



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-89532

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE CARBONILAMINO COMO INHIBIDORES NOVEDOSOS DE HISTONA
DESACETILASA"

61. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07C 259/10 A61K31/4439

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA.

4. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215
Código 231

2. BOGOTÁ, D.C. 9 SEP 2004

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA I LINDERA, JU
 Radicación : 04289532 00000000 Folios: 127
 Fecha (IMP): 2004-09-09 17:17:00
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica. Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDICA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Van Emelen, Kristof; Verdonck, Marc; Gustaaf, Celine; Van Brandt, Sven; Franciscus, Anna y Backx, Leo Jacobus, Jozef. Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica. Nacionalidad o Domicilio: Bélgica		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP03/02512</u> Fecha: <u>11-03-03</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/076395 A1</u> Fecha: <u>18-09-03</u>			
6 Título (54) "DERIVADOS DE CARBONILAMINO COMO INHIBIDORES NOVEDOSOS DE HISTONA DESACETILASA"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07C 259/10</u> <u>A61K31/4439</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US EP	(32) Fecha 13-03-02 10-12-02	(31) Número de Solicitud 60/363,799 PCT/EP02/14074
9 Comprobante de Pago No. <u>04-64.980</u> Fecha: <u>18-08-04</u>			

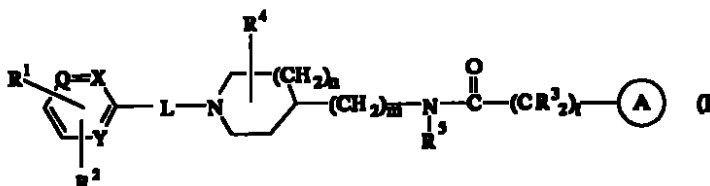
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones. (Declaración bajo las Reglas PCT 4.17(11) y 51 bis.1(a)(11) que acreditan el traspaso de los inventores al solicitante).
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04009532 00000000
Fecha (AFD): 2004-09-09 17:17:00 Folios: 127
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 64,980
FECHA : AGOSTO 18 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28721311	18/08/2004	9,600,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

F R M A T O D E D I G I T A L I Z A C I O N
R E L A C I O N D E A N E X O S

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

Observaciones:

arte final

4

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PRD 2012-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/02512	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11/03/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 13/03/2002
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

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

1. Bases del reporte

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

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

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

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

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

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

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

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro I).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

☒ Ninguna de las figuras.

Forma PCT/ISA/210 (Primera hoja) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02512

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07C259/10 C07D 401/12, C07D213/78, A61K 31/4439, A61K31/444,
A61K31/4468, A61P 29/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

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

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

EPO-Interno, CHEM ABS Dato, Dato WPI, PAJ, Dato BEILSTEIN, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	STERNSON S M ET AL: "Síntesis de 7200 moléculas pequeñas basada en un análisis subestructural de los inhibidores de Histona Deacetilasa Tricostatina y Trapoxina" ORGANIC LETTERS, ACS, WASHIGTON, DC, US, vol. 3, No. 26, 2001, páginas 4239-4242, XP002220922 ISSN: 1523-7060 página 4240, columna mano izquierdo, último paragrafo – página 4240, columna mano derecho, paragrafo 1; figura 1	1-13
Y	W0 01 38322 A (METHYLGENE INC) 31 de Mayo de 2001 (2001-05-31) *página 24 fórmula XXVI* página 11, líneas 17 – página 12, línea 19; reivindicación 1	1-13

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

23 de Marzo de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

30/06/2003

Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Härtinger, S

6

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/02512
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	GB 1 345 872 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 6 de Febrero de 1974 (1974-02-06) página 2, línea 31; ejemplo 38 —	1-11
X	US 4 348 401 A (FRIEBE WALTER-GUNAR ET AL) 7 de Septiembre de 1982 (1982-09-07) ejemplo 8, 11 —	1-11
X	DATABASE CA 'Online; CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IRIKURA, TSUTOMU ET AL: "Absorción, excreción y metabolismo de 1-(p-aminobenzoil)-4-(3,4,5-trimetoxibenzamida)piperidina (KU-55)" Acceso a base de datos No. 80:140980 XP002239597 & OYO YAKURI (1973), 7(7), 985-90, —	1-10
X	ARCHIBALD J L ET AL: "BENZAMIDOPIPERIDINAS.3.DERIVADOS CARBOCICLICOS RELACIONADOS A INDORAMIN" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY.WASHINGTON, US, vol. 17, No. 7, 1974, páginas 739-744, XP002047745 ISSN: 0022-2623 ejemplo 25 —	1-11
X	EP 0 076 530 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 13 de Abril de 1983 (1983-04-13) reivindicación 1, ejemplo 112 —	1-11

11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02512

7

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
W0 0138322 A	31-05-2001	AU 1876801 A	04-06-2001
		CA 2391952 A1	31-05-2001
		EP 1233958 A1	28-08-2002
		W0 0138322 A1	31-05-2001
		JP 2003514904 T	22-04-2003
		US 6541661 B1	01-04-2003
GB 1345872 A	06-02-1974	US 3907810 A	23-09-1975
		US 3912741 A	14-10-1975
		US 3910932 A	07-10-1975
		US 3917614 A	04-11-1975
		AR 199990 A1	15-10-1974
		AR 204977 A1	31-03-1976
		AR 208502 A1	15-02-1977
		AT 316553 B	25-07-1974
		AT 319239 B	10-12-1974
		AU 461209 B2	22-05-1975
		AU 3300571 A	08-03-1973
		BE 772190 A1	17-01-1972
		CA 955252 A1	24-09-1974
		CA 969861 A2	24-06-1975
		CH 593258 A5	30-11-1977
		CH 598218 A5	28-04-1978
		CH 598219 A5	28-04-1978
		DD 100716 A5	05-10-1973
		EE 2144080 A1	09-03-1972
		ES 394765 A1	01-10-1974
		ES 421968 A1	01-05-1976
		ES 421969 A1	01-05-1976
		FI 56171 B	31-08-1979
		FI 771682 A,B	26-05-1977
		FR 2105223 A5	28-04-1972
		HK 17477 A	22-04-1977
		IE 35550 B1	18-03-1976
		IL 37601 A	31-03-1976
		JP 60014029 B	11-04-1985
		KE 2713 A	01-04-1977
		MY 25177 A	31-12-1977
		NL 7112176 A,B	07-03-1972
		PH 13452 A	23-04-1980
		SE 402284 B	26-06-1978
		US 4028365 A	07-06-1977
		US 3919242 A	11-11-1975
		US 3910931 A	07-10-1975
		US 4029801 A	14-06-1977
		US 3992389 A	16-11-1976
		US 4045444 A	30-08-1977
		US 4028352 A	07-06-1977
		US 4046767 A	06-09-1977
		US 4061640 A	06-12-1977
		ZA 7105623 A	26-04-1972
US 4348401 A	07-09-1982	DE 2939292 A1	09-04-1981
		AT 2519 T	15-03-1983
		CA 1139759 A1	18-01-1983
		CS 219950 B2	25-03-1983
		DD 153117 A5	23-12-1981
		DE 3062052 D1	24-03-1983

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02512

8

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
US	4348401	A		EP	0026876	A1	15-04-1981
				ES	8105729	A1	01-09-1981
				JP	56068669	A	09-06-1981
EP	0076530	A	13-04-1983	AT	16928	T	15-12-1985
				AU	553845	B2	31-07-1986
				AU	8892582	A	14-04-1983
				BA	96068	B1	06-03-1998
				BG	41820	A3	14-08-1987
				CA	1183847	A1	12-03-1985
				CZ	8206821	A3	14-06-1995
				CY	1445	A	10-03-1989
				DD	203048	A5	12-10-1983
				DE	3267923	D1	23-01-1986
				DK	435182	A,B	02-04-1983
				EP	0076530	A2	13-04-1983
				ES	8400405	A1	16-01-1984
				ES	8603413	A3	16-04-1986
				BE	772190	A1	17-01-1972
				FI	823348	A,B	02-04-1983
				HK	81188	A	14-10-1988
				DD	100716	A5	05-10-1973
				HR	930478	B1	30-06-1997
				HU	189629	B	28-07-1986
				IE	54024	B1	24-05-1989
				FI	56171	B	31-08-1979
				IL	66916	A	29-09-1985
				JP	58090552	A	30-05-1983
				KE	3828	A	02-12-1988
				LU	88217	A9	03-02-1994
				MY	23887	A	31-12-1987
				NL	7112176	A,B	07-03-1972
				NO	823297	A,B	05-04-1983
				NZ	201856	A	31-01-1985
				PH	25704	A	18-09-1991
				PL	238469	A1	16-07-1984
				PL	245223	A1	30-07-1984
				PT	75634	A,B	01-10-1982
				RO	84704	A1	17-07-1984
				SI	8212190	AB	30-06-1995
				SK	682182	A3	05-02-1997
				US	4962115	A	09-10-1990
				US	5057525	A	15-10-1991
				US	5137896	A	11-08-1992
				YU	219082	A1	30-06-1985
				ZA	8207194	A	30-05-1984
				KR	8601603	B1	13-10-1986
				KR	8601584	B1	10-10-1986
				LT	2090	R3	15-07-1993
				LV	5044	A3	10-06-1993
				SU	1593569	S3	15-09-1990

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD 2012-PCT	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 03/02512	International filing date (day/month/year) 11/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/03/2002
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

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 5 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 sequences 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.

PCT/EP 03/02512

IPC 7 C07C259/10 C07D401/12 C07D213/78 A61K31/4439 A61K31/444
A61K31/4468 A61P29/00

B. FIELD SEARCHED

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

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

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

G. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	STERNSON S N ET AL: "Synthesis of 7200 Small Molecules Based on a Substructural Analysis of the Histone Deacetylase-Inhibitors Trichostatin and Trapoxin" ORGANIC LETTERS, ACS, WASHINGTON, DC, US, vol. 3, no. 26, 2001, pages 4239-4242, XP002220922 ISSN: 1523-7060 page 4240, left-hand column, last paragraph -page 4240, right-hand column, paragraph 1; figure 1	1-13
Y	WO 01 38322 A (METHYLGENE INC) 31 May 2001 (2001-05-31) *page 24 formula XXVI* page 11, line 17 -page 12, line 19; claim 1	1-13

-/-

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

Y Patient 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 Inter 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

* 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

23 June 2003

Date of mailing of the international search report

30/06/2003

Name and mailing address of the USA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02512

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 345 872 A (WYETH JOHN & BROTHER LTD) 6 February 1974 (1974-02-06) page 2, line 31; example 38	1-11
X	US 4 348 401 A (FRIEBE WALTER-GUNAR ET AL) 7 September 1982 (1982-09-07) examples 8,11	1-11
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; IRIKURA, TSUTOMU ET AL: "Absorption, ^(B) excretion, and metabolism of 1-(p-aminobenzoyl)-4-(3,4,5- trimethoxybenzamido)piperidine (KU-55)" retrieved from STN Database accession no. 80:140980 XP002239597 & OYO YAKURI (1973), 7(7), 985-90 ,	1-10
X	ARCHIBALD J L ET AL: "BENZAMIDOPIPERIDINES. 3. CARBOCYCLIC DERIVATIVES RELATED TO INDORAMIN" ^(C) JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 17, no. 7, 1974, pages 739-744, XP002047745 ISSN: 0022-2623 example 25	1-11
X	EP 0 076 530 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 13 April 1983 (1983-04-13) claim 1; example 112	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02512

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0138322	A	31-05-2001	AU	1876801 A		04-06-2001
			CA	2391952 A1		31-05-2001
			EP	1233958 A1		28-08-2002
			WO	0138322 A1		31-05-2001
			JP	2003514904 T		22-04-2003
			US	6541661 B1		01-04-2003
GB 1345872	A	06-02-1974	US	3907810 A		23-09-1975
			US	3912741 A		14-10-1975
			US	3910932 A		07-10-1975
			US	3917614 A		04-11-1975
			AR	199990 A1		15-10-1974
			AR	204977 A1		31-03-1976
			AR	208502 A1		15-02-1977
			AT	316553 B		25-07-1974
			AT	319239 B		10-12-1974
			AU	461209 B2		22-05-1975
			AU	3300571 A		08-03-1973
			BE	772190 A1		17-01-1972
			CA	955252 A1		24-09-1974
			CA	969861 A2		24-06-1975
			CH	593258 A5		30-11-1977
			CH	598218 A5		28-04-1978
			CH	598219 A5		28-04-1978
			DD	100716 A5		05-10-1973
			DE	2144080 A1		09-03-1972
			ES	394765 A1		01-10-1974
			ES	421968 A1		01-05-1976
			ES	421969 A1		01-05-1976
			FI	56171 B		31-08-1979
			FI	771682 A ,B,		26-05-1977
			FR	2105223 A5		28-04-1972
			HK	17477 A		22-04-1977
			IE	35550 B1		18-03-1976
			IL	37601 A		31-03-1976
			JP	60014029 B		11-04-1985
			KE	2713 A		01-04-1977
			MY	25177 A		31-12-1977
			NL	7112176 A ,B,		07-03-1972
			PH	13452 A		23-04-1980
			SE	402284 B		26-06-1978
			US	4028365 A		07-06-1977
			US	3919242 A		11-11-1975
			US	3910931 A		07-10-1975
			US	4029801 A		14-06-1977
			US	3992389 A		16-11-1976
			US	4045444 A		30-08-1977
			US	4028352 A		07-06-1977
			US	4046767 A		06-09-1977
			US	4061640 A		06-12-1977
			ZA	7105623 A		26-04-1972
US 4348401	A	07-09-1982	DE	2939292 A1		09-04-1981
			AT	2519 T		15-03-1983
			CA	1139759 A1		18-01-1983
			CS	219950 B2		25-03-1983
			DD	153117 A5		23-12-1981
			DE	3062052 D1		24-03-1983

