incluyen H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, acilo, amino acilo y sulfonilo.

Los substituyentes poliheterociclos de arilo y no arilo mezclados incluyen sistemas de anillo fusionados bicíclicos y tricíclicos, en donde cada anillo puede ser de 4-9 miembros, contienen uno o más átomos heterogéneos seleccionados de O, N o S, y por lo menos uno de los anillos debe ser aromático. Los

ejemplos adecuados de poliheterociclos de arilo y no arilo mezclados incluyen 2,3-dihidroindol, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 5,11-dihidro-10H-dibenz[b,e][1,4]diazepina, 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, 1,2-dihidropirrol[3,4-b][1,5]benzodiazepina, 1,5-dihidro-pirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona, 1,2,3,4,6,11-hexahidro-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona. A menos que se indique otra cosa, los substituyentes poliheterocíclicos de arilo y no arilo mezclados están no substituidos y substituidos en un átomo de carbono por uno o más substituyentes seleccionados, incluyendo -N-OH, =N-OH, alquilo y los substituyentes alquilo identificados anteriormente. Los átomos de nitrógeno están no substituidos o substituidos, por ejemplo, por R_{13} ; los substituyentes N especialmente útiles incluyen H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino acilo, y sulfonilo.

Los substituyentes amino incluyen aminas primarias, secundarias y terciarias y en forma de sal, aminas cuaternarias. Ejemplos de substituyentes amino incluyen mono- y dialquilamino, mono-y diarilamino, mono- y diarilalquilamino, aril-arilalquilamino, alquil-arilamino, alquil-arilalquilamino, y similares.

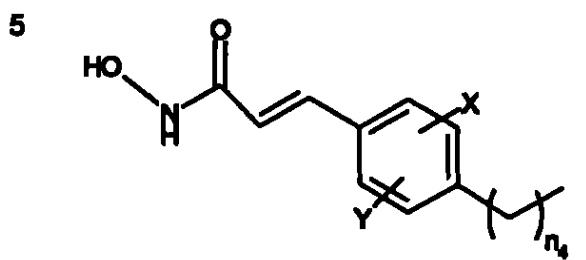
Los substituyentes sulfonilo incluyen alquilsulfonilo y arilsulfonilo, por ejemplo, metansulfonilo, bencensulfonilo, tosilo y similares.

Los substituyentes acilo incluyen grupos de la fórmula $-C(O)-W$, $-OC(O)-W$, $-C(O)-O-W$ o $-C(O)NR_{13}R_{14}$, en donde W es R_{16} , H o cicloalquilalquilo.

Los substituyentes acilamino incluyen substituyentes de la

fórmula $-N(R_{12})C(O)-W$, $-N(R_{12})C(O)-O-W$, y $-N(R_{12})C(O)-NHOH$ y R_{12} y W son como se definieron anteriormente.

El sustituyente R_2 $HON-C(O)-CH=C(R_1)$ -aril-alquil- es un grupo de la fórmula:



10 Las preferencias para cada uno de los sustituyentes incluyen los siguientes:

R_1 es H, halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta;

15 R_2 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), $-(CH_2)C(O)R_6$, amino acilo, y $-(CH_2)_nR_7$;

20 R_3 y R_4 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente son H y alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R_3 y R_4 junto con el átomo al cual están unidos representan $C=O$, $C=S$ o $C=NR_8$;

25 R_5 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo un

políciclo aromático, un políciclo no aromático, un políciclo de arilo y no arilo mezclado, poliheteroarilo, un poliheterociclo no aromático, y un poliheterociclo de arilo y no arilo mezclado;

n , n_1 , n_2 y n_3 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de 0-6, cuando n_1 es 1-6, cada átomo de carbono está no substituido o independientemente substituido con R_3 y/o R_4 ;

X e Y son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CF_3 , NO_2 , $C(O)R_1$, OR_8 , SR_9 , CN , y $NR_{10}R_{11}$;

R_6 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR_{12} , y $NR_{13}R_{14}$;

R_7 se selecciona de OR_{16} , SR_{15} , $S(O)R_{16}$, SO_2R_{17} , $NR_{13}R_{14}$, y $NR_{12}SO_2R_8$;

R_8 se selecciona de H, OR_{15} , $NR_{13}R_{14}$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

R_9 se selecciona de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $C(O)$ -alquilo;

R_{10} y R_{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-C(O)$ -alquilo;

R_{12} se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,

cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo;

R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 5 cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y amino acilo;

R_{15} se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 10 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} se selecciona del alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y 15 $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y $NR_{13}R_{14}$;

20 m es un entero seleccionado de 0 a 6; y

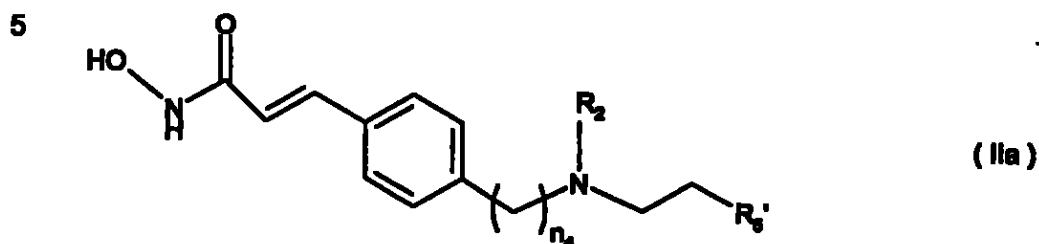
Z se selecciona de O, NR_{13} , S y S(O),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos útiles de la fórmula (II) incluyen aquellos en donde cada uno de R_1 , X, Y, R_3 y R_4 es H, incluyendo aquellos en 25 donde uno de n_2 y n_3 es cero, y el otro es 1, especialmente aquellos

en donde R_2 es H o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$.

Otro género adecuado de compuestos hidroxamato son aquellos de la fórmula IIa:



10 en donde:

n_4 es 0-3,

R_2 se selecciona de H, alquilo 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, amino acilo y $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$;

15

R_6' es heteroarilo, heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), policiclos aromáticos, policiclos no aromáticos, policiclos de arilo y no arilo mezclados, poliheteroarilo, o poliheterociclos de arilo o no arilo mezclados,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro género adecuado de compuestos hidroxamato son aquellos de la fórmula IIa, en donde:

n_4 es 0-3,

R_2 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9

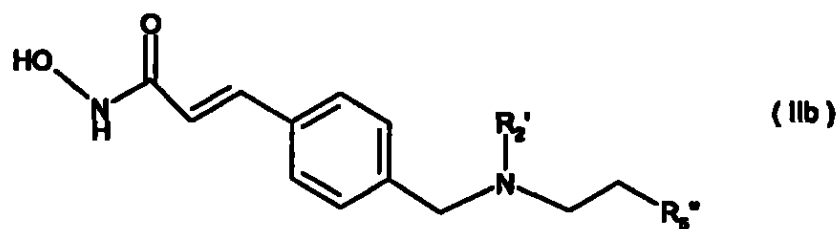
25

átomos de carbono, alquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)_n C(O)R_6$, amino acilo y $-(CH_2)_n R_7$;

R_6' es arilo, arilalquilo, policiclos aromáticos, policiclos no aromáticos, y policiclos de arilo y no arilo mezclados; especialmente
 5 arilo, tal como p-fluorofenilo, p-clorofenilo, p-O-alquilfenilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como p-metoxifenilo, y p-alquilfenilo de 1 a 4 átomos de carbono; y arilalquilo, tal como bencilo, orto, meta o para-fluorobencilo, orto-, meta- o para-clorobencilo, orto-, meta- o para-mono, di- o tri-O-alquilbencilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como
 10 orto-, meta- o para-metoxibencilo, m, p-dietoxibencilo, o, m, p-trimetoxibencilo, y orto-, meta- o para-mono-, di- o tri-alquilfenilo de 1 a 4 átomos de carbono, tales como p-metilo, m,m-dietilfenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro género interesante son los compuestos de la fórmula IIb:

15



20

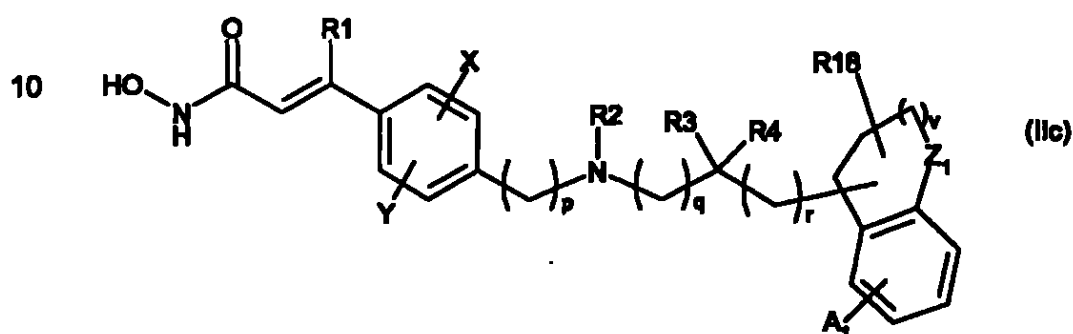
en donde:

R_2' se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, cicloalquilalquilo (por ejemplo ciclopropilmetilo), $(CH_2)_{2-4}OR_{21}$, en donde R_{21} es H, metilo,
 25 etilo, propilo, e i-propilo, y

R_3'' es 1H-indol-3-ilo no sustituido, benzofuran-3-ilo o quinolin-3-ilo, o 1H-indol-3-ilo sustituido, tal como un 5-fluoro-1H-indol-3-ilo o 5-metoxi-1H-indol-3-ilo, benzofuran-3-ilo o quinolin-3-ilo,