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02512

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4348401	A	EP 0026876 A1	15-04-1981
		ES 8105729 A1	01-09-1981
		JP 56068669 A	09-06-1981
EP 0076530	A 13-04-1983	AT 16928 T	15-12-1985
		AU 553845 B2	31-07-1986
		AU 8892582 A	14-04-1983
		BA 96068 B1	06-03-1998
		BG 41820 A3	14-08-1987
		CA 1183847 A1	12-03-1985
		CZ 8206821 A3	14-06-1995
		CY 1445 A	10-03-1989
		DD 203048 A5	12-10-1983
		DE 3267923 D1	23-01-1986
		DK 435182 A ,B,	02-04-1983
		EP 0076530 A2	13-04-1983
		ES 8400405 A1	16-01-1984
		ES 8603413 A3	16-04-1986
		FI 823348 A ,B,	02-04-1983
		GR 76911 A1	04-09-1984
		HK 81188 A	14-10-1988
		HR 930478 B1	30-06-1997
		HU 189629 B	28-07-1986
		IE 54024 B1	24-05-1989
		IL 66916 A	29-09-1985
		JP 58090552 A	30-05-1983
		KE 3828 A	02-12-1988
		LU 88217 A9	03-02-1994
		MY 23887 A	31-12-1987
		NO 823297 A ,B,	05-04-1983
		NZ 201856 A	31-01-1985
		PH 25704 A	18-09-1991
		PL 238469 A1	16-07-1984
		PL 245223 A1	30-07-1984
		PT 75634 A ,B	01-10-1982
		RO 84704 A1	17-07-1984
		SI 8212190 A8	30-06-1995
		SK 682182 A3	05-02-1997
		US 4962115 A	09-10-1990
		US 5057525 A	15-10-1991
		US 5137896 A	11-08-1992
		YU 219082 A1	30-06-1985
		ZA 8207194 A	30-05-1984
		KR 8601603 B1	13-10-1986
		KR 8601584 B1	10-10-1986
		LT 2090 R3	15-07-1993
		LV 5044 A3	10-06-1993
		SU 1593569 A3	15-09-1990

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

18 de Septiembre de 2003 (18.09.2003) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/076395 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: C07C 259/10
C07D 401/12, 213/78, A61K 31/4439, 31/444, 31/4468,
A61P 29/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/02512

(22) Fecha de Registro Internacional: 11 de Marzo de 2003
(11.03.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/363,799 13 de Marzo de 2002 (13.03.2002) US
PCT/EP02/14074 10 de Diciembre de 2002 (10.12.2002) EP

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventores: e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): VAN EMELLEN, Kristof [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VERDONCK, MARC, GUSTAAF, CELINE [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN BRANDT, SVEN, FRANCISCUS, ANNA [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). BACKX, LEO JACOBUS, JOZEF [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(74) Representante Común: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Karen Vermeyten-GA4736, J & J Patent Law Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

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

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

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— relativo al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

— relativo al derecho del solicitante de reivindicar prioridad anterior a la solicitud. (Regla 4.17(ii)) para todas las designaciones

— relativo al derecho del solicitante de reivindicar prioridad anterior a la solicitud. (Regla 4.17(ii)) para todas las designaciones

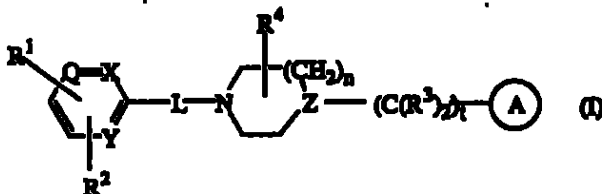
— de la calidad de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: "DERIVADOS DE CARBONILAMINO COMO INHIBIDORES NOVEDOSOS DE HISTONA DESACETILASA"

(57) Resumen: Esta invención comprende los compuestos novedosos de la fórmula (I) en la cual n, m, t, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L, Q, X, Y y tienen significados definidos, que poseen actividad enzimática de inhibición de histona desacetilasa; su preparación, composiciones que los contienen y su empleo como un medicamento.

Janssen
PBD 2012
51
15

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/076395 A1

(51) International Patent Classification: C07C 259/10,
C07D 401/12, 213/78, A61K 31/4439, 31/444, 31/4468,
A61P 29/00

I, K, L, R, S, T, U, V, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, VZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/EP03/02512

(22) International Filing Date: 11 March 2003 (11.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Priority Data:
60/363,799 13 March 2002 (13.03.2002) US
PCT/EP02/14074 10 December 2002 (10.12.2002) EP

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations 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, GI, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE/BE); Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VAN EMELEN, Kristof (BE/BE); Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine (BE/BE); Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna (BE/BE); Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). BACKX, Leo, Jacobus, Jozef (BE/BE); Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Kiren Vermuyten-GA4736, J & J Patent Law Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

Published:

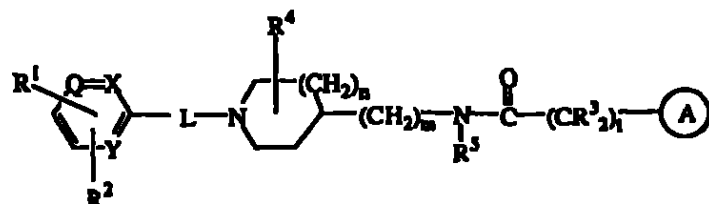
- with international search report

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

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 03/076395 A1

(54) Title: CARBOXYLAMINO-DERIVATIVES AS NOVEL INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE



(I)

(57) Abstract: This invention comprises the novel compounds of formula (I) wherein n, m, t, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L, Q, X, Y and have defined meanings, having histone deacetylase inhibiting enzymatic activity; their preparation, compositions containing them and their use as a medicine.

16

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PRD 2012-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/02512	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.03.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07C259/10		
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 02.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 20.01.2004	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Härtinger, S Teléfono No. +49 89 2399-8289	

Forma PCT/IPEA/409 (Portada) (Enero 2004)

17

REPORTE DE EXAMEN

PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02512

1. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-50 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-13 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

Forma PCT/IPEA/409 (Enero 2004)

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones	2, 4-7
	No : Reivindicaciones	1,3, 8-11
Nivel inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones	
	No : Reivindicaciones	1-13
Aplicabilidad industrial (IA)	Si : Reivindicaciones	1-13
	No : Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

1. Se han considerado los documentos mencionados en el Reporte de Búsqueda Internacional [(ISR) (*International Search Report*)]
 D1: STERNSON S M ET AL, 2001, XP002220922
 D2: WO-A-01-38322
 D3: GB-A-1-345 872
 D4: US-A-4- 348 401
 D5: CHEM ABSTR, 1973, XP002239597
 D6: ARCHIBALD J L ET AL, 1974, XP002047745
 D7: EPA-0 076 530
2. Los documentos D3 a D7 se refieren a compuestos (como los indicados en el ISR) que están dentro del alcance de las presentes reivindicaciones 1,3, 8-11. En consecuencia, al parecer estas reivindicaciones no cumplen con los requerimientos de novedad del Art. 33(2) PCT. Sin embargo, los ácidos hidroxámicos (tales como los de la presente reivindicación 4-6) no se revelan en estos documentos.

Con respecto al D2 existe una superposición genérica (ver compuestos con la fórmula XXVI y el residuo "CY" tal como está definido en las páginas 11-12 que también comprenden la posibilidad de una mitad aroilaminopiperidil). Sin embargo, no existe un ejemplo para el área de superposición.

Los compuestos presentes difieren que los revelados en D1 por medio de la presencia de un anillo de piperidina en denominado enlazante.

3. Nivel Inventivo

El D1 y D2 forman la anterioridad más cercana, dado que estos documentos relacionan a los Inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC). En D1 se ha investigado el motivo estructural de los HDAC. En la página 4240 se concluye que cualquier componente que tenga una funcionalidad de enlace de ion de zinc, tales como el grupo de ácido hidroxámico comprendido por el presente grupo R1, en combinación con la región denominada región de cubierta que se refiere a la presente mitad "NR5-C(O) (CR32)t-A" y un enlazante"... probablemente inhiben las enzimas HDAC".

Basado en este resultado, un trabajador versado en la materia esperaría que cualquier molécula de la región anteriormente descrita de la superposición en D2, que también cumpla los criterios de D1, sea una solución obvia para el problema de proporcionar HDAC adicionales. Por lo tanto, los compuestos que tienen la fórmula general I conforme a la presente reivindicación 1 no parecen tener el mismo carácter inventivo del Art. 33(3) PCT. Dado que se sabe en la técnica que el mencionado enlazante puede variar a un largo alcance sin modificar la propiedad cualitativa de los compuestos, es decir, para actuar como los HDAC, las reivindicaciones dependientes y las reivindicaciones que se refieren a dichos compuestos de igual forma no parecen cumplir con los requerimientos del Art. 33(3) PCT.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

21

Applicant's or agent's file reference PRD 2012-PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/02512	International filing date (day/month/year) 11.03.2003	Priority date (day/month/year) 13.03.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C259/10			
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. 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 38. 2. This REPORT consists of a total of 5 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 70.18 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion 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 Rule 68.2(a)(II) 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 02.09.2003		Date of completion of this report 20.01.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Härtinger, S Telephone No. +49 89 2369-6289 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02512**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-50 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02512**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2,4-7
	No: Claims	1,3,8-11
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY

International application No. PCT/EP03/02512

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

1. The documents cited in the International Search Report (ISR) have been considered.

D1: STERNSON S M ET AL, 2001, XP002220922

D2: WO-A-01 38322

D3: GB-A-1 345 872

D4: US-A-4 348 401

D5: CHEM ABSTR, 1973, XP002239597

D6: ARCHIBALD J L ET AL, 1974, XP002047745

D7: EP-A-0 076 530

2. The documents D3 to D7 refer to compounds (as indicated in the ISR) which fall within the scope of present claims 1, 3, 8-11. Accordingly, these claims do not appear to have met the novelty requirements of Art. 33(2) PCT. However, hydroxamic acids (such as in present claims 4-6) are not disclosed in these documents.

With respect to D2 there exists a generic overlap (see compounds with the formula XXVI and the residue "CY" as defined on pages 11-12, also comprising the possibility of an aroylaminopiperidyl moiety). However, no example is given for the area of overlap.

The present compounds differ from that disclosed in D1 through the presence of a piperidine ring in the so-called linker.

3. Inventive step:

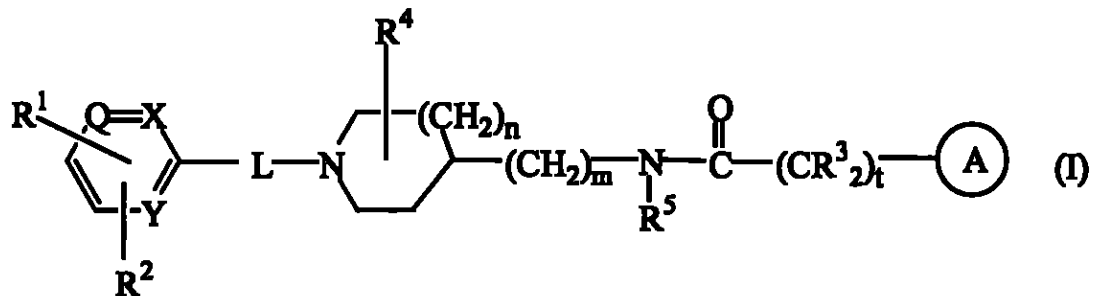
D1 and D2 form the closest prior art, since these documents relate to the Histone Deacetylase Inhibitors (HDACs). In D1 the structural motive of HDACs has been investigated. On page 4240 it is concluded that any compound having a zinc ion binding functionality, such as the hydroxamic acid group comprised by present group R1, in combination with a so-called cap-region referring to the present moiety "-NR5-C(O)(CR32)t-A" and a linker "... are likely to inhibit HDAC enzymes". Based on this finding, the skilled worker would have expected that any molecule of the above described region of overlap in D2, which also fulfills the criterion of D1, is an obvious solution to the problem of providing further HDACs. The compounds having the general formula I according to present claim 1 do therefore not appear

to have inventive character in the sense of Art. 33(3) PCT. Since it is known in the art, that the said linker may vary to a large extent without modifying the qualitative property of the compounds, i.e. to act as HDACs, the dependent claims and the claims referring these compounds do likewise not appear to have met the requirements of Art. 33(3) PCT.

DERIVADOS DE CARBONILAMINO COMO INHIBIDORES NOVEDADOSOS DE HISTONA DESACETILASA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Esta invención comprende los compuestos novedosos de la fórmula (I)



en la cual n, m, t, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L, Q, X, Y y  tienen significados definidos, que poseen actividad enzimática de inhibición de histona desacetilasa; su preparación, composiciones que los contienen y su empleo como un medicamento.

DERIVADOS DE CARBONILAMINO COMO INHIBIDORES NOVEDOSOS DE HISTONA DESACETILASA

Esta invención se refiere a compuestos que tienen actividad enzimática inhibidora de histona desacetilasa (HDAC). La invención se refiere además a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen, como también a su empleo, tanto *in vitro* como *in vivo* para inhibir (HDAC) y como un medicamento, por ejemplo, como un medicamento para inhibir condiciones proliferativas, tales como cáncer y psoriasis.

En todas las células eucarióticas, el ADN genómico en cromatina se asocia con histonas para formar nucleosomas. Cada nucleosoma consiste en un octámero de proteína constituido por dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. El ADN se enrolla alrededor de este núcleo protéico, interactuando los aminoácidos básicos de las histonas con los grupos de fosfato cargados negativamente del ADN. La modificación postranslacional más común de estas histonas de núcleo es la acetilación reversible de los grupos ϵ -amino de residuos de lisina N-terminales conservados, altamente básicos. El estado estable de la acetilación de histona se establece por el equilibrio dinámico entre la histona acetiltransferasas y la histona desacetiltransferasa, las que se referirán en la presente como "HDAC", que compiten. La acetilación y desacetilación de histona han estado vinculadas desde hace mucho tiempo al control transcripcional. La clonación reciente de los genes que codifican diferentes histona acetiltransferasas e histona desacetiltransferasas provee una explicación posible para la relación entre la acetilación de histona y el control transcripcional. La acetilación reversible de histonas puede dar como resultado la remodelación de cromatina y como tal, actuar como un mecanismo de control para la transcripción de genes. En general, la hiperacetilación de histonas facilita la expresión de genes, mientras que la

C209326
EET

desacetilación de histona se correlaciona con la represión transcripcional. Se demostró que las histona acetiltransferasas actúan como coactivadores transcripcionales, mientras que se encontró que las histona desacetilasas pertenecen a las rutas de represión transcripcional.

El equilibrio dinámico entre acetilación y desacetilación de histona es esencial para el crecimiento normal de la célula. La inhibición de la histona desacetilasa da como resultado interrupción del ciclo celular, diferenciación celular, apoptosis e inversión del fenotipo transformado. Por lo tanto, los inhibidores de HDAC pueden tener gran potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades o condiciones proliferativas de células (Marks y otro(s), Nature Reviews, Cancer 1: 194-202, 2001).

El estudio de los inhibidores de histona desacetilasas (HDAC) indica que ciertamente estas enzimas juegan un papel importante en la proliferación y diferenciación celular. El inhibidor tricostatin A (TSA) provoca la interrupción del ciclo celular tanto en las fases G1 como G2, invierte el fenotipo transformado de diferentes líneas celulares, e induce la diferenciación de células de leucemia de Friend y otras. Se ha reportado que el TSA (y el ácido suberoilánilido hidroxámico SAHA) inhiben el crecimiento celular, inducen diferenciación terminal, y evitan la formación de tumores en ratones (Finnin y otro(s), Nature, 401: 188-193, 1999).

También se ha reportado que el tricostatin A es útil en el tratamiento de fibrosis, por ejemplo, fibrosis hepática y cirrosis hepática (Geerts y otro(s), Solicitud de Patente Europea EP 0 827 742, publicada el 11 de marzo de 1998).

La Solicitud de Patente WO 01/38322 publicada el 31 de mayo de 2001 da a conocer entre otros inhibidores de histona desacetilasa de la fórmula general $Cy-L^1-Ar-Y^1-C(O)-NH-Z$, proporcionando composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades y condiciones proliferativas de células.

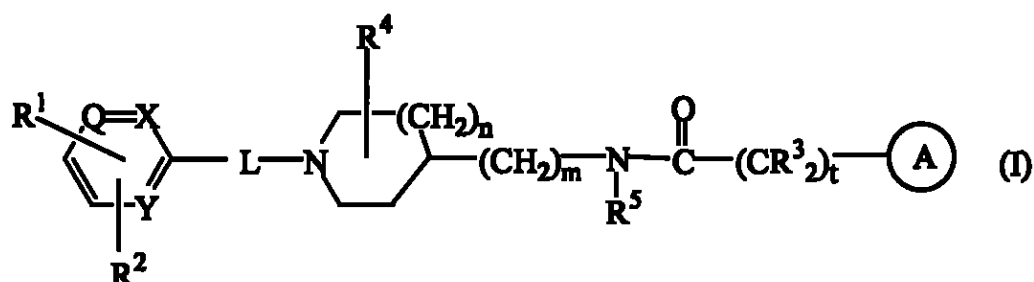
La Solicitud de Patente WO 01/70675 publicada el 27 de septiembre de 2001 da a conocer inhibidores de histona desacetilasa de la fórmula $Cy^2-Cy^1-X-Y^1-W$ y $Cy-(S(O)_2-NH-Y^3-W$ y provee además composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades y condiciones proliferativas de células.

El problema a resolver es proveer inhibidores de histona desacetilasa con elevada actividad enzimática y que muestren también propiedades ventajosas tales como actividad celular y biodisponibilidad aumentada, preferente-mente biodisponibilidad oral, y que tengan poco o ningún efecto colateral.

Los compuestos novedosos de la presente invención resuelven los problemas descritos anteriormente. Los compuestos se diferencian en su estructura de la técnica anterior.

Los compuestos de la presente invención muestran excelente actividad enzimática *in vitro* de inhibición de histona desacetilasa. Los presentes compuestos tienen propiedades ventajosas con respecto a la actividad celular y propiedades específicas con respecto a la inhibición de la progresión del ciclo celular, tanto en los puntos de control G1 como G2 (capacidad de inducción de p21). Los compuestos de la presente invención muestran buena estabilidad metabólica y elevada biodisponibilidad y más particularmente exhiben buena biodisponibilidad oral.

Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



a las formas de N-óxido, a las sales de adición farmacéuticamente aceptables y a las formas estereoquímicamente isoméricas, en la cual

n es 0, 1, 2 ó 3 y cuando n es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

m es 0 ó 1 y cuando m es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

t es 0, 1, 2, 3 ó 4 y cuando t es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

cada Q es nitrógeno o $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;

cada X es nitrógeno o $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;

cada Y es nitrógeno o $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;

R¹ es $\text{—C(O)NR}^8\text{R}^9$, —NHC(O)R^{10} , $\text{—C(O)—alcanodiflo C}_{1-6}\text{SR}^{10}$, $\text{—NR}^{11}\text{C(O)N(OH)R}^{10}$, $\text{—NR}^{11}\text{C(O)—alcanodiflo C}_{1-6}\text{SR}^{10}$, $\text{—NR}^{11}\text{C(O)C=N(OH)R}^{10}$ u otro grupo quelante de cinc

en donde R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ o aminoarilo;

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, arilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-pirazinilo, piridinona, pirrolidinona o metilimidazolilo;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo xilo C₁₋₆, trifluorometilo, di(alquil C₁₋₆)-amino, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo;

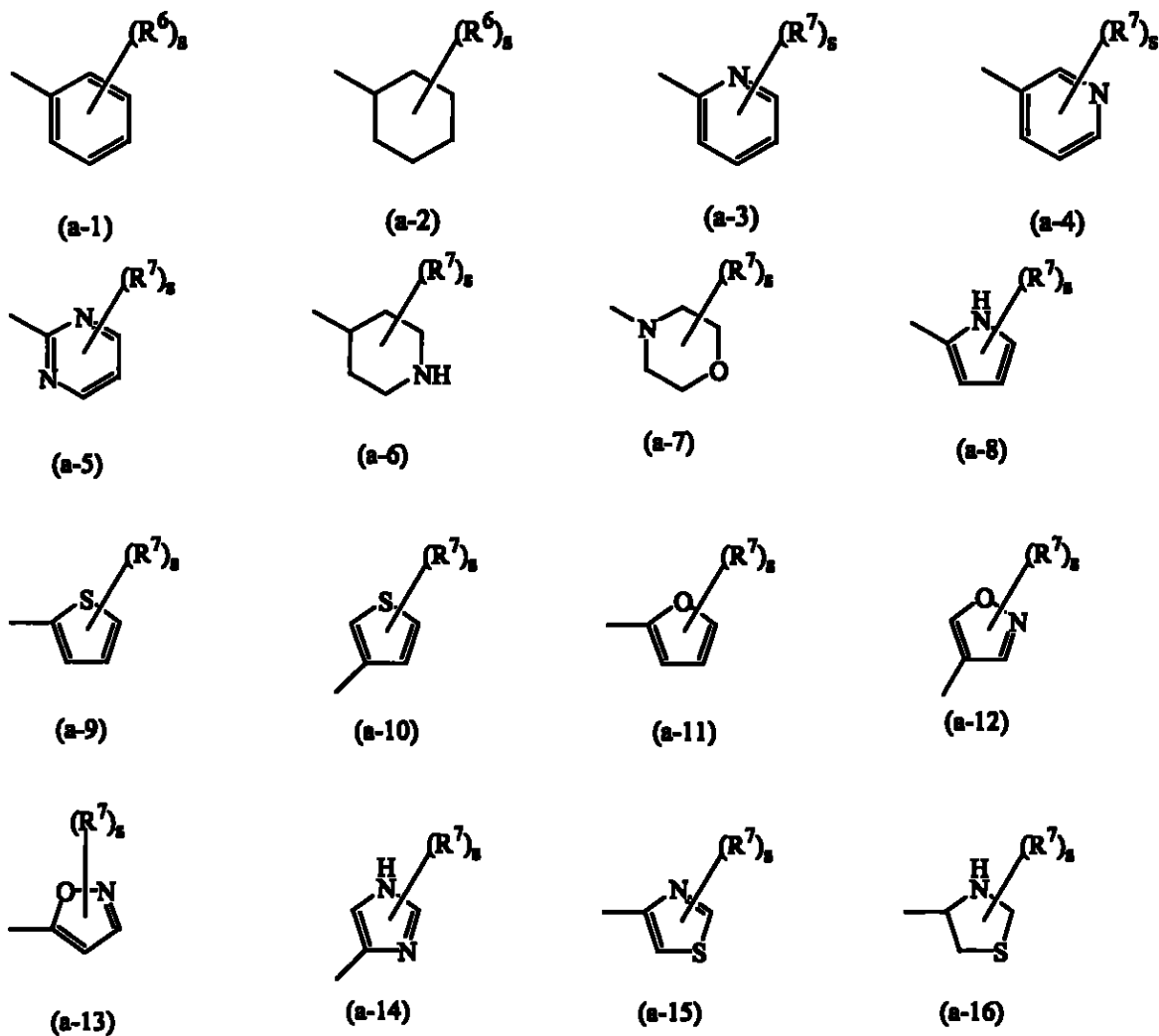
—L— es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado de alcanodiflo C₁₋₆, alcanodiflo xilo C₁₋₆, amino, carbonilo o aminocarbonilo;

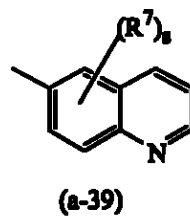
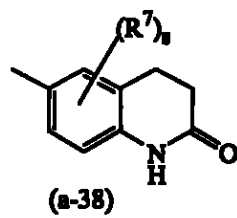
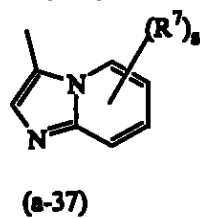
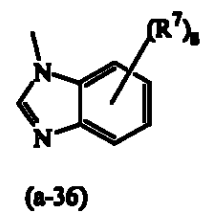
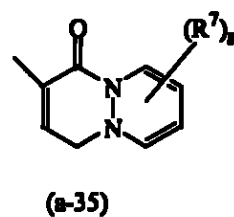
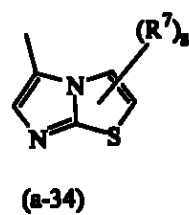
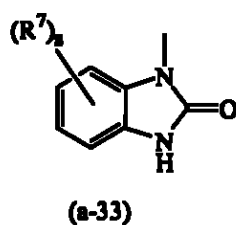
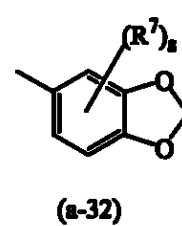
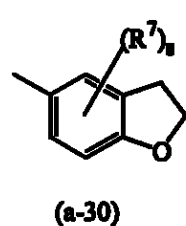
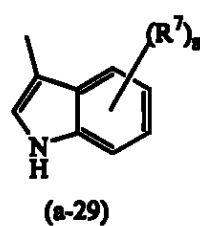
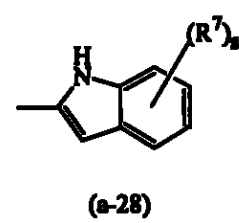
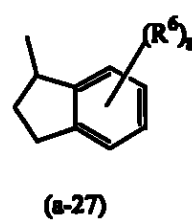
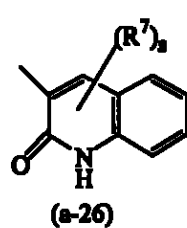
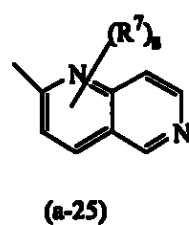
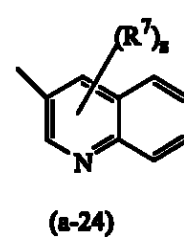
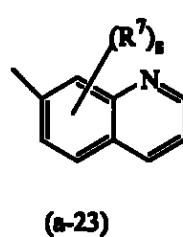
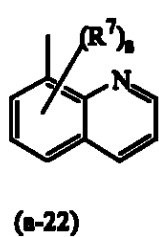
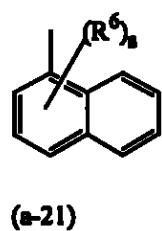
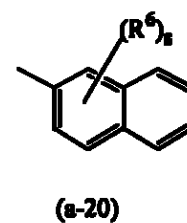
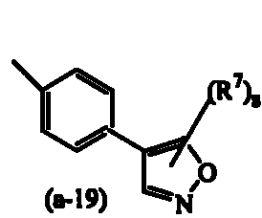
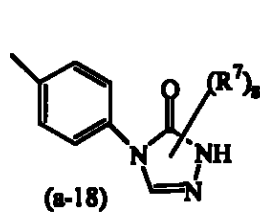
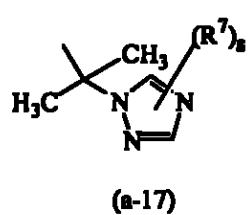
cada R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno y un átomo de hidrógeno puede ser reemplazado por un sustituyente seleccionado de arilo;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo xilo C₁₋₆,

arilalquilo C₁₋₈, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, aminoalquilo C₁₋₈, amino-carbonilalquilo C₁₋₈, hidroxicarbonilalquilo C₁₋₈, hidroxiaminocarbonilo, alquiloxi C₁₋₈-carbonilo, alquil C₁₋₈-aminoalquilo C₁₋₈ o di(alquil C₁₋₈)-amino-alquilo C₁₋₈; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₈, alquiloxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, di(alquil C₁₋₈)-aminoalquilo C₁₋₈ o arilo;