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro género de interés de compuestos de HDAI de hidroxamato son los compuestos de la fórmula IIc:



15 en donde:

el anillo que contiene Z_1 es aromático o no aromático o no aromático, en donde los anillos no aromáticos están saturados o no saturados,

Z_1 es O, S o N- R_{20} ,

20 R_{18} es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (metilo, etilo, t-butilo), cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, por ejemplo, fenilo no sustituido y fenilo sustituido por 4- OCH_3 o 4- CF_3 , o heteroarilo, tal como 2-furanilo, 2-tiofenilo o 2-, 3-, o 4-piridilo;

25 R_{20} es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6

49
50

átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetilo), arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), acilo (acetilo, propionilo, benzoilo), o sulfonilo (metansulfonilo, etansulfonilo, bencensulfonilo, toluensulfonilo);

A₁ es 1, 2 o 3 sustituyentes que son independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -OR₁₀, halógeno, alquilamino, aminoalquilo, halógeno o heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo),

10 R₁₀ se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), y -(CH₂CH=CH(CH₃)(CH₂))₁₋₃H;

15 R₂ se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (CH₂)_nC(O)R₆, amino acilo y -(CH₂)_nR₇;

v es 0, 1 o 2,

20 p es 0-3, y

q es 1-5 y r es 0 o

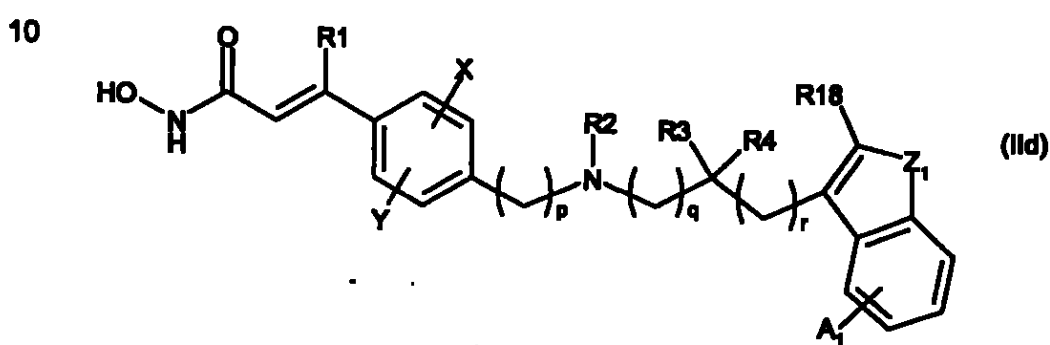
q es 0 y r es 1-5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los otros sustituyentes variables son como se definieron anteriormente.

25 Los compuestos especialmente útiles de la fórmula (IIc) son

aquellos en donde R_2 es H, o $-(CH_2)_pCH_2OH$, en donde p es 1-3, especialmente aquellos en donde R_1 es H; tales como aquellos en donde R_1 es H y X e Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0, o en donde q es 0 y r es 1-3, especialmente aquellos en donde Z_1 es N- R_{20} . Entre estos compuestos, R_2 es preferiblemente H o $-CH_2CH_2-OH$ y la suma de q y r es preferiblemente 1.

Otro género útil de compuestos de HDAI de hidroxamato son los compuestos de la fórmula IId:



en donde:

Z_1 es O, S o N- R_{20} .

R_{18} es H, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (metilo, etilo, t-butilo), cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, por ejemplo, fenilo no sustituido o fenilo sustituido por 4-OCH₃ o 4-CF₃, o heteroarilo,

R_{20} es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 9 átomos de carbono (por ejemplo, ciclopropilmetilo), arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo), acilo

(acetilo, propionilo, benzoilo), o sulfonilo (metansulfonilo, etansulfonilo, bencensulfonilo, toluensulfonilo),

A_1 es 1, 2 o 3 sustituyentes, los cuales son independientemente H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, $-OR_{1a}$, o
5 halógeno,

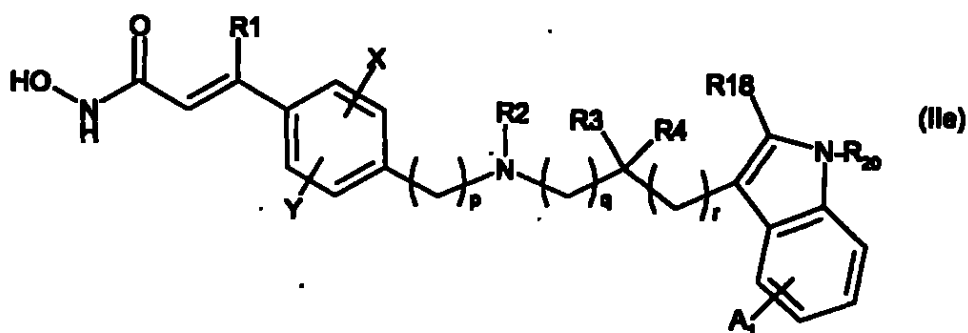
R_{1a} se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo, bencilo), y heteroarilalquilo (por ejemplo, piridilmetilo);

10 p es 0-3, y
 q es 1-5 y r es 0 o
 q es 0 y r es 1-5,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los otros sustituyentes variables son como se definieron anteriormente.

15 Los compuestos especialmente útiles de la fórmula (IId) son aquellos en donde R_2 es H, o $-(CH_2)_pCH_2OH$, en donde p es 1-3, especialmente aquellos en donde R_1 es H; tales como aquellos en donde R_1 es H y X e Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0, o en donde q es cero y r es 1-3. Entre estos compuestos, R_2 es
20 preferiblemente H o $-CH_2-CH_2-OH$ y la suma de q y r es preferiblemente 1.

La presente invención además se refiere a compuestos de HDAI de la fórmula IIe:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los substituyentes variables son como se definieron anteriormente.

10 Los compuestos especialmente útiles de la fórmula (Ile) son aquellos en donde R18 es H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono substituido, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fenilo no substituido, fenilo substituido en la posición para,
15 o un anillo heteroarilo (por ejemplo, piridilo).

Otro grupo de compuestos útiles de la fórmula (Ile) son aquellos en donde R2 es H o $-(CH_2)_pCH_2OH$, en donde p es 1-3, especialmente aquellos en donde R1 es H; tales como aquellos en donde R1 es H y X e Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0,
20 o en donde q es cero y r es 1-3. Entre estos compuestos, R2 es preferiblemente H o $-CH_2-CH_2-OH$, y la suma de q y r es preferiblemente 1.

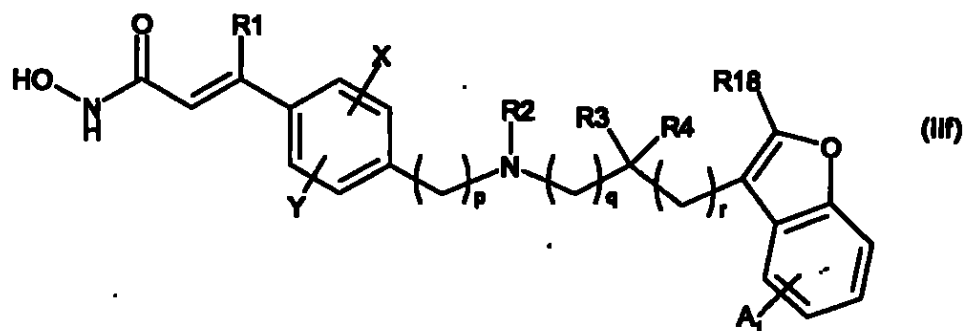
Otro grupo de compuestos útiles de la fórmula (Ile) son aquellos en donde R18 es H, metilo, etilo, t-butilo, trifluorometilo, ciclohexilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-furanilo, 2-
25

tiofenilo, o 2-, 3- o 4-piridilo, en donde los sustituyentes 2-furanilo, 2-tiofenilo y 2-, 3-, o 4-piridilo están no sustituidos o sustituidos como se describió anteriormente para anillos heteroarilo; R_2 es H, o $-(CH_2)_pCH_2OH$, en donde p es 1-3, especialmente aquellos en donde R_1 es H y X e Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0, o en donde q es cero y r es 1-3. Entre estos compuestos, R_2 es preferiblemente H o $-CH_2-CH_2-OH$ y la suma de q y r es preferiblemente 1.

Aquellos compuestos de la fórmula IIe, en donde R_{20} es H o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente H, son miembros importantes de cada uno de los sub-géneros de compuestos de la fórmula IIe descritos anteriormente.

N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxi-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son compuestos importantes de la fórmula (IIe).

La presente invención además se refiere a los compuestos de HDAI de la fórmula IIf:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los substituyentes variables son como se definieron anteriormente.