—**(A)** es un radical seleccionado de





amino; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilamino(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquil C₁₋₆)-aminoalquil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, hidroxialquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆) aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-piperidinilo, alquilo C₁₋₆-piperidinilalquilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, hidroxialquil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, o di(hidroxialquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; piperidinilalquilo C₁₋₆; morfolinilo; alquil C₁₋₆-morfolinilo; morfolinilalquilo C₁₋₆; morfolinilalquilo C₁₋₆; morfolinilalquil C₁₋₆-amino; morfolinilalquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆; piperazinilo; alquil C₁₋₆-piperazinilo; alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; piperazinilalquilo C₁₋₆; naftalenilsulfonilpiperazinilo; naftalenilsulfonilpiperidinilo; naftalenilsulfonilo; alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilalquil C₁₋₆-amino; alquil C₁₋₆-piperazinilalquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilo; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆; hidroxialquil C₁₋₆-piperazinilo; hidroxialquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆-piperidinilo; alquilo C₁₋₆-piperidinilalquilo C₁₋₆; piperidinilaminoalquil C₁₋₆-amino; piperidinilaminoalquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆-piperidinil) (hidroxialquil C₁₋₆) aminoalquil C₁₋₆-amino; (alquil C₁₋₆-piperidinil) (hidroxialquil C₁₋₆) aminoalquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilo; hidroxialquilo C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; (hidroxialquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆)-amino; (hidroxialquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; hidroxialquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆; di(hidroxialquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; pirrolidinilalquilo C₁₋₆; pirrolidinilalquilo C₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos

sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ o trihalo-alquilo C₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo C₁₋₆, ariloxilo o arilo; pirimidinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinil alquilo C₁₋₆; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, trifluorometilo; trifluorometiloxilo, hidroxialquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo; alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-carbonilo, aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-amino-carbonilo, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino(alquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-amino(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₆(alquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, aminosulfonil-amino(alquil C₁₋₄)-amino, aminosulfonilamino(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilamino(alquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonil-amino(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, ciano, piperidinilalquilo C₁₋₄, pirrolidinil-alquilo C₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinilo, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinil-alquilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-piperazinilo, hidroxialquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-piperidinilo, alquilo C₁₋₄-piperidinilalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-alquil C₁₋₄-piperazinilo, hidroxialquilo C₁₋₄-alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, (hidroxialquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)-amino, (hidroxialquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₄, di(hidroxialquil C₁₋₄)-amino, di(hidroxialquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, furanilo, furanilo sustituido con -CH=CH-CH=CH-, pirrolidinilalquilo C₁₋₄, pirrolidinilalquilo C₁₋₄, morfolinilo, morfolinilalquilo C₁₋₄, morfolinilalquilo C₁₋₄, morfolinilalquil C₁₋₄-amino, morfolinilalquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, piperazinilo, alquil C₁₋₄-piperazinilo, alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, piperazinilalquilo

C₁₋₄, alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-piperazinilalquil C₁₋₄-amino, alquil C₁₋₄-piperazinilalquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₆, tetrahidropirimidinilpiperazinilo, tetrahidropirimidinilpiperazinilalquilo C₁₋₄, piperidinilaminoalquil C₁₋₄-amino, piperidinilaminoalquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄-piperidinil)(hidroxialquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-amino, (alquil C₁₋₄-piperidinil)(hidroxialquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, piridinilalquilloxilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-amino, hidroxialquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquilloxilo C₁₋₄, o tiofenilalquil C₁₋₄-amino; pudiendo cada R⁶ y R⁷ estar sobre el nitrógeno en reemplazo del hidrógeno; en lo anterior, arilo es fenilo, o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquilloxilo C₁₋₆, trifluorometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

El término "inhibidor de histona desacetilasa" se utiliza para identificar un compuesto, que es capaz de interactuar con una histona desacetilasa e inhibir su actividad, más particularmente su actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática de histona desacetilasa significa reducir la capacidad de una histona desacetilasa de remover un grupo acetilo de una histona. Preferiblemente, tal inhibición es específica, es decir, el inhibidor de histona desacetilasa reduce la capacidad de una histona desacetilasa de remover un grupo acetilo de una histona a una concentración que es inferior que la concentración del inhibidor que se requiere para producir algún otro efecto biológico no relacionado.

Tal como se utiliza en las definiciones anteriores y siguientes, halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo C₁₋₆ incluye alquilo C₁₋₄ y los homólogos superiores del mismo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono tales como, por

ejemplo, pentilo, 2-metil-butilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares; alcanodillo C_{1-6} define radicales hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificados bivalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodillo, 1,3-propanodillo, 1,4-butanodillo, 1,5-pentanodillo, 1,6-hexanodillo y los isómeros ramificados de los mismos tales como, 2-metilpentanodillo, 3-metilpentanodillo, 2,2-dimetilbutanodillo, 2,3-dimetilbutanodillo y similares; trihaloalquilo C_{1-6} define alquilo C_{1-6} que contiene tres halo sustituyentes idénticos o diferentes, por ejemplo, trifluorometilo; alquenodillo C_{2-6} define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificados bivalentes que contienen un doble enlace y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenodillo, 2-propenodillo, 2-butenodillo, 2-pentenodillo, 3-pentenodillo, 3-metil-2-butenodillo, y similares; aminoarilo define arilo sustituido con amino; cicloalquilo C_{3-10} incluye grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen de 3 a 10 carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

El término "u otro grupo quelante de Zn" se refiere a un grupo que puede interactuar con un ion de Zn, que puede estar presente en un sitio de enlace enzimático.

Sales de adición farmacéuticamente aceptables comprenden sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Se entiende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente, comprenden las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas, que puedan formar los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento de la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácido

inorgánicos tales como ácido halogenhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico; nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético; trifluoroacético, propanóico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y similares.

Los compuestos de la fórmula (I) que tienen propiedades ácidas pueden ser convertidos en sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento de dicha forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Formas salinas de base apropiadas comprenden, por ejemplo, sales de amonio, sales de metal alcalino y alcalinotérreo, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, sales con benzatina, *N*-metil-*D*-glucamina, hidrabramina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término "sales de adición de ácido o de base" comprende también los hidratos y las formas de adición de solvente que pueden formar los compuestos de la fórmula (I). Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

El término "formas estereoquímicamente isoméricas de compuestos de la fórmula (I)", tal como se utiliza en la presente, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables, que pueden tener los compuestos de la fórmula (I). Salvo indicación al contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, que puede tener dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o

enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se entiende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla entre sí estén comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Se entiende que las formas de *N*-óxido de los compuestos de la fórmula (I) abarquen aquellos compuestos de la fórmula (I) en la cual uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados dando origen a los denominados *N*-óxidos, en particular aquellos *N*-óxidos en los cuales uno o más de los nitrógenos de piperidino, piperazino o piridazinilo están *N*-oxidados.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden también existir en sus formas tautoméricas. Se entiende que tales formas si bien no están explícitamente indicadas en la fórmula precedente, se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se utilice en adelante, se entiende que el término "compuestos de la fórmula (I)" incluye también sales de adición farmacéuticamente aceptables y todas las formas isoméricas.

Tal como se lo utiliza en la presente, se entiende que los términos "histona desacetilasa" y "HDAC" hacen referencia a cualquiera de una familia de enzimas que remueven los grupos acetilo de los grupos ϵ -amino de residuos de lisina en el N-término de una histona. Salvo que el contexto indique otra cosa, se entiende que el término "histona" se refiera a una proteína de histona, incluidas H1, H2A, H2B, H3, H4, y H5, de cualquier especie. Las proteínas de HDAC o productos génicos humanos, incluyen, pero sin limitarse a, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9 y HDAC-10. La histona desacetilasa puede también derivarse de una fuente protozoaria o fúngica.

Un primer grupo de compuestos de interés consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en los cuales se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- a) n es 1;
- b) m es 0 ó 1;
- c) t es 0, 1 ó 2;
- d) cada Q es $\text{---C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;
- e) R_1 es ---C(O)NH(OH) ;
- f) R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
- g) ---L--- es un enlace directo;
- h) R^4 es hidrógeno;
- i) R^5 es hidrógeno;
- j) $\text{---} \bigcirc \text{A}$ es un radical seleccionado de (a-1), (a-20), (a-25), (a-27), (a-28), (a-29), (a-41) o (a-42);
- k) cada s es independientemente 0, 1, 2 ó 3;
- l) cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} o alquilloxilo C_{1-6} .

Un segundo grupo de compuestos de interés consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en los cuales se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- a) n es 1;
- b) m es 0 ó 1;
- c) t es 0, 1 ó 2;
- d) cada Q es $\text{---C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;
- e) R_1 es ---C(O)NH(OH) ;
- f) R^2 es hidrógeno;
- g) ---L--- es un enlace directo;

h) R^4 es hidrógeno;

i) R^5 es hidrógeno;

j) $\text{---}\textcircled{A}$ es un radical seleccionado de (a-1), (a-20), (a-25), (a-27), (a-28), (a-29), (a-41) o (a-42);

k) cada s es independientemente 0, 1, 2, ó 3;

l) cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-8} o alquioxilo C_{1-8} .

Un tercer grupo de compuestos de interés consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en la cual R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$.

Un cuarto grupo de compuestos de interés consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en la cual R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ y $-\text{L}-$ es un enlace directo.

Un quinto grupo de compuestos de interés consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en la cual R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ y R^2 es hidrógeno.

Un sexto grupo de compuestos de interés consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en la cual R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$, R^2 es hidrógeno y $-\text{L}-$ es un enlace directo.

Un séptimo grupo de compuestos de interés consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en los cuales se aplican una o más de la siguientes restricciones:

a) t es 1;

b) m es 0;

c) R_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})$ -alcanodililo $C_{1-8}\text{SR}^{10}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{10}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})$ -alcanodililo $C_{1-8}\text{SR}^{10}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{N}(\text{OH})\text{R}^{10}$ u otro grupo quelante de Zn,

en donde R^8 y R^9 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-8} o aminoalquilo C_{1-8} ;

d) R^2 es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C_{1-8} , alquioxilo C_{1-8} , trifluorometilo o di(alquil C_{1-8})amino;

- e) $-L-$ es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado de alcanodiflo C_{1-8} , alcanodifloxilo C_{1-8} , amino o carbonilo;
- f) R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroalquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , alquioxilo C_{1-8} , arilalquilo C_{1-8} , aminocarbonilo, aminoalquilo C_{1-8} , alquil C_{1-8} -aminoalquilo C_{1-8} o di(alquil C_{1-8})-aminoalquilo C_{1-8} ;
- g) R^5 es hidrógeno;
- h) $\text{---} \bigcirc \text{A}$ es un radical seleccionado de (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) o (a-51);
- i) cada s es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;
- j) R^6 es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-8} ; trihaloalquioxilo C_{1-8} ; alquilo C_{1-8} ; alquioxilo C_{1-8} ; alquil C_{1-8} -carbonilo; alquiloxi C_{1-8} -carbonilo; alquil C_{1-8} -sulfonilo; hidroxialquilo C_{1-8} ; ariloxilo; di(alquil C_{1-8})-amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquilo C_{1-8} ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C_{1-8} ; alquil C_{1-8} -triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquil C_{1-8} -morfolinilo; piperazinilo; alquil C_{1-8} -piperazinilo; hidroxialquil C_{1-8} -piperazinilo; alquiloxi C_{1-8} -piperidinilo; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-8} o trihaloalquilo C_{1-8} ; piridinilo; piridinilo sustituido con alquioxilo C_{1-8} , ariloxilo o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-8} , alquioxilo C_{1-8} , o trifluorometilo;

k) R^7 es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-6} ; trihaloalquioxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquioxilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquiloxi C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonilo; hidroxialquilo C_{1-6} ; ariloxilo; di(alquil C_{1-6})-amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alquioxilo C_{1-6} , o trifluorometilo.

Un octavo grupo de compuestos de interés consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en los cuales se aplican una o más de la siguientes restricciones:

a) R^8 y R^9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} o aminoarilo;

b) R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o di(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} ;

c) $\text{---} \bigcirc \text{A}$ es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7),

(a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-43) o (a-44);

d) cada R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-6} ; trihaloalquioxilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquioxilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} -alquioxilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonilo; cianoalquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; hidroxialquioxilo C_{1-6} ; hidroxialquil C_{1-6} -amino; aminoalquioxilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-6})-aminocarbonilo; di(hidroxialquil C_{1-6})-amino; (arilalquil C_{1-6})-amino; di(alquil C_{1-6})-aminoalquioxilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-6})-aminoalquil C_{1-6} -amino; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxilo; arilalquenodillo C_{2-6} ; di(alquil C_{1-6})-amino; di(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-6})-aminoalquil C_{1-6} -(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} ; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquil C_{1-6})-aminoalquil C_{1-6} -(alquil C_{1-6})-amino-alquilo

C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆ o di(hidroxi-alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; furanilo; imidazolilo; alquil C₁₋₆-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; piperidinilalquioxilo C₁₋₆; morfolinilo; alquil C₁₋₆-morfolinilo; morfolinilalquioxilo C₁₋₆; morfolinilalquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilo; alquil C₁₋₆-piperazinilalquioxilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquioxilo C₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilo; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆; hidroxi-alquil C₁₋₆-piperazinilo; hidroxi-alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-piperidinilo; alquiloxi C₁₋₆-piperidinilalquilo C₁₋₆; hidroxi-alquiloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilo; hidroxi-alquiloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; (hidroxi-alquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆)-amino; (hidroxi-alquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; pirrolidinilalquioxilo C₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ o trihaloalquilo C₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxi C₁₋₆ o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometiloxilo, hidroxi-alquiloxi C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-alquiloxi C₁₋₄, aminoalquiloxi C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquiloxi C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, piperidinilalquioxilo C₁₋₄, pirrolidinilalquioxilo C₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinilo, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₄, hidroxi-alquil C₁₋₄-piperazinilo, hidroxi-alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-piperidinilo, alquiloxi C₁₋₄-piperidinilalquilo C₁₋₄, hidroxi-alquiloxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄-piperazinilo, hidroxi-alquilo xi C₁₋₄-alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, (hidroxi-alquil C₁₋₄) (alquil C₁₋₄)-amino, (hidroxi-alquil C₁₋₄) (alquil C₁₋₄)-

aminoalquilo C_{1-4} , pirrolidinilalquilo C_{1-4} , morfolinilalquilo C_{1-4} , morfolinilalquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -piperazinilo, alquil C_{1-4} -piperazinilalquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -piperazinil-alquilo C_{1-4} , hidroxialquil C_{1-4} -amino, di(hidroxialquil C_{1-4})-amino, di(alquil C_{1-4})-aminoalquil C_{1-4} -amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C_{1-4} , o tiofenilalquil C_{1-4} -amino.

Un grupo de compuestos preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en los cuales

R^8 y R^9 son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} o aminoarilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o di(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} ;

— **(A)** es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-43) o (a-44); y

cada R^6 y R^7 son seleccionados independientemente de hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-6} ; trihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonilo; cianoalquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; hidroxialquil C_{1-6} -amino; aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-6})-aminocarbonilo; di(hidroxialquil C_{1-6})-amino; aril(alquil C_{1-6})-amino; di(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-6})-aminoalquil C_{1-6} -amino; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxilo; arilalquenodilo C_{2-6} ; di(alquil C_{1-6})-amino; di(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-6})-aminoalquil C_{1-6} -(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} ; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquil C_{1-6})-aminoalquil C_{1-6} -(alquil C_{1-6})-amino-alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -piperazinilalquilo C_{1-6} o

di(hidroxiálquilo C₁₋₆)-aminoálquilo C₁₋₆; furanilo; imidazolilo; álquilo C₁₋₆-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; piperidinilálquilo C₁₋₆; morfolinilo; álquilo C₁₋₆-morfolinilo; morfolinilálquilo C₁₋₆; morfolinilálquilo C₁₋₆; álquilo C₁₋₆-piperazinilo; álquilo C₁₋₆-piperazinilálquilo C₁₋₆; álquilo C₁₋₆-piperazinilálquilo C₁₋₆; álquilo C₁₋₆-piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilálquilo C₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilálquilo C₁₋₆; di(álquilo C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilo; di(álquilo C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilálquilo C₁₋₆; hidroxiálquilo C₁₋₆-piperazinilo; hidroxiálquilo C₁₋₆-piperazinilálquilo C₁₋₆; álquilo C₁₋₆-piperidinilo; álquilo C₁₋₆-piperidinilálquilo C₁₋₆; hidroxiálquilo C₁₋₆-álquilo C₁₋₆-piperazinilo; hidroxiálquilo C₁₋₆-álquilo C₁₋₆-piperazinilálquilo C₁₋₆; (hidroxiálquilo C₁₋₆) (álquilo C₁₋₆)-amino; (hidroxiálquilo C₁₋₆) (álquilo C₁₋₆)-aminoálquilo C₁₋₆; pirrolidinilálquilo C₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados de álquilo C₁₋₆ o trihaloálquilo C₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con álquilo C₁₋₆ o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, álquilo C₁₋₆, álquilo C₁₋₆, hidroxiálquilo C₁₋₄, trifluorometilo, trifluorometilóxilo, hidroxiálquilo C₁₋₄, álquilo C₁₋₄-álquilo C₁₋₄, aminoálquilo C₁₋₄, di(álquilo C₁₋₄)-aminoálquilo C₁₋₄, di(álquilo C₁₋₄)-amino, di(álquilo C₁₋₄)-aminoálquilo C₁₋₄, di(álquilo C₁₋₄)-aminoálquilo C₁₋₄-(álquilo C₁₋₄)-aminoálquilo C₁₋₄, piperidinilálquilo C₁₋₄, pirrolidinilálquilo C₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilálquilo C₁₋₄, di(álquilo C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinilo, di(álquilo C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinilálquilo C₁₋₄, hidroxiálquilo C₁₋₄-piperazinilo, hidroxiálquilo C₁₋₄-piperazinilálquilo C₁₋₄, álquilo C₁₋₄-piperidinilo, álquilo C₁₋₄-piperidinilálquilo C₁₋₄, hidroxiálquilo C₁₋₄-álquilo C₁₋₄-piperazinilo, hidroxiálquilo C₁₋₄-álquilo C₁₋₄-piperazinilálquilo C₁₋₄, (hidroxiálquilo C₁₋₄) (álquilo C₁₋₄)-amino, (hidroxiálquilo C₁₋₄) (álquilo C₁₋₄)-aminoálquilo C₁₋₄, pirrolidinilálquilo C₁₋₄, morfolinilálquilo C₁₋₄, morfolinilálquilo C₁₋₄, álquilo

C₁₋₄-piperazinilo, alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-amino, di(hidroxialquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₄, o tiofenilalquil C₁₋₄-amino.

Otro grupo de compuestos preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en los cuales t es 0; m es 0;

R_1 es $-C(O)NR^8R^9$, $-C(O)$ -alcanodillo C₁₋₆-SR¹⁰, NR¹¹C(O)N(OH)R¹⁰, NR¹¹C(O)-alcanodillo C₁₋₆-SR¹⁰, NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰ u otro grupo quelante de Zn, en donde R^8 y R^9 son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆ o aminoalquilo C₁₋₆;

R^2 es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, trifluorometilo o di(alquil C₁₋₆)-amino;

$-L-$ es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado de alcanodillo C₁₋₆, alcanodillo C₁₋₆, amino o carbonilo;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, arilalquilo C₁₋₆, aminocarbonilo, aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆;

R^5 es hidrógeno;

— $\bigcirc^A$ es un radical seleccionado de (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) o (a-51);

cada s es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^6 es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C₁₋₆; trihaloalquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; hidroxialquilo C₁₋₆; ariloxilo; di(alquil C₁₋₆)-amino; ciano;

tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquilo C_{1-6} ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquil C_{1-6} -morfolinilo; piperazinilo; alquil C_{1-6} -piperazinilo; hidroxialquil C_{1-6} -piperazinilo; alquilo C_{1-6} -piperidinilo; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} o trihaloalquilo C_{1-6} ; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo C_{1-6} o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o trifluorometilo;

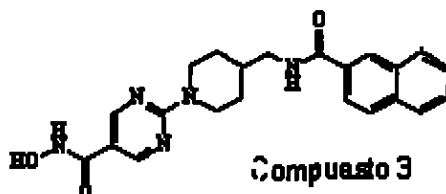
y R^7 es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-6} ; trihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilo C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonilo; hidroxialquilo C_{1-6} ; ariloxilo; di(alquil C_{1-6})-amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o trifluorometilo.

Un grupo de compuestos más preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en la que n es 1; m es 0 ó 1; t es 0, 1 ó 2; cada Q es $-\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$; R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$; R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; $-\text{L}-$ es un enlace directo, R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; $-\text{A}$ es un radical seleccionado de (a-1), (a-20), (a-25), (a-27), (a-28), (a-29), (a-41) o (a-42); cada s es independientemente 0, 1 ó 2; y cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} .

Un grupo de compuestos aún más preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en la que n es 1; m es 0 ó 1; t es 0, 1 ó 2; cada Q es $-\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$; R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$; R^2 es hidrógeno; $-\text{L}-$ es un enlace directo, R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; $-\text{A}$ es un radical seleccionado de (a-1), (a-20), (a-27), (a-28),

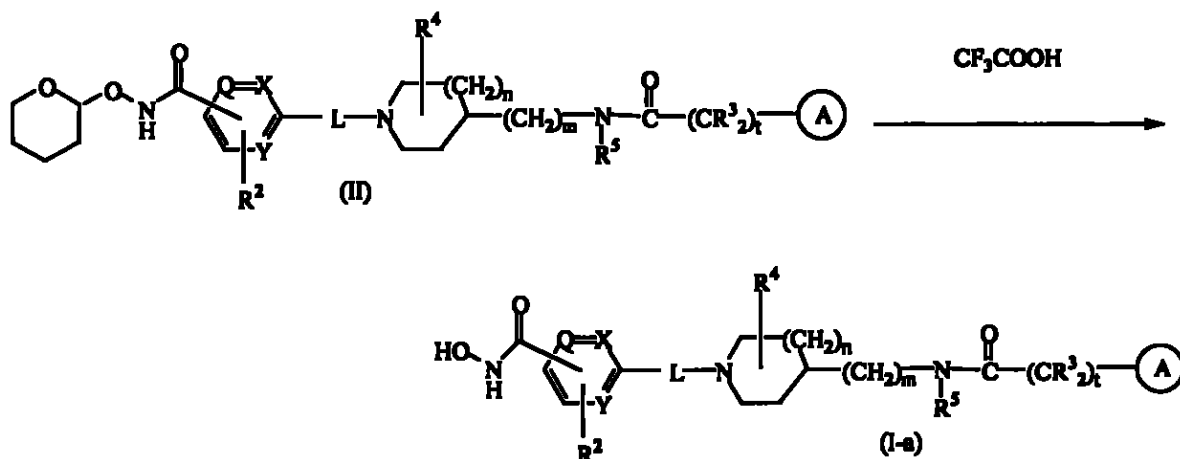
(a-29), (a-41) o (a-42); cada s es independientemente 0, 1 ó 2; y cada R^6 es seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} o alquiloilo C_{1-6} .

El compuesto más preferido es el compuesto No. 3.



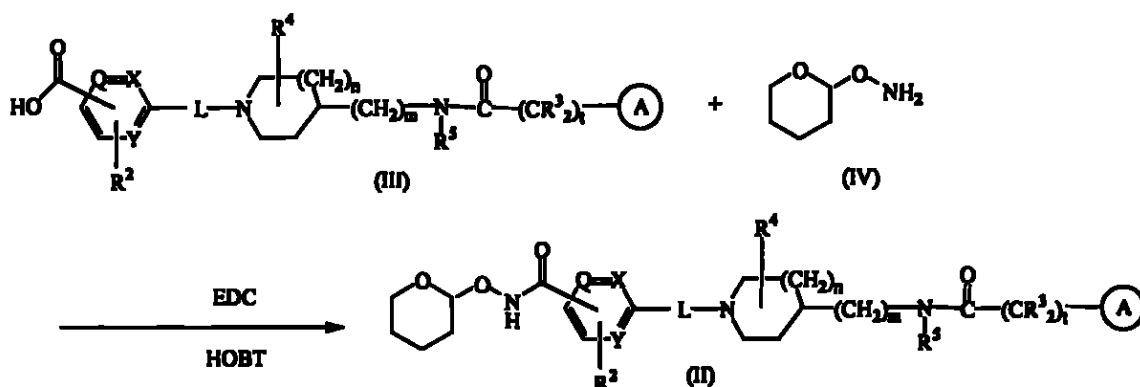
Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos pueden prepararse de modo convencional. Una ruta general de síntesis es la contenida en el siguiente ejemplo:

- a) Se pueden preparar ácidos hidroxámicos de la fórmula (I) en la cual R^1 es $-C(O)NH(OH)$, compuestos que se refieren como compuestos de la fórmula (I-a), haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (II) con un ácido apropiado, tal como por ejemplo, ácido trifluoroacético (CF_3COOH). Dicha reacción se hace en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, metanol.

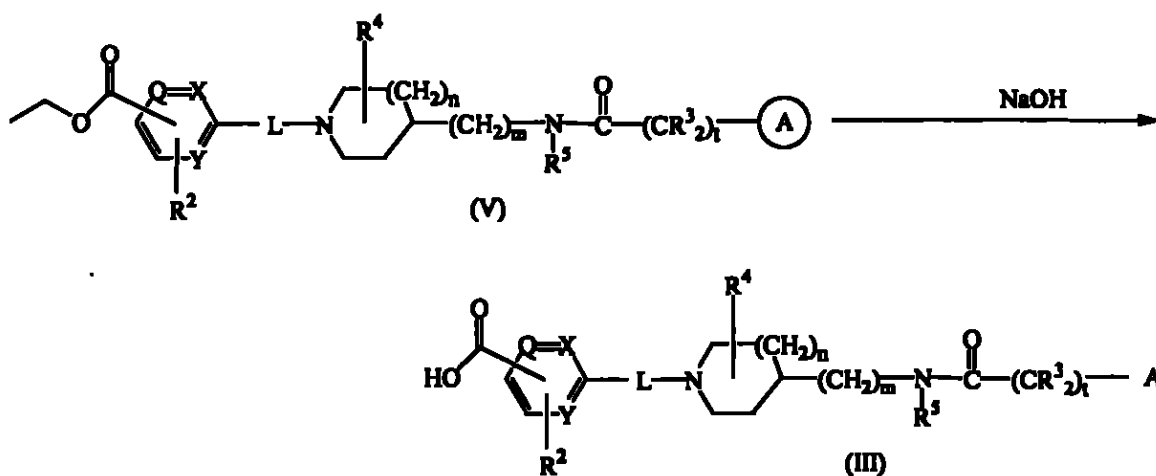


- b) Se pueden preparar intermediarios de la fórmula (II) haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (III) con un Intermediario de la fórmula (IV) en

presencia de reactivos adecuados tales como *N*-(etilcarbonimidil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monoclorhidrato (EDC) y 1-hidroxi-1*H*.-benzotriazol (HOBT). La reacción puede hacerse en un solvente adecuado tal como una mezcla de DCM y THF.



c) Pueden prepararse intermediarios de la fórmula (III) haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (V) con una base apropiada tal como NaOH en presencia de un solvente adecuado tal como etanol.



Los compuestos de la fórmula (I) pueden también prepararse convenientemente utilizando técnicas de síntesis en fase sólida. En general, la síntesis en fase sólida incluye hacer reaccionar un intermediario en una síntesis con un soporte polimérico. Este intermediario portado por un polímero puede luego hacerse pasar a través de una serie de etapas de síntesis. Filtrando la

resina y lavándola numerosas veces con varios solventes después de cada etapa se eliminan impurezas. En cada etapa, la resina puede fraccionarse para hacerla reaccionar con varios intermediarios en la siguiente etapa, haciendo posible de este modo la síntesis de un gran número de compuestos. Luego de la última etapa en el procedimiento, la resina es tratada con un reactivo o proceso para separar la resina de la muestra. Una explicación más detallada de las técnicas utilizadas en química de fase sólida se describe en, por ejemplo, "The Combinatorial Index" ("el Índice combinatorio") (B. Bunin, Academic Press) y Novabiochem's 1999 Catalogue & Peptide Synthesis Handbook ("catálogo y manual de síntesis de péptidos de Novabiochem 1999") (Novabiochem AG, Suiza), incorporándose ambas publicaciones a este contexto por referencia.

Los compuestos de la fórmula (I) y algunos de los intermediarios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o una S.

Los compuestos de la fórmula (I) tal como se preparan en los procesos descritos anteriormente pueden ser mezclas racémicas de enantiómeros, que puede separarse uno de otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de la fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sal diasteroméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diasteroméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, liberándose los enantiómeros por medio de un álcali. Otra forma de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la fórmula (I) incluye la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción tenga lugar de manera

estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto debe sintetizarse por medio de métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos, tienen valiosas propiedades farmacológicas por el hecho tener un efecto inhibitorio de histona desacetilasa (HDAC).

Esta invención provee un método para inhibir el crecimiento anormal de células, incluidas células transformadas, mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. El crecimiento anormal de células se refiere a crecimiento celular independiente de mecanismos de regulación normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye la inhibición de crecimiento tumoral tanto directamente mediante la provocación de la interrupción del crecimiento, diferenciación terminal y/o la apoptosis de células cancerosas, como indirectamente, mediante la inhibición de neovascularización tumoral.