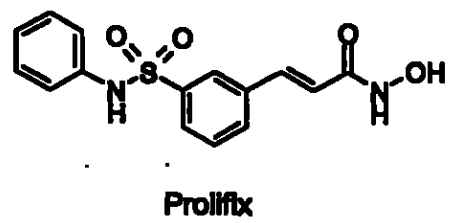
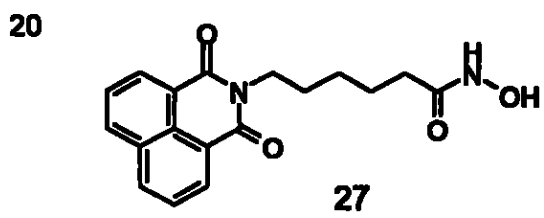
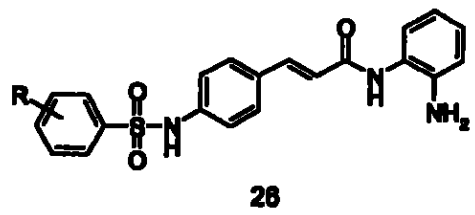
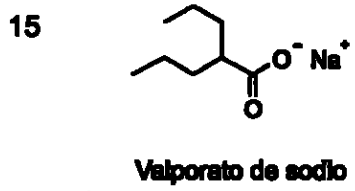
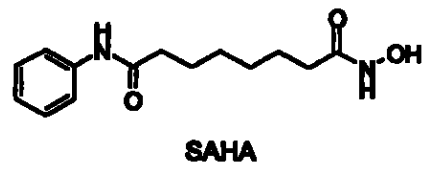
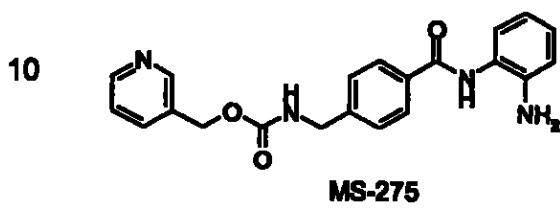
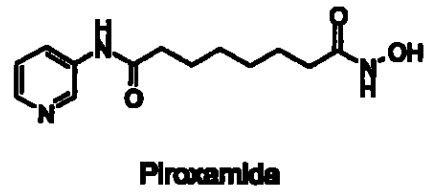
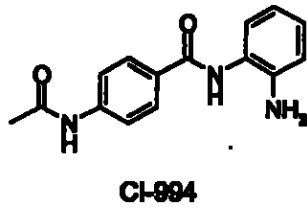
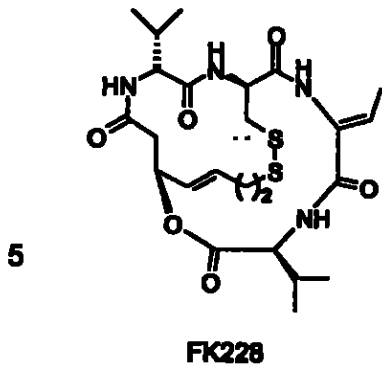
Los compuestos útiles de la fórmula (IIf) son aquellos en donde R_2 es H o $-(CH_2)_pCH_2OH$, en donde p es 1-3, especialmente aquellos en donde R_1 es H; tales como aquellos en donde R_1 es H y X e Y son cada uno H, y en donde q es 1-3 y r es 0, o en donde q es cero y r es 1-3. Entre estos compuestos, R_2 es preferiblemente H o $-CH_2-CH_2-OH$, y la suma de q y r es preferiblemente 1.

N-hidroxi-3-[4-[[[2-(benzofur-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un compuesto importante de la fórmula (IIf).

Los compuestos de HDAI anteriormente descritos y su preparación se describen en WO 02/22577, publicada el 21 de marzo del 2002. Los compuestos de HDAI específicos descritos en WO 02/22577 se incorporan aquí por referencia.

Otros compuestos de HDAI útiles en la práctica de la presente invención son, por ejemplo, CI-994, el depsipéptido cíclico FK229 (anteriormente conocido como "FR901228"), MS-275 (antiguamente conocido como "MS-27-275"), SAHA, valproato de sodio, piroxamida, butirato de fenilo, los compuestos 26 y 27, prolifix y apicidin (para estructuras químicas vistas a continuación).

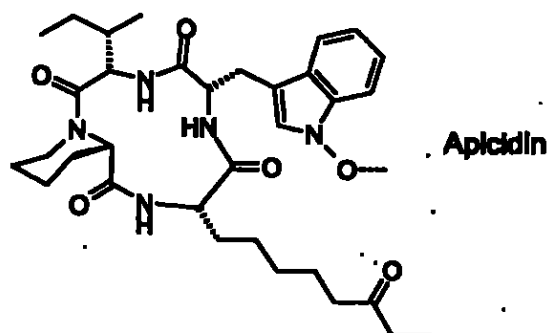
45



25

86
57

5



Los compuestos de HDAl usados en la combinación de la presente invención típicamente son aquellos que tienen un valor de IC_{50} menor que 2 μM , especialmente menor que 500 nM, y muy preferiblemente menos de 100 nM en el ensayo de inhibición de desacetilasa de histona descrito en el Ejemplo B2 de WO 02/22577.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, que comprende (a) un inhibidor de COX-2, especialmente los inhibidores de COX-2 mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como los preferidos, y (b) un HDAl, especialmente los HDAls mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial.

El término "una preparación combinada" define especialmente un "equipo de partes" en el sentido en el que los patrones de combinación (a) e (b) como se definió anteriormente, pueden ser dosificados independientemente o a través del uso de diferentes

87
58

combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los patrones de combinación (a) y (b), es decir, simultánea, concurrente, separa o secuencialmente. Las partes del equipo de partes entonces pueden ser, por ejemplo, administradas simultáneamente o cronológicamente

5 en etapas, es decir en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del equipo de partes. La relación de las cantidades totales del patrón de combinación (a) al patrón de combinación (b) que serán administrados en la preparación combinada puede ser variada, por

10 ejemplo, con el fin de manejar las necesidades de una sub-población de pacientes que serán tratados o las necesidades de un solo paciente, cuyas diferentes necesidades se pueden deber a la enfermedad particular, severidad de la enfermedad, edad, sexo, peso del cuerpo, etc., de los pacientes.

15 Muy preferiblemente, la presente invención se refiere a una combinación de (a) un inhibidor de COX-2, el cual es ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) HDAI seleccionado del grupo que consiste de N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]-

20 fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, el HDAI es N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil)[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-

25 2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del

58
59

mismo.

En una modalidad preferida, la presente invención se refiere a una combinación de la presente invención para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad, tal como lesiones de colon especialmente pre-malignas, o un cáncer de colon o otras malignidades, preferiblemente lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon, en un mamífero, particularmente un ser humano.

Otras malignidades que serán tratadas de acuerdo con la invención preferiblemente se seleccionados del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, linfoma, cáncer cabeza y cuello y cáncer el esófago, estómago, vejiga, próstata, útero y cerviz.

En el contexto de la presente invención, los términos "tratamiento" o "tratar" se refieren tanto al tratamiento profiláctico como preventivo, así como un tratamiento curativo o modificador de enfermedad, incluyendo el tratamiento de pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o con sospecha de haber contraído la enfermedad, así como en pacientes quienes están enfermos o se les ha diagnosticado que presentan una enfermedad o condición médica.

Dentro del contexto de esta descripción, cualquier referencia a un Inhibidor de COX-2 o a un HDAI, se debe entender que incluye dichos compuestos en su forma libre o como sales farmacéuticamente aceptables o cualesquiera forma de cristal de los mismos, incluyendo hidratos o solvatos, y si no se indica de otra manera, y en donde sea apropiado y expediente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a uso de un inhibidor de COX-2, especialmente los inhibidores de COX-2 mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la preparación de un medicamento, para usarse en combinación con HDAI, en especial los HDAIs mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento de lesiones de colon pre-malignas o con cáncer de colon u otras malignidades, preferiblemente lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon, en un mamífero, particularmente un ser humano.

La presente invención también se refiere al uso de un HDAI, especialmente los HDAIs mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento, para usarse en combinación con un inhibidor de COX-2, en especial los inhibidores de COX-2 mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento de lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon u otras malignidades, preferiblemente lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon, en un mamífero, particularmente un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, (a) una o más formas

de dosis unitarias de un Inhibidor de COX-2, especialmente los inhibidores de COX-2 mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) una o más formas de dosis unitarias de un HDAI, en especial los HDAIs mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere al uso de una combinación de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de lesiones pre-malignas o cáncer de colon u otras malignidades, de preferencia lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon, en un mamífero, particularmente un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon, u otras malignidades, preferiblemente lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon, en un mamífero, particularmente un ser humano, el cual comprende tratar al mamífero simultánea, concurrente, separada o secuencialmente con cantidades farmacéuticamente efectivas de (a) un inhibidor de COX-2, especialmente los inhibidores de COX-2 mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) un HDAI, en especial los HDAIs mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados

como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismo.

La presente invención también se refiere a un paquete comercial o producto, que comprende (a) un inhibidor de COX-2, en especial los inhibidores de COX-2 mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (b) un HDAI, en especial los HDAIs mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial del mismo en el tratamiento de una enfermedad, tal como especialmente lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon u otras malignidades, de preferencia lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon, en un mamífero, particularmente un ser humano.

La presente invención también se refiere a un paquete o producto comercial que comprende un inhibidor de COX-2 en especial los inhibidores de COX-2 mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con instrucciones para utilizarse en combinación con un HDAI, en especial los HDAIs mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento de una enfermedad tal como en especial lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon u otras

malignidades, preferiblemente lesiones de colon pre-malignas o un colon, en un mamífero, particularmente un ser humano, o un paquete o producto comercial que comprende un HDAI, especialmente los HDAIs mencionados anteriormente, en particular aquellos
5 mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con instrucciones para usarse en combinación de COX-2, en especial los inhibidores de COX-2 mencionados anteriormente, en particular aquellos mencionados como preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los
10 mismos, para el tratamiento de una enfermedad tal como en especial lesiones de colon pre-malignas o cáncer de colon, u otras malignidades, de preferencia lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon en un mamífero, particularmente un ser humano.

De acuerdo con la presente invención, un paciente es tratado
15 con cantidades terapéuticamente efectivas de un inhibidor de COX-2 y un HDAI con el fin de tratar lesiones de colon pre-malignas, tales como pólipos, o cáncer de colon u otra malignidad, cada una de acuerdo con un régimen de dosis que es apropiado para el agente individual. Por ejemplo, el inhibidor de COX-2 puede ser
20 administrado una vez o más diariamente y el HDAI puede ser administrado una vez al día, o en días alternos o en algún otro programa, según sea apropiado para el agente de HDAI cuando se utiliza sin el inhibidor de COX-2. Un experto en la técnica tiene la habilidad de determinar cantidades efectivas farmacéuticamente
25 apropiadas de los componentes de combinación.