Esta invención también provee un método para inhibir el crecimiento tumoral mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un humano) que requiera de dicho tratamiento. En particular, esta invención provee un método para la inhibición de crecimiento tumoral mediante la administración de una cantidad efectiva de los compuestos de la presente invención. Ejemplos de tumores que pueden inhibirse, pero sin limitarse a ellos, son cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma e incluido cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático como tal, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), cánceres de

colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales, como por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata incluído la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de naturaleza linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (AML)), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplástico (MDS), tumores de origen mesenquimal (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumores benignos de la piel (por ejemplo, queratoacantomas), carcinoma de seno (por ejemplo, cáncer de seno avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga y carcinoma epidérmico.

El compuesto de acuerdo con la invención puede ser empleado para otros propósitos terapéuticos, por ejemplo:

- a) sensibilización tumoral a radioterapia mediante la administración del compuesto de la invención antes, durante o después de la irradiación del tumor para el tratamiento del cáncer;
- b) tratamiento de artropatías y condiciones osteopatológicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, gota, poliartritis, artritis psoriática, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico;
- c) inhibición de proliferación de células del músculo liso, incluidos trastornos proliferativos vasculares, aterosclerosis y restenosis;
- d) tratamiento de condiciones inflamatorias y condiciones dérmicas tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, enfermedad de injerto versus huésped, conjuntivitis, asma, ARDS, enfermedad de Behçets, rechazo de trasplantes, urticaria, dermatitis alérgica, alopecia areata, escleroderma, exantema, eczema, dermatomiositis, acné, diabetes, lupus eritematoso

sistémico, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, enfisema, fibrosis quística y bronquitis crónica;

- e) tratamiento de endometriosis, fibroides uterinos, hemorragia uterina disfuncional e hiperplasia endometrial;
- f) tratamiento de vascularización ocular incluida vasculopatía que afecta los vasos retinales y coroidales;
- g) tratamiento de una disfunción cardíaca;
- h) inhibición de condiciones inmunosupresivas tales como el tratamiento de infecciones de HIV;
- i) tratamiento de disfunción renal;
- j) supresión de trastornos endocrinos;
- k) inhibición de disfunción de gluconeogénesis;
- l) tratamiento de una neuropatología, por ejemplo, mal de Parkinson o una neuropatología que da como resultado un trastorno cognitivo, por ejemplo, mal de Alzheimer o enfermedades neuronales relacionadas con la poliglutamina;
- m) inhibición de una patología neuromuscular, por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica;
- n) tratamiento de atrofia muscular espinal;
- o) tratamiento de otras condiciones patológicas receptivas a tratamiento mediante potenciación de expresión de un gen;
- p) intensificación de terapia de gen.

Por consiguiente, la presente invención da a conocer los compuestos de la fórmula (I) para uso como un medicamento, como también el uso de estos compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de las condiciones mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos pueden tener propiedades de diagnóstico valiosas por el hecho de que los mismos pueden ser utilizados para detectar o identificar un HDAC en una muestra biológica que consiste en detectar o medir la formación de un complejo entre un compuesto marcado y un HDAC.

Los métodos de detección o identificación pueden utilizar compuestos marcados con agentes de marcación tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas se hacen detectables usualmente mediante conjugación de un sustrato apropiado que, a su vez, cataliza una reacción detectable. Ejemplos de los mismos incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferiblemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aecuatorina y luciferasa.

Las muestras biológicas pueden definirse como tejido corporal o fluidos corporales. Ejemplos de fluidos corporales son fluido cerebroespinal, sangre, plasma, suero, orina, esputo, saliva y similares.

Teniendo en cuenta sus propiedades farmacológicas útiles, el compuesto puede formularse en varias formas farmacéuticas para propósitos de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad efectiva de un compuesto particular, en forma de sal de adición de base o ácido, como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador aceptable farmacéuticamente, el cual puede adoptar una amplia variedad de formas en función de la forma de preparación deseada para la administración.

Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria apropiada, preferiblemente, para administración por vía oral, rectal, percutánea, o inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más aconsejable, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador incluirá, por lo general, agua esterilizada, al menos en gran parte, si bien se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo para ayudar a la solubilidad. Las soluciones inyectables, por ejemplo, pueden prepararse de modo que el portador incluya una solución de cloruro de sodio, solución de glucosa o una mezcla de solución de cloruro de sodio y solución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador incluye opcionalmente, un agente intensificador de penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en proporciones menores que no causen un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser beneficiosos para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias maneras, por ejemplo, como un apósito transdérmico, como un spot-on o como un ungüento.

Es especialmente aconsejable formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de unidad de dosificación, por razones de facilidad de administración y uniformidad de dosificación. "Forma de unidad de dosificación" tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente inconexas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de unidad de dosificación son comprimidos (incluidos comprimidos con muescas o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, cápsulas de oblea, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de té, cucharadas soperas, y similares, y múltiplos separados de los mismos.

Las personas versadas en la técnica podrán determinar fácilmente la cantidad efectiva a partir de los resultados de ensayo que se presentan más adelante. En general, se contempla que una cantidad terapéuticamente efectiva sería entre 0,005 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal, y en particular entre 0,005 mg/kg y 100 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante el día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, conteniendo de 0,5 a 500 mg, y en particular de 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

Como otro aspecto de la presente invención, se contempla una combinación de un inhibidor de HDAC con otro agente anticancerígeno, especialmente para uso como un medicamento, más específicamente para el tratamiento de cáncer o enfermedades conexas.

Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención pueden emplearse aconsejablemente en combinación con uno o más

agentes medicinales adicionales, más en particular, con otros agentes anticancerosos. Ejemplos de agentes anticancerosos son:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatina, carboplatino u oxaliplatino;**
- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel o docetaxel;**
- Inhibidores de topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecin, por ejemplo, irinotecan o topotecan;**
- inhibidores de topoisomerasa II tales como derivados de podofilotoxina anti-tumorales, por ejemplo, etoposida o teniposida;**
- alcaloides de vinca anti-tumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;**
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina;**
- agentes alquilantes tales como gas mostaza de nitrógeno (nitrogen mustard) o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustin o lomustin;**
- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicin, doxorubicin, idarubicin o mitoxantrona;**
- anticuerpos HER2, por ejemplo, trastuzumab;**
- antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos, por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno,**
- inhibidores de aromatasa tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol;**
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D y agentes de bloqueo del metabolismo del ácido retinóico (RAMBA), por ejemplo, accutane;**
- inhibidores de metil transferasa de ADN, por ejemplo, azacitidina;**
- inhibidores de quinasa, por ejemplo, flavoperidol, imatinib mesilato o gefitinib;**

- inhibidores de farnesiltransferasa; u
- otros inhibidores de HDAC.

El término "compuesto de coordinación de platino" se emplea en la presente para denotar cualquier compuesto de coordinación de platino que inhiba el crecimiento de células tumorales que proporcione platino en forma de ión.

El término "compuestos de taxano" indica una clase de compuestos que tiene el sistema anular de taxano y se relacionan o se derivan de extractos de ciertas especies árboles de tejo (*Taxus*).

El término "inhibidores de topoisomerasa" se emplea para indicar enzimas que pueden alterar la topología de ADN en células eucarióticas. Las mismas son críticas para importantes funciones celulares y proliferación celular. Existen dos clases de topoisomerasas en células eucarióticas, a saber, tipo I y tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica de un peso molecular de aproximadamente 100.000. La enzima se enlaza al ADN e introduce un hueco de hebra simple transitoria, desenrolla la doble hélice (o deja que se desenrolle) y luego cierra el hueco antes de disociarse de la hebra de ADN. La topoisomerasa II tiene un mecanismo de acción similar que incluye la inducción de huecos de hebra de ADN o la formación de radicales libres.

El término "compuestos de camptotecin" se emplea para indicar compuestos relacionados o que se derivan del compuesto de camptotecin precursor que es un alcaloide insoluble en agua derivado del árbol chino *Camptothecin acuminata* y del árbol indio *Nothapodytes foetida*.

El término "compuestos de podofilotoxina" se emplea para indicar compuestos relacionados con o que se derivan de la podofilotoxina precursora, que se extrae de la planta de podofilo.

El término "alcaloides de vinca anti-tumorales" se emplea para indicar compuestos relacionados con o que se derivan de extractos de la planta de vincapervinca (*Vinca rosea*).

El término "agentes alquilantes" abarca un grupo diverso de compuestos químicos que tienen la característica común de poseer la capacidad de aportar, bajo condiciones fisiológicas, grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales tales como ADN. En el caso de la mayoría de los agentes más importantes tales como gas mostaza de nitrógeno y la nitrosourea, las porciones alquilantes activas son generadas *in vivo* después de complejas reacciones de degradación, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son aquellas que perturban los mecanismos fundamentales relacionados con la proliferación celular, en particular la síntesis de ADN y la división celular. La capacidad de los agentes alquilantes para interferir con la función e integridad del ADN en tejidos de rápida proliferación provee la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.

El término "derivados de antraciclina anti-tumorales" comprende antibióticos obtenidos del hongo *Strep. peuticus var. caesius* y sus derivados, caracterizados por tener una estructura anular de tetraciclina con un azúcar inusual, la daunosamina, enlazada por un enlace glucosídico.

Se ha demostrado que la amplificación de la proteína de receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER 2) en carcinoma de seno primario se correlaciona con una deficiente prognosis clínica en el caso de ciertos pacientes. El trastuzumab es un anticuerpo kappa monoclonal humanizado IgG1 derivado de ADN recombinante altamente purificado que se une con elevada afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor de HER 2.

Muchos cánceres de seno tienen receptores de estrógeno y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por estrógeno. El término "antagonista de receptor de estrógeno" y "moduladores de receptor de estrógeno selectivos" se emplean para indicar inhibidores competitivos de estradiol que se enlazan al receptor de estrógeno (ER). Los moduladores de receptor de estrógeno selectivos, cuando se enlazan al ER, inducen un cambio en la forma tridimensional del receptor, inhibiendo su enlace al elemento de respuesta del estrógeno (ERE) en el ADN.

En mujeres post-menopáusicas, la principal fuente de estrógeno circulante resulta de la conversión de adrenal y andrógenos ováricos (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrone y estradiol) por la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La pérdida de estrógeno mediante la inhibición o inactivación de aromatasa es un tratamiento efectivo y selectivo para algunas pacientes post-menopáusicas con cáncer de seno dependiente de hormona.

El término "agente antiéstrógeno" se emplea en la presente para incluir no solamente antagonistas de receptor de estrógeno y moduladores de receptor de estrógeno selectivos sino también inhibidores de aromatasa tal como se expuso anteriormente.

El término "agentes de diferenciación" abarca compuestos que pueden inhibir de varias maneras la proliferación celular e inducir la diferenciación. Se sabe que la vitamina D y los retinoides juegan un papel importante en la regulación del crecimiento y la diferenciación de una amplia variedad de tipos de células normales y malignas. Los agentes de bloqueo del metabolismo de ácido retinóico (RAMBA's) incrementan los niveles de ácidos retinóicos endógenos mediante la inhibición del catabolismo de ácidos retinóicos mediado por citocroma P450.

Los cambios en la metilación del ADN figuran entre las anomalías más comunes en neoplasia humana. La hipermetilación dentro de los promotores de genes seleccionados se asocia generalmente a la inactivación de los genes incluidos. El término "inhibidores de metil transferasa de ADN" se emplea para indicar compuestos que actúan mediante la inhibición farmacológica de metil transferasa de ADN y la reactivación de la expresión del gen supresor del tumor.

El término "inhibidores de quinasa" comprende potentes inhibidores de quinasas que están implicados en la progresión del ciclo celular y la muerte celular programada (apoptosis).

El término "inhibidores de farnesiltransferasa" se emplea para indicar compuestos que están diseñados para evitar la farnesilación de Ras y otras proteínas intracelulares. Se ha demostrado que éstos tienen un efecto sobre proliferación y supervivencia de células malignas.

El término "otros inhibidores de HDAC" comprende, pero sin limitarse a:

- ácidos grasos de cadena corta, por ejemplo, butirato, 4-fenilbutirato o ácido valproico;
- ácidos hidroxámicos, por ejemplo, ácido suberoanilido hidroxámico (SAHA), hidroxamato de biarilo A-161906, aril-N-hidroxicarboxamidas bíclicas, piroxamida, CG-1521, PDX-101, ácido sulfonamido hidroxámico, LAQ-824, tricostatin A (TSA), oxamflatin, scriptaid, ácido m-carboxicinámico, ácido bishidroxámico, o análogo de ácido trapoxin-hidroxámico;
- tetrapéptidos cíclicos, por ejemplo, trapoxin, apidicin o depsipéptido;
- benzamidas, por ejemplo, MS-275 o CI-994, o
- depudecin.

Para el tratamiento del cáncer, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse al paciente tal como se describe anteriormente, junto con irradiación. La irradiación significa radiación ionizante y en particular

radiación gamma, especialmente aquella emitida por aceleradores lineales o por radionúclidos que son de uso común actualmente. La irradiación del tumor por medio de radionúclidos puede ser externa o interna.

La presente invención también se refiere a una combinación de acuerdo con la invención de un agente anticancerígeno y un inhibidor de HDAC de acuerdo con la invención.

La presente invención también se refiere a una combinación de acuerdo con la invención para empleo en terapia médica, por ejemplo, en la inhibición de crecimiento de células tumorales.

La presente invención se refiere también a una combinación de acuerdo con la invención para inhibir el crecimiento de la células tumorales.

La presente invención se refiere también a un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto humano que consiste en administrar al sujeto una cantidad efectiva de una combinación de acuerdo con la invención.

Esta invención provee además un método para la inhibición del crecimiento anormal de células, incluyendo células transformadas, mediante la administración de una cantidad efectiva de una combinación de acuerdo con la invención.

El otro agente medicinal y el inhibidor de HDAC pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en orden indistinto. En el último caso, ambos compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera que sean suficientes para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y orden de administración preferidos y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerá del otro agente medicinal y del inhibidor de HDAC en particular que se administren, su vía de administración, el tumor en particular que se esté tratando y el huésped en particular que se esté tratando. El método y el orden de

administración óptimos y las cantidades y régimen de dosificación pueden determinarse fácilmente por las personas versadas en la técnica utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

El compuesto de coordinación de platino es administrado ventajosamente en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg / m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 50 a 400 mg / m^2 , particularmente para cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg / m^2 y para carboplatino de aproximadamente 300 mg / m^2 por curso de tratamiento..