64 65

Los inhibidores de COX-2 y los HDAs pueden ser preparados y administrados como se describe en la técnica, tal como en los documentos citados anteriormente. Si están disponibles en el mercado, pueden ser administrados, por ejemplo, en la forma como se venden.

En el caso en donde el inhibidor de COX-2 es ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el mamífero es un ser humano, una dosis apropiada del ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético está en la escala de 100 a 1500 mg diariamente, por ejemplo, 200-1000 mg/día, tal como 200, 400, 500, 600, 800, 900 o 1000 mg/día, administrada en una o dos dosis diariamente. Preferiblemente, el ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una formulación farmacéutica oral en la forma de una tableta, cápsula o jarabe.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención descrita anteriormente, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Los efectos benéficos de los métodos, composiciones y combinaciones aquí descritos también pueden ser determinados por otros modelos de prueba conocidos para aquellos expertos en la técnica.

64
65

EJEMPLOS

Las formas cortas y abreviaturas utilizadas tienen los siguientes significados:

5	AcOH	ácido acético
	aq.	acuoso
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	equiv.	equivalente(s)
	Et	etilo
10	EtOAc	acetato de etilo
	GC	cromatografía de gas
	HPLC	cromatografía de líquido de alto rendimiento
	MeOH	metanol
	TFA	ácido trifluoroacético
15	THF	tetrahidrofurano

EJEMPLO 1

Preparación de ácido [2-(2'-cloro-6'-fluoro-fenilamino)-5-metil-fenil]acético

20

Una mezcla de 20 g de 1-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona, 266 ml de etanol y 11 ml de agua se calentó a reflujo. Se agregaron lentamente 24 g de una solución a 30% de hidróxido de sodio y el reflujo se continuó durante 1 hora. La
25 solución se enfrió a 40-45°C y se trató lentamente con una solución

de 18 g de ácido clorhídrico concentrado en 94 g de agua desionizada hasta obtener un pH de 3-4. La suspensión obtenida se enfrió a 20-25°C y el material cristalino se recogió a través de filtración, se lavó con etanol/agua desionizada y se secó bajo presión reducida para producir 19.5 g de ácido [2-(2'-cloro-6'-fluorofenilamino)-5-metil-fenil]acético. Punto de fusión 152-154°C.

¹H-NMR(DMSO-d⁶, 500MHz, 300K) δ 2.21(s, 3H, CH₃) 3.64(s, 2H, CH₂) 6.42[dd, J = 8.0Hz, J_{H-F} = 3.0, 1 H, HC(6)], 6.90[dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1 H, HC(5)], 7.01[d, J = 2.0Hz, 1 H, HC(3)], 7.09(s, 1 H, NH), 7.09[ddd, J = 8.5Hz, J_{H-F} = 5.5, 1 H, HC(4')], 7.23[ddd, J = 8.5, 1.5Hz, J_{H-F} = 11.0, 1H, HC(5')], 7.34[ddd, J = 8.5, 1.5Hz, J_{H-F} = 1.5, 1H, HC(3')], 12.67(s, 1H, COOH).

Paso 1.1A

15 Preparación de (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina

Se disolvieron 14.65 g (100 mmoles) de 2-cloro-6-fluorofenol en 50 ml de 2-propanol seguido por la adición de 15.5 g (112 mmoles) de carbonato de potasio y 18.9 g (103 mmoles) de 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida. La mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas. En este tiempo, se completó la formación de 2-(2'-cloro-6'-fluorofenoxi)-N-(4-metilfenil)-acetamida. Se agregaron lentamente 20 ml de una solución al 30% de metilato de sodio en metanol. Para mantener una temperatura de por lo menos 75°C, se destilaron aproximadamente 25 ml del solvente durante la adición. La mezcla hirvió durante 2 horas más para completar la formación de (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-

metilfenil)-amina.

Después se destilaron 15 ml de solvente y se agregaron 35 ml de agua para obtener una solución de dos fases. La capa inferior se desechó. La capa inferior se diluyó con 35 ml de heptano y se lavó 3 veces con 25 ml de agua. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío para obtener 21.8 g del aceite crudo (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina. Este compuesto (HPLC, pureza del 92%) se utilizó sin purificación en el siguiente paso (Paso 1.2).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz, 300K) δ 2.17(s, 3H, CH_3) 6.53[dd, $J = 8.5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 1.5$, 2H, HC(2) y HC(6)], 6.94[d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H, HC(3) y HC(5)], 7.16[ddd, $J = 8.0\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 8.0$, 1H, HC(4')], 7.25[ddd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 8.0$, 1H, HC(5')]; 7.34[ddd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, $J_{\text{H-F}} = 1.5$, 1H, HC(3')]; 7.63(s, 1H, NH).

MS(EI) m/z 235 (100, M^+), 200 (35, $(\text{M-Cl})^+$), 185 (55)

15

Preparación del material de partida, 2-cloro-6-fluorofenol

Una solución de 12.1 g (108 mmoles) de 2-fluorofenol, 70 mg de diisopropilamina y 400 ml de fracción de hexano se calentó a 60-65°C.

20 Se introdujeron 4 g (56 mmoles) de cloro a esta temperatura. Después, se hicieron gotear 60.5 g (540 mmoles) de 2-fluorofenol en la solución durante aproximadamente 2 horas, mientras que a la misma velocidad se introdujeron 42 g (590 mmoles) de más cloro. Después se introdujeron 4 g más de cloro para completar la
25 cloración.

67
68

Verificación de GC: 91% de 2-cloro-6-fluorofenol

5.2% de 4-cloro-6-fluorofenol

3.5% de 2,4-dicloro-6-fluorofenil

se destilaron 200-250 ml de solvente a presión normal. La solución
5 concentrada resultante se enfrió lentamente a 0-5°C. La suspensión
espesa obtenida se agitó a esta temperatura durante 1 hora, se lavó
con una fracción de hexanos frío y se secó a temperatura ambiente.

Rendimiento: 78 g de cristales blancos. GC 99.7%. Punto de fusión:
63.5-64.5°C.

10 MS(EI) m/z 146 (100, M⁺), 126 [19, (M-HF)⁺]

¹H-NMR(DMSO-d⁶, 500MHz, 300K) δ 6.8[ddd, J = 8.2 Hz, J_{H-F} = 5.5, 1
H, HC(4)], 7.15[m, 2H, HC(3) y HC(5)], 10.3(s, 1 H, OH).

Preparación del material de partida 2-cloro-N-(4-metilfenil)acetamida

15 A una solución agitada de 34.5 g (322 mmoles) de p-toluidina,
se agregaron 100 ml de tolueno y 100 ml de agua a 20-25°C a partir
de dos embudos de goteo separados, 42.3 g (375 mmoles) de cloruro
de cloroacetilo y 39 ml de hidróxido de sodio concentrado al 30% a
dicha velocidad para mantener un pH de 8-12. La suspensión
20 obtenida se enfrió a 0-5°C. El compuesto cristalino se filtró, se lavó
con agua y se enfrió con tolueno y se secó.

Rendimiento: 55 g HPLC > 99%.

Paso 1.1B**Preparación alternativa de (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina**

Una mezcla de 2-bromo-2-cloro-3-fluorobenceno (32 g, 153 mmoles), p-toluidina (16.4 g, 153 mmoles), ter-butilato de sodio (27.5 g, 286 mmoles), (+)-BINAP [2,2'-Bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftalina, (0.66 g, 1.1 mmoles) y 250 ml de tolueno se agitó bajo nitrógeno durante aproximadamente 30 minutos. Después de la adición de paladio-bis-(dibencilidenacetona) (0.8 g, 1 mmoles), la mezcla se calentó a 110°C (reflujo ligero) durante 14-20 horas. La mezcla después se enfrió a 30°C, se agregaron 60 ml de agua, 60 ml de ácido clorhídrico concentrado, así como carbón y Celite (5 g, cada uno) y se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se separó en las fases. La fase orgánica se lavó tres veces con 70 ml de agua y se concentró al vacío para obtener 37.2 g de la (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina cruda. El producto pudo ser utilizado en el siguiente paso (Paso 1.2) como tal; alternativamente puede ser destilado mediante el aparato de Kugelroh, al vacío.

20

Paso 1.1C**Preparación alternativa de (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina**

Una mezcla de 2-cloro-6-fluoroanilina (4.00 g, 27.5 mmoles), 5-bromotolueno (4.70 g, 27.5 mmoles), ter-butilato de sodio (4.75 g,

25

49.4 mmoles) y 55 ml de tolueno se agitó a 25°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla, se agregó una solución de paladio-bis-(dibencilidenacetona) (15.8 mg, 55 mmoles) y tri-ter-butilfosfina (1) (8.3 mg, 0.04 mmoles) en 5 ml de tolueno y la
5 suspensión resultante se agitó a 110°C durante 14 horas. La mezcla después se enfrió a 30°C. Se agregaron 30 ml de agua, 10 ml de ácido clorhídrico concentrado, carbón y Cellite (1 g de cada uno) y se continuó la agitación durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se separó en sus fases. La fase orgánica se lavó tres veces con 10
10 ml de agua y se concentró al vacío para dar 6.5 g de la (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina cruda. El producto pudo ser usado directamente en el siguiente paso (Paso 1.2). Alternativamente, pudo ser destilado al vacío a través del aparato de Kugelrohr.

15 Paso 1.2

Preparación de 2-cloro-N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-acetamida

Se calentaron 20.4 g de la (2'-cloro-6'-fluorofenil)-(4-metilfenil)-amina cruda a aproximadamente 80°C y se trataron con
20 10.75 g de cloruro de cloroacetilo. La mezcla se agitó durante 2 horas y se diluyó con 10 ml de 2-propanol. La solución se enfrió a 35-40°C y se sembró. La suspensión precipitada se diluyó con 30 ml de hexano, se enfrió a 0-5°C y se agitó durante aproximadamente 1 hora. Los cristales se aislaron a través de filtración, se lavaron con
25 una solución fría de 2-propanol/hexano 1/3. Después de secar, se

obtuvieron 22.7 g de 2-cloro-N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-acetamida. Pureza HPLC: 99%. Punto de fusión: 79-80°C. ¹H-NMR(DMF-d⁷, 400 MHz, 393K) δ 2.44(s, 3H, CH₃) 4.32 (s, 2H, CH₂) 7.35[d, J = 8.0Hz, 2H, HC(3) y HC(5)], 7.43[ddd, J = 8.0,2.0Hz, J_{H-F} = 8.0, 1 H, HC(5')], 7.48[d, J = 8.0Hz, 2H, HC(2) y HC(6)], 7.55[d, J = 8.0Hz, 1 H, HC(3')], 7.60[ddd, J = 8.0Hz, J_{H-F} = 5.5, 1 H, HC(4')].

Paso 1.3

10 Preparación 1-(2-cloro-6'-fluorofenil)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una fusión de 124.8 g (400 mmoles) de 2-cloro-N-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-N-(4-metilfenil)-acetamida a 100-120°C se trató con 69.3 g (520 mmoles) de cloruro de aluminio en partes pequeñas. La mezcla se calentó a 160°C y se agitó durante 4-6 horas a esta
15 temperatura.

La mezcla fundida se enfrió a 110°C y se diluyó con 300 ml de tolueno. La solución obtenida se agregó a 500 ml de agua a 60°C. La fase orgánica se separó mientras estaba caliente, se decoloró con carbón activado, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en 2-
20 propanol caliente, se decoloró de nuevo con carbón activado, se filtró y se concentró a un volumen de aproximadamente 250 ml. La suspensión obtenida se enfrió a 0-5°C, se filtró, se lavó con 2-propanol frío. Después de secar, se obtuvieron 87 g de 1-(2-cloro-6'-fluorofenil)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona. Punto de fusión: 137.5-
25 138.5°C.

¹H-NMR(DMSO-d⁶, 500 MHz, 300K) δ 2.27(s, 3H, CH₃) 3.83(s, 2H, CH₂); 6.35[d, J = 8.0Hz, 1 H, HC(7)], 7.01 [d, J = 8.0Hz, 1 H, HC(6)], 7.19[s, 1 H, CH(4)], 7.52[ddd, J = 8.5,2.0Hz, J_{H-F} = 10.0, 1H, HC(5')], 7.60[ddd, J = 8.5,2.0Hz, J_{H-F} = 1.5, 1 H, HC(3')], 7.63[ddd, J = 8.5Hz, J_{H-F} = 1.5, 1H, HC(4')].

EJEMPLO 2

Preparación de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-amino]-metil]fenil]-2E-2-propenamida

10

Se introdujo éster metílico de ácido 4-formilcinámico agregando ácido 4-formilcinámico (25 g, 0.143 moles) en MeOH y HCl (6.7 g, 0.18 moles). La suspensión resultante se calentó a reflujo durante 3 horas, se enfrió y se evaporó a sequedad. El sólido amarillo resultante se disolvió en EtOAc, la solución se lavó con NaOCH₃, se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar un sólido amarillo pálido, el cual se utilizó sin purificación adicional (25.0 g, 92%). A una solución de triptamina (16.3 g, 100 moles) y éster metílico de ácido 4-formilcinámico (19 g, 100 mmoles) en dicloroetano, se agregó NaBH(OAc)₃ (21 g, 100 mmoles). Después de 4 horas, la mezcla se diluyó una solución al 10% de K₂CO₃, la fase orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía de vaporización instantánea para producir éster metílico de ácido 3-(4-[[2-(1H-Indol-3-il)-etilamino]-

25

metil}-fenil)-(2E)-2-propenoico (29 g). Se agregó una solución de
KOH (12.9 g, 87%, 0.2 moles) en 100 ml de MeOH a una solución de
HONH₂·HCl (13.9 g, 0.2 moles) en 200 ml de MeOH y dio como
resultado un precipitado. Después de 15 minutos, la mezcla se filtró,
5 la torta de filtró se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó bajo vacío
a aproximadamente 75 ml. La mezcla se filtró y el volumen se ajustó
a 100 ml con MeOH. La solución resultante, 2 M de HONH₂ se
almacenó bajo N₂ a -20°C durante hasta 2 semanas. Después, se
agregó éster metílico de ácido 3-(4-{[2-(1H-indol-3-il)-etilamino]-
10 metil}-fenil)-(2E)-2-propenoico (2.20 g, 6.50 mmoles) a 2 M de
HONH₂ en MeOH (30 ml, 60 mmoles) seguido por una solución de
KOH (420 mg, 6.5 mmoles) en 5 ml de MeOH. (Después de 2 horas,
se agregó hielo seco a la reacción y la mezcla resultante se evaporó
a sequedad. El residuo se disolvió en 20 ml de MeOH caliente, se
15 enfrió y se almacenó a -20°C durante la noche. La suspensión
resultante se filtró, los sólidos se lavaron con MeOH enfriado con
hielo y se secaron bajo vacío. Produciendo N-hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-
indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida.

20

EJEMPLO 3

Preparación de N-hidroxi-3-[4-[[[2-hidroxi-1H-indol-3-il]- etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida

Una solución de éster metílico de ácido 3-(4-{[2-(1H-indol-3-il)-
25 etilamino]-metil}-fenil)-(2E)-2-propenoico (12.6 g, 37.7 mmoles), 2-

bromoetoxi)-ter-butildimetilsilano (12.8 g, 53.6 mmoles), (i-Pr)₂NEt,
 (7.42 g, 57.4 mmoles) en 100 ml de DMSO se calentó a 50°C.
 Después de 8 horas, la mezcla se dividió con CH₂Cl₂/H₂O. La capa
 orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo de cromatografió
 5 sobre gel de sílice para producir éster metílico de ácido 3-[4-(-(2-
 (ter-butildimetilsilanilo)-etil)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-
 fenil)-(2E)-2-propenoico (13.1 g). Se agregó una solución de KOH
 (12.9 g (87% puro), 0.2 mmoles) en 100 ml de MeOH a una solución
 de HONH₂·HCl (13.9 g, 0.2 mmoles) en 200 ml de MeOH y dio como
 10 resultado un precipitado. Después de 15 minutos, la mezcla se filtró,
 la torta de filtró se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó bajo vacío
 a aproximadamente 75 ml. La mezcla se filtró y el volumen se ajustó
 a 100 ml con MeOH. La solución resultante, 2 M de HONH₂, se
 almacenó bajo N₂ a -20°C durante hasta 2 semanas. Después, se
 15 agregó éster metílico de ácido 3-[4-(-(2-(ter-butildimetilsilanilo)-
 etil)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino)-metil]-fenil)-(2E)-2-propenoico (5.4
 g, 11 mmoles) a 2 M de HONH₂ en MeOH (90 ml, 180 mmoles)
 seguido por una solución de KOH (720 mg (87% puro), 11.2 mmoles)
 en 5 ml de MeOH y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó
 20 hielo seco a la reacción y la mezcla se diluyó con H₂O dando como
 resultado la formación de un precipitado. El líquido se decantó y el
 sólido se disolvió en MeOH y se filtró. El filtrado se evaporó para dar
 3-[4-(-(2-(ter-butildimetilsilanilo)-etil)-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-
 amino)-metil]-fenil)-(2E)-2-propenoico (5.1 g), el cual se utilizó con
 25 purificación adicional. Después, se disolvió en ácido hidroxámico

74
95

(5.0 g, 13.3 mmoles) en 95% de TFA/H₂O (59 ml) y se calentó a 40-50°C durante 4 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó a través de HPLC de fase inversa para producir la N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida como la sal de trifluoroacetato (m/z 380 [MH⁺]).

EJEMPLO 4

Preparación de N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida

10

Una suspensión de LiAlH₄ (17 g, 455 mmoles) en 1000 ml de THF se enfrió a 0°C y se agregó 2-metilindol-3-gliloxilamida (30 g, 148 mmoles) en porciones durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se trató con 17 ml de H₂O, NaOH al 15% (acuoso, 17 ml) y 51 ml de H₂O. La mezcla se trató con MgSO₄, se filtró y el filtrado se evaporó para dar 2-metil triptamina, la cual se disolvió en MeOH. Se agregó 4-formilcinamato de metilo (16.9 g, 88.8 mmoles) a la solución, seguido por NaBH₃CN (8.4 g) y AcOH (1 equiv.). Después de 1 hora, la reacción se diluyó con NaHCO₃ (acuoso) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar éster etílico de ácido 3-(4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil]-fenil)-(2E)-2-propenoico. El éster se disolvió en MeOH, se agregó 1.0 M de

15

20

25

HCl/dioxano (1-1.5 equivalentes) seguido por Et₂O. el precipitado resultante se filtró y el sólido se lavó con Et₂O y se secó concienzudamente para dar clorhidrato de éster metílico de ácido 3-(4-{[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etilamino]-metil}-fenil)-(2E)-2-

- 5 propenoico. Se agregó 1.0 M de NaOH (acuoso, 85 ml) a una solución enfriada con hielo del clorhidrato de éster metílico (14.9 g, 38.6 mmoles) y HONH₂ (50% de solución acuosa, 24.0 ml, aproximadamente 391.2 mmoles). Después de 6 horas, la solución enfriada con hielo se diluyó con H₂O y NH₄Cl (aq., 0.88 M, 100 ml).
- 10 El precipitado resultante se filtró, se lavó con H₂O y se secó para dar N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (m/z 350 [MH⁺]).