El compuesto de taxano es administrado ventajosamente en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg / m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 75 a 250 mg / m^2 , particularmente para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg / m^2 y para docetaxel de aproximadamente 75 a 150 mg / m^2 por curso de tratamiento..

El compuesto de camptotecin se administra ventajosamente en una dosificación de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg / m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg / m^2 , particularmente para irinotecan, en una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg / m^2 y para topotecan, de aproximadamente 1 a 2 mg / m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para etoposide, en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m^2 y para teniposide, de aproximadamente 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento..

El alcaloide de vinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg / m^2) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina, en una dosificación de alrededor de 3 a

12 mg / m², para vincristina, en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m², y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por curso de tratamiento.

El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 700 a 1500 mg/m², particularmente para 5-FU en una dosificación de 200 a 500 mg/m², para gemcitabina, en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para capecitabina, entre 1000 y 2500 mg/m² por curso de tratamiento..

Los agentes alquilantes tales como gas de mostaza de nitrógeno o nitrosourea son administrados ventajosamente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg / m²) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg / m², particularmente para ciclofosfamida, en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m², para clorambucil, en una dosificación de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/m², para carmustina, en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m², y para lomustina, en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m² por curso de tratamiento..

El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 15 a 60 mg/m², particularmente para doxorubicin, en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m², para daunorubicin, en una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m², y para idarubicin, en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m² por curso de tratamiento.

El trastuzumab se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, en particular de 2 a 4 mg/m² por curso de tratamiento.

El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosificación de 1 a 100 mg por día dependiendo del agente y de la condición a ser tratada particulares. El tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de 5 a 50 mg, preferiblemente de 10 a 20 mg dos veces por día, continuando la terapia durante suficiente tiempo para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante suficiente tiempo para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozol es administrado ventajosamente por vía oral en una dosificación de alrededor de 1 mg una vez al día. El droloxifeno es administrado ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de alrededor de 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

Estas dosificaciones pueden administrarse, por ejemplo, una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, que puede ser repetido, por ejemplo, cada 7, 14, 21 ó 28 días.

Teniendo en cuenta sus propiedades farmacológicas útiles, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir, el otro agente medicinal y el inhibidor de HDAC pueden formularse en varias formas farmacéuticas para fines de administración. Los componentes pueden formularse por separado en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contenga ambos componentes.

Por lo tanto, la presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el otro agente medicinal y el inhibidor de HDAC conjuntamente con uno o más portadores farmacéuticos.

La presente invención se refiere también a una combinación de acuerdo con la invención en la forma de una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno y un inhibidor de HDAC de acuerdo con la invención conjuntamente con uno o más portadores farmacéuticos.

La presente invención se refiere además al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la fabricación de una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células tumorales.

La presente invención se refiere además a un producto que contiene como primer ingrediente activo un inhibidor de HDAC de acuerdo con la invención y como segundo ingrediente activo un agente anticancerígeno, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que sufren de cáncer.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos son con fines ilustrativos.

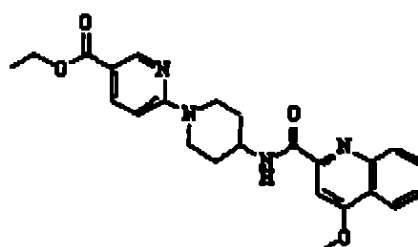
En adelante "BINAP" significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, "Boc" significa terc-butoxicarbonilo, "BSA" significa albúmina de suero bovino, "DCM" significa diclorometano, "DIC" significa diisopropilcarbodiimida, "DIEA" significa diisopropiletilamina, "DIPE" significa éter diisopropílico, "DMAP" significa dimetilaminopiridina, "DMF" significa dimetilformamida, "DMSO" significa dimetil sulfóxido, "EDC" significa *N*-(etilcarbonimidilo)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monohidrato, "EDTA" significa ácido etilendiaminotetracético, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Hepes" significa ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etanosulfónico, "HOBT" significa hidroxibenzotriazol, "MeOH" significa metanol, "MTT" significa bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio, "NMP" significa *N*-metilpirrolidinona, "PBS" significa solución de cloruro de sodio tamponada con fosfato, "TEA" significa trietilamina, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "TIS

significa trisopropilsilano, "THF" significa tetrahidrofurano, "THP" significa tetrahidropirano y "TMSOTf" significa triflato de trimetilsililo.

A. Preparación de los Intermedarios

Ejemplo A1

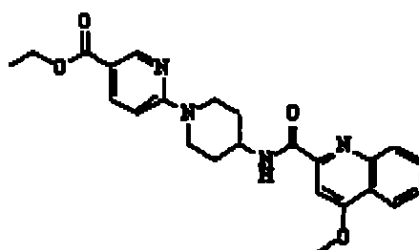
a) Preparación de



Intermediario 1

Se agitó una mezcla de ácido 4-metoxi-2-quinolincarboxílico (0,00024 mol; 1,2 equiv.), DMF (2 ml), carbodiimida enlazada a resina (0,200 g; 2 equiv.) (proveedor: Argonaut 800369) y 1-hidroxibenzotriazol (040 g; 1,5 equiv.) en DCM (3 ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente, se agregó ácido 6-(4-amino-1-piperidil)-3-piridincarboxílico, éster etílico (0,0002 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se agregó MP-carbonato (0,150 g; 4,5 equiv.) (proveedor: Argonaut 800267) y se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó, obteniéndose el intermediario 1 (rendimiento cuantitativo).

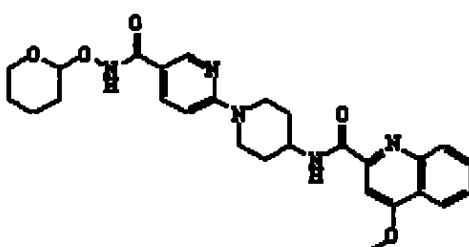
b) Preparación de



Intermediario 2

Se agitó una mezcla de intermediario 1 (máx. 0,0002 mol) en hidróxido de sodio (1,5 ml), THF (4 ml) y MeOH (1 ml) durante 6 horas a 60° C y luego durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N, luego se le agregó DCM (4 ml). La mezcla se filtró a través de extreluta (Isolute HM-N de 3 ml de volumen, proveedor: IST 800-0220-EM), siendo el filtrado evaporado, obteniéndose el intermediario 2 (rendimiento cuantitativo).

c) Preparación de



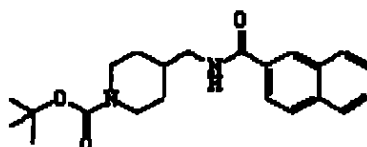
Intermediario 3

Se agregó *N,N*-dimetil-4-piridinamina (0,018 g) a HOBT enlazado a resina (0,200 g) (Proveedor: Novabiochem 01-64-0425) en DCM / DMF 5 / 1 (6 ml). Se agregó el intermediario 2 (máx. 0,0002 mol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó *N,N*-metanotetraailbis-2-propanamina (0,070 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se lavó con DCM (3 x), DMF (3 x), (DCM (3 x), DMF (3 x) y luego con DCM (3 x). Se agregó una solución de *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-hidroxilamina (0,030 g; 0,00026 mol) en DCM (5 ml) a la resina y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración, lavada con DCM (3 x) y se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en DCM (5 ml). Se agregó cloruro de tosilo enlazado a resina (0,100 g) (proveedor: Argonaut 800276) y morfolina enlazada a resina (0,100 g) (morfolino metilpoliestireno HL, proveedor: Novabiochem 01-64-0171). La mezcla de

reacción se agitó durante 48 horas. La resina se separó por filtración, se lavó con DCM y el filtrado se evaporó, obteniéndose el intermediario 3 (rendimiento cuantitativo).

Ejemplo A2

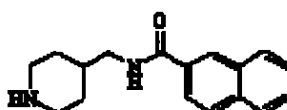
a) Preparación de



Intermediario 4

Se agregó a 0° C una solución de cloruro de 2-naftalencarbonilo (0,0102 mol) en DCM (40 ml) a una mezcla de ácido 4-(aminometil)-1-piperidincarboxílico, éster 1,1-dimetiletilílico (0,0093 mol) y TEA (0,0158 mol) en DCM (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10 %, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (3,1 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, rindiendo 2,52 g (74 %) de intermediario 4, punto de fusión 153° C.

b) Preparación de

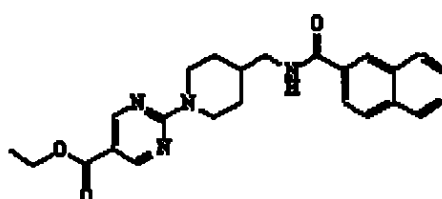


Intermediario 5

Se vació en agua helada una mezcla de intermediario 4 (0,0068 mol) en HCl 3 N (25 ml) y THF (5 ml) se agitó a 80° C durante 12 horas, se alcalinizó con NH₄OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó

(MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (1 g) se cristalizó a partir de éter dietílico / CH₃CN. El precipitado se separó por filtración y se secó, rindiendo 0,8 g (44 %) del intermediario 5, punto de fusión 209° C.

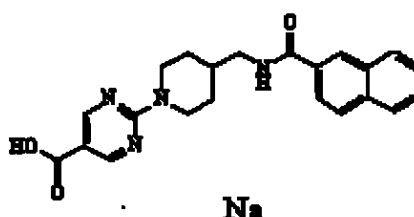
c) Preparación de



Intermediario 6

Se agregó hidruro de sodio (0,0044 mol) a 0° C a una mezcla de intermediario 5 (0,0029 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó una solución de ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidino-carboxílico, éster etílico (0,0035 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se cristalizó a partir de CH₃CN / éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, rindiendo 0,56 g de intermediario 6, punto de fusión 161° C.

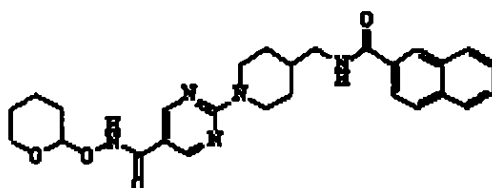
d) Preparación de



Intermediario 7

Se agitó una mezcla de intermediario 6 (0,0013 mol) e hidróxido de sodio (0,0026 mol) en etanol (15 ml) y se sometió a reflujo durante 12 horas, dejándose enfriar. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, rindiendo 0,44 g (83 %) de intermediario 7.

e) Preparación de



Intermediario 8

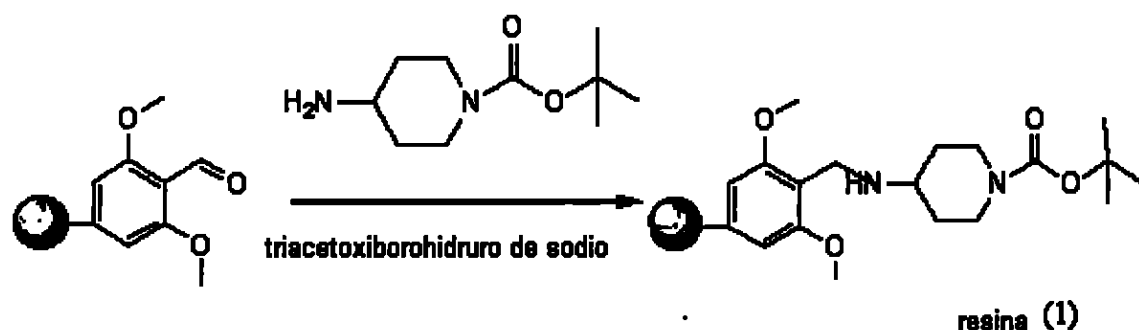
Se agregó a temperatura ambiente una solución de 1-hidroxibenzotriazol (0,0014 ml) en THF (10 ml), luego una solución de *N*-etilcarbonimidol)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monoclóhidrato, (0,0014 mol) en DCM (10 ml) a una mezcla de intermediario 7 (0,0011 mol) y *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0014 mol) en DCM (10 ml) y THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vació en agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (0,9 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH 97 / 3 / 0,15; 14-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el solvente. El residuo (0,47 g) se cristalizó a partir de éter dietílico / DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, rindiendo 0,4 g de intermediario 8, punto de fusión 149° C.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

a) Preparación de resina (1):

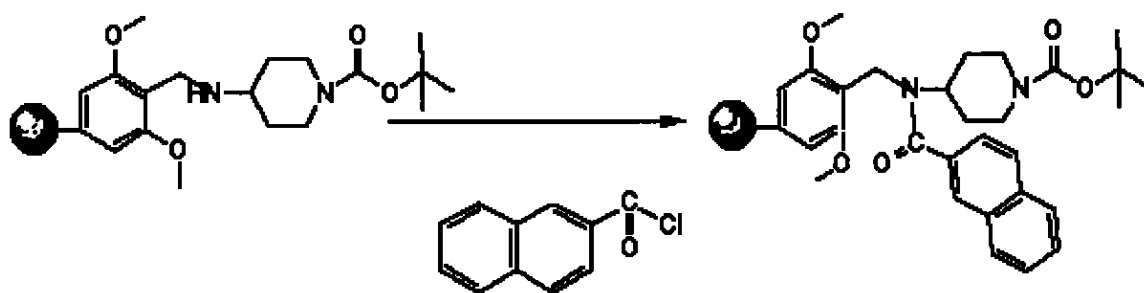
Se agitó suavemente durante 90 minutos a temperatura ambiente una mezcla de resina comercial de Novabiochem 01-64-0261 (200 mg, carga: 0,94 mmol / g), mono N-Boc-4-aminopiperidina (188 mg) e isopropóxido de titanio (IV) ($\text{Ti}(\text{OiPr})_4$) (277 μl) en DCM (4 ml). Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (199 mg) y se agitó suavemente la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, luego se filtró la resina, se lavó una vez con DCM, una vez con MeOH, luego dos veces con DCM / DIEA al 10 %, se lavó tres veces primero con DCM, luego tres veces con metanol, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH. Esto dio una resina identificada como resina (1), que se emplea en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.



b) Preparación de resina (2):

La resina (1) se lavó tres veces con DCM. A la resina (1) se le agregó cloruro de naftalencarbonilo (175 mg) en 4 ml de DCM y DIEA (307 μl), se agitó la resina suavemente toda la noche, la resina se filtró, se lavó con 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH.