EJEMPLO 5

15

- Se probaron ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenil acético (alternativamente denominado como ácido [2-(2'-cloro-6'-fluoro-fenilamino)-5-metil-fenil]acético; para la preparación ver Ejemplo 1) ("COX") y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi-etil)-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida (alternativamente denominado como (E)-N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxi-etil)-2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-acrilamida; para la preparación ver Ejemplo 3) ("HDAI") como agentes individuales y en conjunto como
- 20 terapia de combinación en un modelo de ratón de poliposis adenomatosa para la prevención y tratamiento de pólipos
- 25

76
97

intestinales. El compuesto HDAI se administró Intravenosamente a los ratones a 10 mg/kg en un volumen del 5% (p/v) de dextrosa en una solución de agua, q.d. 3 veces a la semana durante 3 semanas. El porcentaje de T/C es que el cociente del número medio de pólipos en los ratones tratados dividido entre el número medio de pólipos en los ratones de control 100 veces. Se observaron los siguientes resultados de experimentos por duplicado.

10	FARMACOS				POLIPOS		ANIMALES	
	Compuesto	Ruta	Régimen	Dosis (mg/kg)	Cuenta de pólipos intestinales media (# ± SEM)	% T/C	% de cambio del peso del cuerpo	Muertes/ total
15	Control	Alimento	Ad libitum	-	23 ± 2.0	-	+8.2 ± 0.1	0/4
	COX	Alimento	Ad libitum	125 ppm	14 ± 0.7	60	+10 ± 0.1	0/7
	HDAI	I.v.	3x/semana	10 mg/kg	12 ± 0.57	52	+3.5 ± 0.1	0/7
	COX+HDAI	alimento+I.v.	Ad libitum+ 3x/semana	125 ppm + 10 mg/kg	8 ± 0.27	33	+4.8 ± 0.1	0/7

20

25

77
78

5

FARMACOS				POLIPOS		ANIMALES	
Compuesto	Ruta	Régimen	Dosis (mg/kg)	Cuenta de pólipos intestinales media (# ± SEM)	% T/C	% de cambio del peso del cuerpo	Muerta/ total
Control	Alimento	Ad libitum	-	26 ± 0.4	-	+16.3 ± 0.2	0/4
COX	Alimento	Ad libitum	125 ppm	12 ± 0.3	46	+8.1 ± 0.2	0/7
HDAI	I.v.	3x/semana	10 mg/kg	15 ± 0.3	57	+9.6 ± 0.1	0/7
COX+HDAI	alimento+I.v.	Ad libitum+ 3x/semana	125 ppm + 10 mg/kg	8 ± 0.3	30	+6.7 ± 0.1	0/7

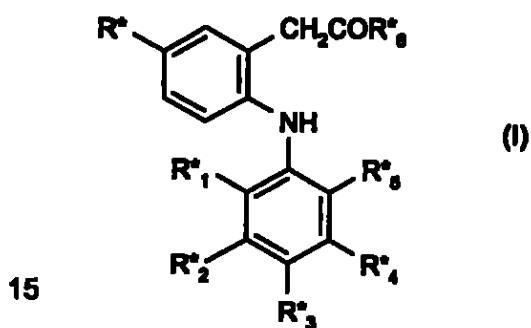
10 Ambos agentes solo ocasionaron una reducción estadísticamente importante en el número de pólipos intestinales recientemente formados. La combinación además redujo el número de pólipos a un nivel estadísticamente y significativamente más bajo que el número de pólipos obtenidos a través del tratamiento con

15 cualquier agente solo. Se realizaron evaluaciones estadísticas utilizando una prueba de t de Student de un extremo y todos los valores para p fueron menores que 0.01.

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación que comprende (a) un inhibidor de COX-2 y (b) un inhibidor de desacetilasa de histona, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial.

2.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de COX-2 se selecciona de un compuesto de la fórmula I:



en donde R* es metilo o etilo;

R*₁ es cloro o fluoro;

R*₂ es hidrógeno o fluoro;

20 R*₃ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxí;

R*₄ es hidrógeno o fluoro; y

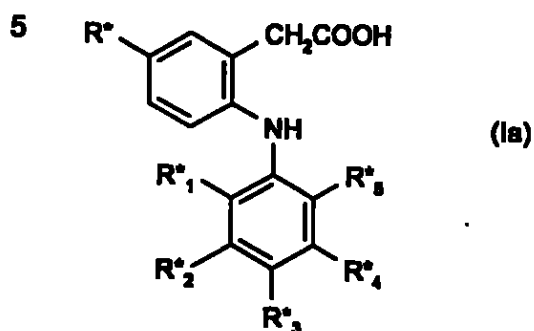
R*₅ es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo; y

R*₆ es hidroxí o -OCH₂COOH;

25 sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

3.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el inhibidor de COX-2 se selecciona de un compuesto de la fórmula Ia:



en donde R* es metilo o etilo;

R*₁ es cloro o fluoro;

R*₂ es hidrógeno o fluoro;

15 R*₃ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi o hidroxi;

R*₄ es hidrógeno o fluoro; y

R*₅ es cloro, fluoro, trifluorometilo o metilo;

sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y

sus ésteres de profármaco farmacéuticamente aceptables.

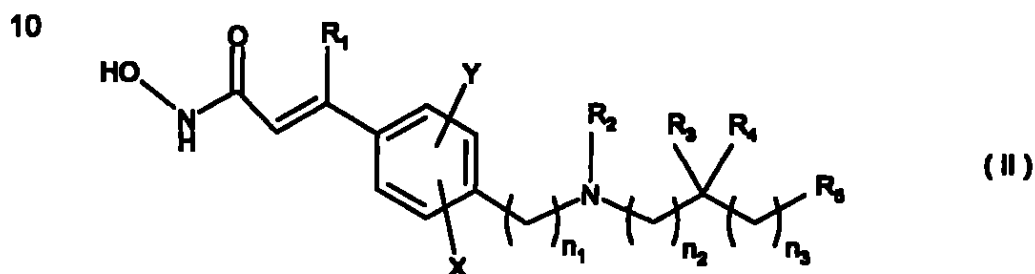
20 4.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el inhibidor de COX-2 es ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de COX-2 es un inhibidor de COX-2 que tiene un

valor de IC_{50} para la inhibición de COX-2 de menos de 2 μM y un valor de IC_{50} para la inhibición de COX-1 mayor que 5 μM .

6.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de COX-2 se selecciona del grupo que consiste de rofecoxib, etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un hidrato del mismo.

7.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fórmula II:



15 en donde :

R_1 es H, halógeno, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena recta;

R_2 se selecciona de H, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquilalquilo arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(CH_2)C(O)R_6$, $-(CH_2)_nOC(O)R_6$, amino acilo, $HON-C(O)-CH=C(R_1)-aril-alquilo$ y $-(CH_2)_nR_7$;

20

R_3 y R_4 son iguales o diferentes e independientemente son H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, acilo o acilamino, o R_3 y R_4 junto

25

con el átomo al cual están unidos representan $C=O$, $C=S$ o $C=NR_6$, o R_2 junto con el nitrógeno al cual está unido y R_3 junto con el carbono al cual está unido pueden formar un heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, un heteroarilo, un poliheteroarilo, un poliheterociclo no aromático, o un anillo de poliheterociclo de arilo y no arilo mezclado;

R_4 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, acilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, policiclo aromático, policiclo no aromático, policiclo de arilo y no arilo mezclado, poliheteroarilo, poliheterociclo no aromático, y poliheterociclo de arilo y no arilo mezclado;

n , n_1 , n_2 y n_3 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de 0-6, cuando n_1 es 1-6, cada átomo de carbono opcionalmente puede ser e independientemente substituido con R_3 y/o R_4 ;

X e Y son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NO_2 , $C(O)R_1$, OR_8 , SR_8 , CN , y $NR_{10}R_{11}$;

R_5 se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, OR_{12} , y $NR_{13}R_{14}$;

R_7 se selecciona de OR_{15} , SR_{15} , $S(O)R_{15}$, SO_2R_{17} , $NR_{13}R_{14}$, y $NR_{12}SO_2R_8$;

R_8 se selecciona de H, OR_{18} , $NR_{13}R_{14}$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo;

- 5 R_9 se selecciona de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y $C(O)$ -alquilo;

R_{10} y R_{11} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y $-C(O)$ -alquilo;

- 10 R_{12} se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquillalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, policiclo de arilo y no arilo mezclado, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo;

- 15 R_{13} y R_{14} son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, amino acilo, o R_{13} y R_{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos
20 son heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heteroarilo, poliheteroarilo, poliheterociclo no aromático o poliheterociclo de arilo y no arilo mezclado;

- R_{15} se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9
25 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y

83
84

$(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} se selecciona del alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, heteroarilo, poliheteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, y $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, arilo, policiclo aromático, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, poliheteroarilo y $NR_{13}R_{14}$;

m es un entero seleccionado de 0 a 6; y

Z se selecciona de O, NR_{13} , S y S(O), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fórmula (II) de la reivindicación 7, en donde cada uno de R_1 , X, Y, R_3 y R_4 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

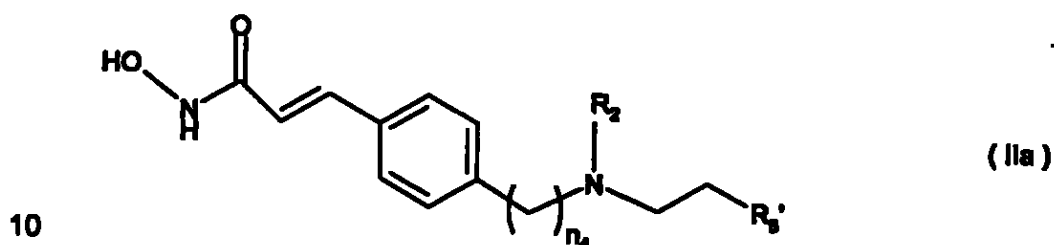
9.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fórmula (II) de la reivindicación 7, en donde cada uno de R_1 , X, Y, R_3 y R_4 es H y uno de n_2 y n_3 es cero, y el otro es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

10.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fórmula (II) de la reivindicación 7, en donde cada uno de R_1 , X, Y, R_3

87
85

y R_4 es H, uno de n_2 y n_3 es cero y el otro es 1 y R_2 o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

11.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fórmula IIa:



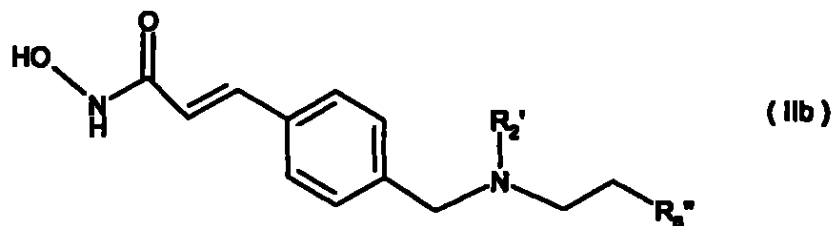
en donde:

n_4 es 0-3,

R_2 se selecciona de H, alquilo 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, amino acilo y $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$;

R_3' es heteroarilo, heteroarilalquilo, policiclo aromático, policiclo no aromático, un policiclo de arilo y no arilo mezclado, poliheteroarilo, o poliheterociclo de arilo o no arilo mezclado, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fórmula IIb:



5

en donde:

R₂' se selecciona de H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, alquilcicloalquilo y (CH₂)₂-OR₂₁, en donde R₂₁ es H, metilo, etilo, propilo, e i-propilo, y

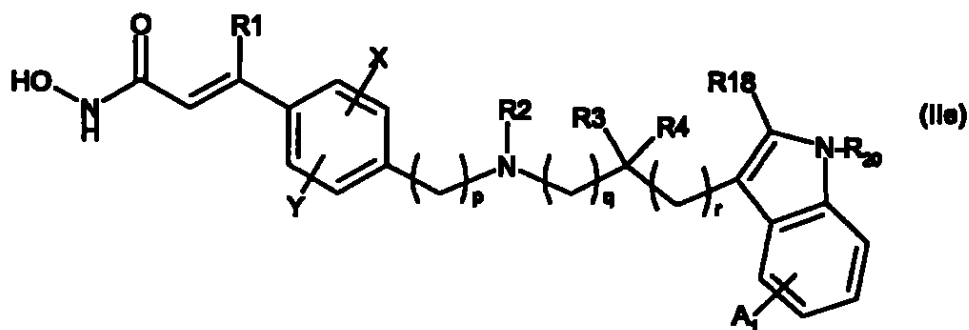
10

R₆' es 1H-indol-3-ilo no sustituido o sustituido, benzofuran-3-ilo o quinolin-3-ilo, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15

13.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fórmula IIe:



20

en donde los substituyentes variables son como se definieron para un compuesto de la fórmula II de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

14.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fórmula (Ile) de la reivindicación 13, en donde R_{1a} es H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo
5 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fenilo o un anillo heteroarilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

15.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la
10 fórmula (Ile) de la reivindicación 13, en donde R_{1a} es H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fenilo o un anillo heteroarilo, R_2 es H o $-(CH_2)_sCH_2OH$ y s es 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

15 16.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es un compuesto de la fórmula (Ile) de la reivindicación 13, en donde R_{1a} es H, fluoro, cloro, bromo, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo
20 cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, fenilo o un anillo heteroarilo, R_2 es H o $-(CH_2)_sCH_2OH$ y s es 1-3, R_1 es H, X e Y son cada uno H y q es 1-3 y r es 0 o q es 0 y r es 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

17.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona se selecciona del
25 grupo que consiste de N-hidroxi-3-[4-[[2-hidroxi-1H-indol-3-

il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 18.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es N-hidroxi-3-[4-[[[2-hidroxietil][2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 19.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para utilizarse en el tratamiento de la enfermedad en un mamífero.

20.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 19, para utilizarse en el tratamiento de lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon u otras malignidades en un mamífero.

15 21.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 20, en donde las otras malignidades que serán tratadas se seleccionan del grupo que consiste de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, linfoma, cáncer de cabeza y cuello y cáncer del esófago, estómago, vejiga, próstata, útero y cerviz.

20 22.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 20, para utilizarse en el tratamiento de lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon.

23.- Una combinación que comprende, (a) una cantidad farmacéuticamente aceptable de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del
25

mismo, y (b) una cantidad farmacéuticamente aceptable efectiva de N-hidroxi-3-[4-[[[(2-hidroxi)etil][2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de lesiones de colon pre-malignas o cáncer de colon en un mamífero.

24.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19-23, en donde el mamífero que será tratado es un ser humano.

25.- El uso de un inhibidor de COX-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento, para usarse en combinación con un inhibidor de desacetilasa de histona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de lesiones de colon pre-malignas o cáncer de colon u otras malignidades en un mamífero.

26.- El uso de un inhibidor de desacetilasa de histona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento, para usarse en combinación con un inhibidor de COX-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon u otras malignidades en un mamífero.

27.- El uso de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, en donde el inhibidor de COX-2 es un inhibidor de COX-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de desacetilasa de histona es un inhibidor de desacetilasa de histona de cualquiera de las reivindicaciones 7-18, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28.- Una composición farmacéutica que comprende (a) una o más formas de dosis unitaria de un inhibidor de COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una o más formas de
5 dosis unitaria de un inhibidor de desacetilasa de histona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28, la cual comprende (a) una o más formas de dosis
10 unitaria de un inhibidor de COX-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una o más dosis unitarias de un inhibidor de desacetilasa de histona de cualquiera de las reivindicaciones 7-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 30.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 28 o 29, en donde el inhibidor de COX-2 es ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31.- La composición farmacéutica de acuerdo con la
20 reivindicación 30, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona se selecciona del grupo que consiste de N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-hidroxietil)]2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-
25 amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, y sales farmacéuticamente

90
a1

aceptables de los mismos.

32.- La composición de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el inhibidor de desacetilasa de histona es N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietyl)[2-(1H-indol-3-il)etyl]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida,
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33.- El uso de una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y 23 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de lesiones colon pre-malignas o un cáncer de colon u otras malignidades en un mamífero.

10 34.- Un paquete o producto comercial que comprende (a) un inhibidor de COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un inhibidor de desacetilasa de histona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con instrucciones para el uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial del mismo en
15 el tratamiento de una enfermedad en un mamífero.

35.- El paquete o producto comercial de acuerdo con la reivindicación 34, que comprende (a) un inhibidor de COX-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un inhibidor de desacetilasa de histona de
20 cualquiera de las reivindicaciones 7-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

36.- Un paquete o producto comercial que comprende un inhibidor de COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con instrucciones para utilizarse en combinación con un
25 inhibidor de desacetilasa de histona, o una sal farmacéuticamente

91
92

aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, o un paquete o producto comercial que comprende un inhibidor de desacetilasa de histona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con instrucciones para utilizarse en
5 combinación con un inhibidor de COX-2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero.

37.- El paquete o producto comercial de acuerdo con la reivindicación 36, que comprende un inhibidor de COX-2 de
10 cualquiera de las reivindicaciones 2-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con instrucciones para utilizarse en combinación con un inhibidor de desacetilasa de histona de cualquiera de las reivindicaciones 7-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad en un
15 mamífero, o un paquete o producto comercial que comprende un inhibidor de desacetilasa de histona de cualquiera de las reivindicaciones 7-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con instrucciones para utilizarse en combinación con un inhibidor de COX-2 de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, o una
20 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero.

38.- El paquete o producto comercial de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 34-37, que comprende instrucciones para utilizarse en el tratamiento de lesiones de colon
25 pre-malignas o un cáncer de colon u otras malignidades en un

mamífero.

39.- Un método para tratar lesiones del colon pre-malignas o un cáncer de colon u otras malignidades en un mamífero, que comprende tratar al mamífero simultánea, concurrente, separada o
5 secuencialmente con cantidades farmacéuticamente aceptable de (a) un inhibidor de COX-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un inhibidor de desacetilasa de histona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40.- El método de acuerdo con la reivindicación 39, el cual
10 comprende tratar al mamífero con cantidades farmacéuticamente aceptable de una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y 23.

41.- El método de acuerdo con la reivindicación 40, en donde las otras malignidades se seleccionan del grupo que consiste de
15 cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, linfoma, cáncer de cabeza y cuello y cáncer del esófago, estómago, vejiga, próstata, útero y cerviz.

42.- El método de acuerdo con la reivindicación 40, para el tratamiento de lesiones de colon pre-malignas o un cáncer de colon.

20 43.- Un método para tratar lesiones de colon pre-malignas o cáncer de colon en un mamífero, que comprende tratar al mamífero con una combinación de (a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoro-anilino)-fenilacético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) una cantidad
25 farmacéuticamente aceptable de N-hidroxi-3-[4-[[[2-hidroxietil][2-(1H-

93
9A

Indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39-43, en donde el mamífero es un ser humano.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

Aktenexemplar

1/1/1 C/DIV

94
95

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -32235A/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION

Cyclooxygenase-2 inhibitor / histone deacetylase inhibitor combination

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Lichtstrasse 35
4056 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
CHState (that is, country) of residence:
CHThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

Novartis Pharma GmbH
Brunner Strasse 59
1235 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only☐ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box
is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
ATState (that is, country) of residence:
ATThis person is applicant
for the purposes of:☐ all designated
States☐ all designated States except
the United States of America☐ the United States
of America only☒ the States indicated in
the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent☐ common
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.
+41 61 324 11 11Facsimile No.
+41 61 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

96

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

CHEN, Ying-Nan Pan
14 Gordon Circle
Parsippany, NJ 07054
US

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

LASSOTA, Peter
99 South Hillside Avenue
Succasunna, NJ 07876
US

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

WOOD, Alexander Wallace
35 Gilbert Road
Ho Ho Kus, NJ 07423
US

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☒ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☐ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

96
97

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SE Sweden |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☐ ZM Zambia |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines
- ☐
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

98

Supplemental Box

If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.

1. If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No...." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. II
Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

(i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;

Continuation of Box No. III
Novartis Pharma GmbH is applicant for AT (Austria) only.

(ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;

(iii) if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;

(iv) if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;

(v) if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;

(vi) if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.

2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

28
99

Box No. VI PRIORITY CLAIM							
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:							
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:					
		national application: country or Member of WTO	regional application:* regional Office	international application: receiving Office			
item (1) 06 November 2001 (06.11.01)	60/333,016	US					
item (2) 17 October 2002 (17.10.02)	not yet known	US					
item (3)							
item (4)							
item (5)							
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.							
The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as: ☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box * Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organisation for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):							
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY							
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA / Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; border: none;">Date (day/month/year)</td> <td style="width: 33%; border: none;">Number</td> <td style="width: 33%; border: none;">Country (or regional Office)</td> </tr> </table>					Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)					
Box No. VIII DECLARATIONS							
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				Number of declarations			
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor	:					
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	:					
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	:					
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	:					
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:					

Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING																																								
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">request (including declaration sheets) :</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">6</td> </tr> <tr> <td>description (excluding sequence listing part) :</td> <td style="text-align: right;">41</td> </tr> <tr> <td>claims :</td> <td style="text-align: right;">10</td> </tr> <tr> <td>abstract :</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>drawings :</td> <td style="text-align: right;">-</td> </tr> <tr> <td>Sub-total number of sheets :</td> <td style="text-align: right;">58</td> </tr> </table> sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : - Total number of sheets : 58 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	request (including declaration sheets) :	6	description (excluding sequence listing part) :	41	claims :	10	abstract :	1	drawings :	-	Sub-total number of sheets :	58	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>2. ☐ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36871 + 37588</td> <td style="text-align: right;">2</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) + (2)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> <tr> <td>10. ☐ other (specify):</td> <td style="text-align: right;"></td> </tr> </table>	1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☐ original separate power of attorney	1	3. ☐ original general power of attorney		4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36871 + 37588	2	5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) + (2)		7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column		10. ☐ other (specify):		Number of items
request (including declaration sheets) :	6																																							
description (excluding sequence listing part) :	41																																							
claims :	10																																							
abstract :	1																																							
drawings :	-																																							
Sub-total number of sheets :	58																																							
1. ☒ fee calculation sheet	1																																							
2. ☐ original separate power of attorney	1																																							
3. ☐ original general power of attorney																																								
4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36871 + 37588	2																																							
5. ☐ statement explaining lack of signature																																								
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) + (2)																																								
7. ☐ translation of international application into (language):																																								
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																																								
9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))																																								
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)																																								
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter																																								
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column																																								
10. ☐ other (specify):																																								
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English																																							
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>																																								
In the name of the applicants The representative 30.10.2002 GROS, Florent AV 36871 + 37588																																								

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
For International Bureau use only	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	

160
101

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 May 2003 (15.05.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/039599 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 45/06, A61P 35/00
Wallace [US/US]; 35 Gilbert Road, Ho Ho Kus, NJ 07423 (US).
- (21) International Application Number: PCT/EP02/12343
(74) Agents: GROS, Florent et al.; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (22) International Filing Date:
5 November 2002 (05.11.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/333,016 6 November 2001 (06.11.2001) US
60/419,314 17 October 2002 (17.10.2002) US
- (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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- (71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHEN, Ying-Nan, Pan [US/US]; 14 Gordon Circle, Parsippany, NJ 07054 (US). LASSOTA, Peter [US/US]; 99 South Hillside Avenue, Succasunna, NJ 07876 (US). WOOD, Alexander,
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- 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 03/039599 A1

(54) Title: CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR/HISTONE DEACETYLASE INHIBITOR COMBINATION

(57) Abstract: The invention relates to a combination which comprises (a) a cyclooxygenase-2 inhibitor ("COX-2 inhibitor") and (b) a histone deacetylase inhibitor ("HDAC") for simultaneous, concurrent, separate or sequential use, especially for use in the treatment of pre-malignant colon lesions or a colon cancer or other malignancies in a mammal, particularly a human. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such a combination and to a method of treating pre-malignant colon lesions (e.g. polyps) and colon cancer, as well as other malignancies, in a mammal, particularly a human, with such a combination. The present invention further also relates to a commercial package or product comprising such a combination.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -32235A/USN	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/ 12343	International filing date (day/month/year) 05/11/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06/11/2001
Applicant NOVARTIS 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 4 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:

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/12343

102
p3**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
IPC 7 A61K45/06 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	A.K.SALIH, I.S.FENTIMAN: "Breast cancer prevention: present and future" CANCER TREATMENT REVIEWS, vol. 27, no. 5, 2001, pages 261-273, XP008014627 page 261 page 270, column 1	1
A	C.J.FABIAN, B.F.KIMLER: "Beyond tamoxifen: New endpoints for breast cancer chemoprevention, new drugs for breast cancer prevention" ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, vol. 952, 2001, pages 44-59, XP008014623 page 44 page 48	1

☐ 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.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

7 March 2003

Date of mailing of the International search report

14/03/2003

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

Peeters, J

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/12343

103
109

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.: —
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 39-44 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Present claims 1-3,5,7-16,19-22,24-31,33-42 and 44 relate to a product/compound/method/apparatus defined by reference to a desirable characteristic or property, namely:

- 1) "COX-2 inhibitor"
- 2) "Histone deacetylase inhibitor"

The claims cover all products/compounds/methods/apparatus having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products/compounds/methods/apparatus. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/compound/method/apparatus by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely claims 4,6,17,18,23,32,43 with due regard to the general idea underlying the present application.

Present claims 7-16 relate to an extremely large number of possible compounds/products/apparatus/methods. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds/products/apparatus/methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely claims 17,18,23,32,43 with due regard to the general idea underlying the present application.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT**CHAPTER II****DEMAND**

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-32235A/USN	
International application No. PCT/EP 02/12343	International filing date (day/month/year) 05 November 2002 (05.11.02)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 06 November 2001 (06.11.01)	
Title of invention Cyclooxygenase-2 inhibitor / histone deacetylase inhibitor combination			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +4161 324 11 11	
		Facsimile No. +4161 322 75 32	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis Pharma GmbH Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT			
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) CHEN, Ying-Nan Pan 14 Gordon Circle Parsippany, NJ 07054 US			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

LASSOTA, Peter
99 South Hillside Avenue
Succasunna, NJ 07876
US

State *(that is, country)* of nationality:
USState *(that is, country)* of residence:
USName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

WOOD, Alexander Wallace
35 Gilbert Road
Ho Ho Kus, NJ 07423
US

State *(that is, country)* of nationality:
USState *(that is, country)* of residence:
USName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*State *(that is, country)* of nationality:State *(that is, country)* of residence:☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GRUBB, Philip
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received	not received
----------	--------------

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



13.05.2003

GRUBB, Philip AV 36671 + 46171

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.☐ The applicant has been informed accordingly.4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

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 4-32235A/USN	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 02/ 12343	International filing date (day/month/year) 05/11/2002	Priority date (day/month/year) 06/11/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K45/06		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

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 <u>2</u> 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 14/05/2003	Date of completion of this report 28/05/2003
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 FLETCHER A S Tel. (+49-89) 2399 2828

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



112

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 the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

25. Feb. 2003

PATENT COOPERATION TREATY

APPL. M/D F/L PS Copy

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)

19 February 2003 (19.02.03)

Applicant's or agent's file reference

4-32235A/USN

International application No.

PCT/EP02/12343

International filing date (day/month/year)

05 November 2002 (05.11.02)

IMPORTANT NOTIFICATION

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

NOVARTIS PHARMA GMBH
Brunner Strasse 59
A-1235 Vienna
Austria

State of Nationality

AT

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

NOVARTIS PHARMA GMBH
Brunner Strasse 59
A-1230 Vienna
Austria

State of Nationality

AT

State of Residence

AT

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:
correction of post code.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☒ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8748

RAD: 04-52631

115
119

MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS

Numero : 17398

Fecha : 16/04/1997

Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.)

Pais : CH SUIZA

Ciudad : 3 BASILEA

Represent: S Sustituir: S Desistir: S

No. Radicacion : 97 19953 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0

scncia	Codigo	Ctr	Nombre
1	5376		ESCOBAR URIBE JIMENA
2	267		ESCOBAR URIBE IGNACIO

Encontrados (1/1) registro(s)

114
115

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04052631 ~~0000000~~
Fecha (UTC): 2024-05-04 16:17:33
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE KSCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8320 DIVISION DE NUEVOS CRECIMIENTOS

Folios: 112

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION /	()	(/)
MODELO DE UTILIDAD	()	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(/)
- Descripción de la invención.	()	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(/)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(/)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o 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 solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: Claudia M. Nueva

Fecha:



Folio 115

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
NOVARTIS A.G.

REFERENCIA:	Radicación No.	04-52631
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/12343
	Fecha inicio fase nacional	06/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1282
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202057