3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH. Esto proporcionó la resina (2), que se empleó en la etapa de reacción siguiente sin purificación posterior.

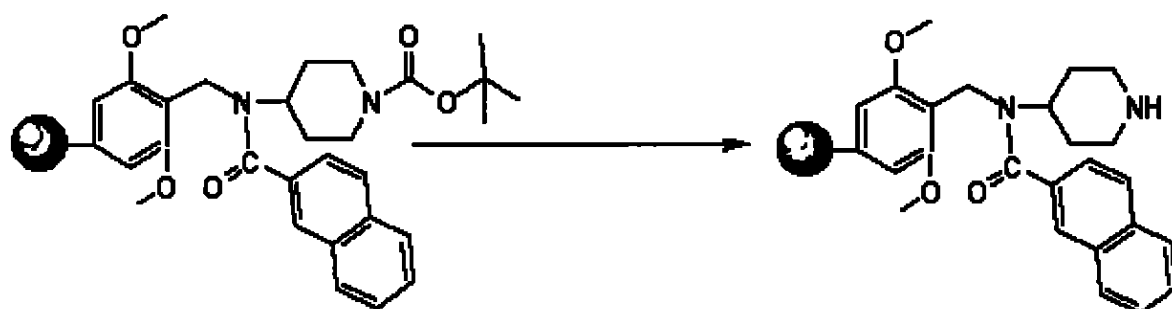


resina (1)

resina (2)

c) Preparación de resina (3):

La resina (2) se lavó tres veces con DCM. A la resina (2) se le agregaron 4 ml de TMSOTf-2,6-lutidina (1M / 1,5 M) en DCM, se agitó suavemente la resina durante 3 horas a temperatura ambiente, la resina se filtró, se lavó con 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH. Esto proporcionó la resina (3), que se empleó en la etapa de reacción siguiente sin purificación posterior.

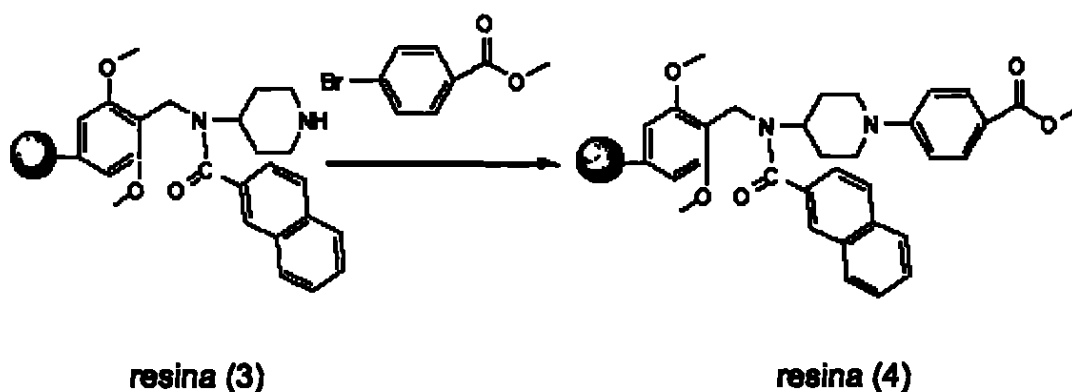


resina (2)

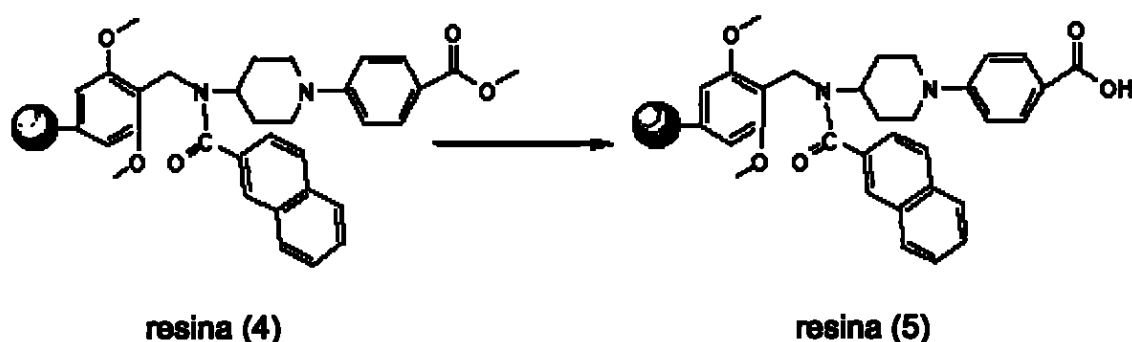
resina (3)

d) Preparación de la resina (4):

La resina (3) se lavó tres veces con tolueno. A la resina (3) se le agregó benzoato de 4-bromometilo (606 mg) en 3 ml de tolueno y BINAP (117 mg) y Cs_2CO_3 (326 mg), la resina se agitó suavemente durante 45 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó a la mezcla de reacción $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en 1 ml de tolueno. La resina se agitó suavemente durante 18 horas a 110°C bajo nitrógeno. La resina se filtró caliente, se lavó 3 x con DMF a 80°C , 3 x con H_2O a 80°C , 3 x con DMF a 80°C , se lavó 3 x con DMF a temperatura ambiente, 3 x con H_2O , 3 x con DMF, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM. Esto produjo la resina (4), que se empleó en la etapa de reacción siguiente sin purificación posterior.

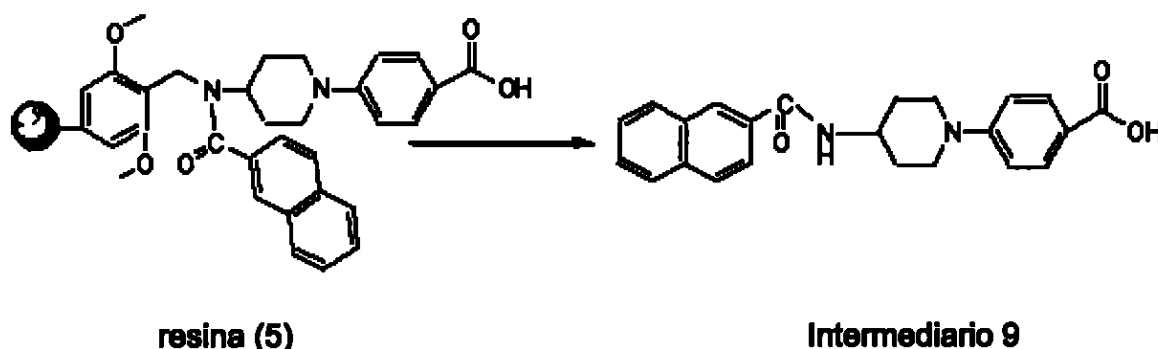
**e) Preparación de resina (5):**

Se lavó 3 veces la resina (4) con NMP. A la resina (4) se le agregó trimetilsilanolato de potasio (KOSiMe_3) (240 mg) en 4 ml de NMP, la resina se agitó suavemente durante 24 horas a 50°C , se filtró, se lavó con 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH. Esto proporcionó la resina (5), que se empleó en la etapa de reacción siguiente sin purificación posterior.



f) Preparación del intermediario 9:

La resina (5) se lavó tres veces con DCM. A la resina (5) se le agregaron 5 ml de TFA / TIS / DCM (5 : 2 : 93), se agitó suavemente durante 2 horas a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con DCM. El filtrado se secó por soplado bajo nitrógeno a 50° C, se agregó DCM (2 ml) y se secó por soplado bajo nitrógeno a 50° C, se agregó DCM (2 ml) y se secó por soplado bajo nitrógeno a 50° C. Esto produjo el ácido carboxílico libre (intermediario 30) como sal de TFA rindiendo 58 mg.



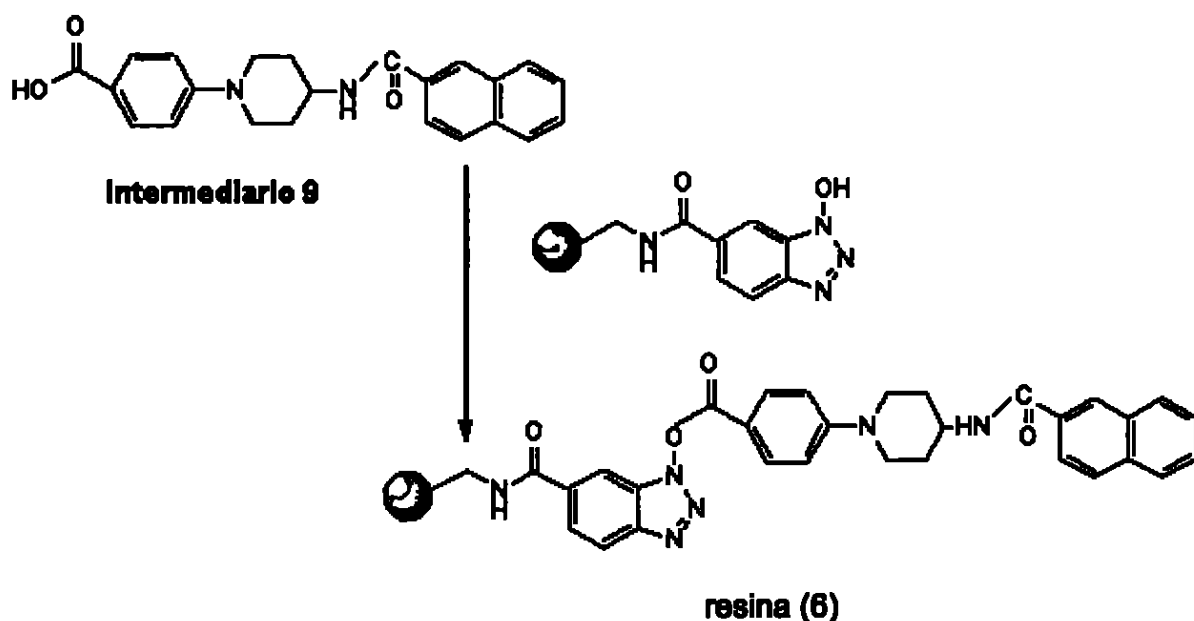
g) Preparación de resina (6), método A

El intermediario 9 se concentró a 50° C bajo nitrógeno con cloruro de tionilo (SOCl_2) (1 ml), se agregó DCM (2 ml) y se secó por soplado bajo nitrógeno a 50° C, se agregó DCM (2 ml) y se secó por soplado bajo nitrógeno a 50° C. Se agregó DCM (3 ml) y la solución se agregó a HOBt enlazado a resina (300 mg, carga: 1,3 mmol / g) (proveedor: Novabiochem 01-64-0425), agregándose a la mezcla 1 ml de 2,6-lutidina y 1 ml de DCM. La resina se agitó suavemente durante 1 hora,

la resina se filtró, se lavó con 3 x DMF, 3 x DCM, 3 x DMF. Esto produjo la resina (7), que se empleó en la siguiente etapa de reacción sin purificación ulterior.

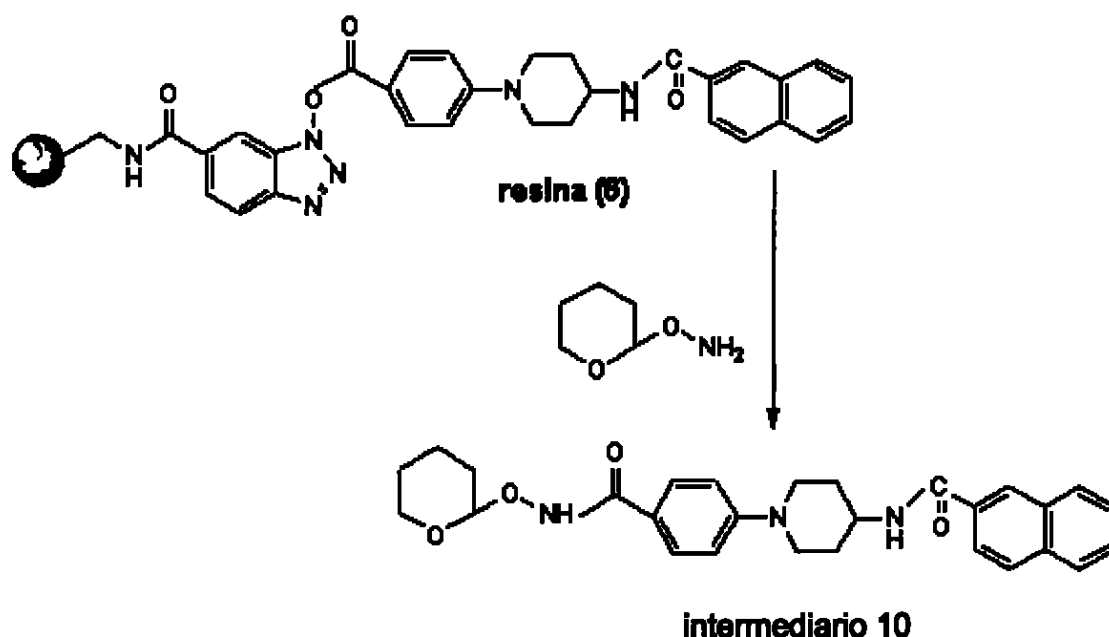
h) Preparación de resina (6), método B:

Se trató el intermediario 9 con DCM, NEt_3 y H_2O y con unas pocas gotas de MeOH. Esta preparación se secó sobre extrelute (Isolute HM-N 3 ml de volumen, proveedor: IST 800-0220-EM) y se secó por soplado bajo nitrógeno a 50°C . Se agregó DCM (3 ml) 3 veces y se secó por soplado bajo nitrógeno a 50°C . La base libre se disolvió en DCM / DMF 4 ml / 1 ml y se agregó la solución a HOBT enlazado a resina (300 mg, carga: 1,3 mmol / g) (proveedor: Novabiochem 01-64-0425), agregándose a la mezcla DMAP (10 mg). La resina se agitó suavemente durante 15 minutos a temperatura ambiente, se agregó DIC (70 μl). Se volvió a agitar suavemente durante 4 horas a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con 3 x DMF, 3 DCM, 3 x DMF. Esto produjo la resina (7), que se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior.



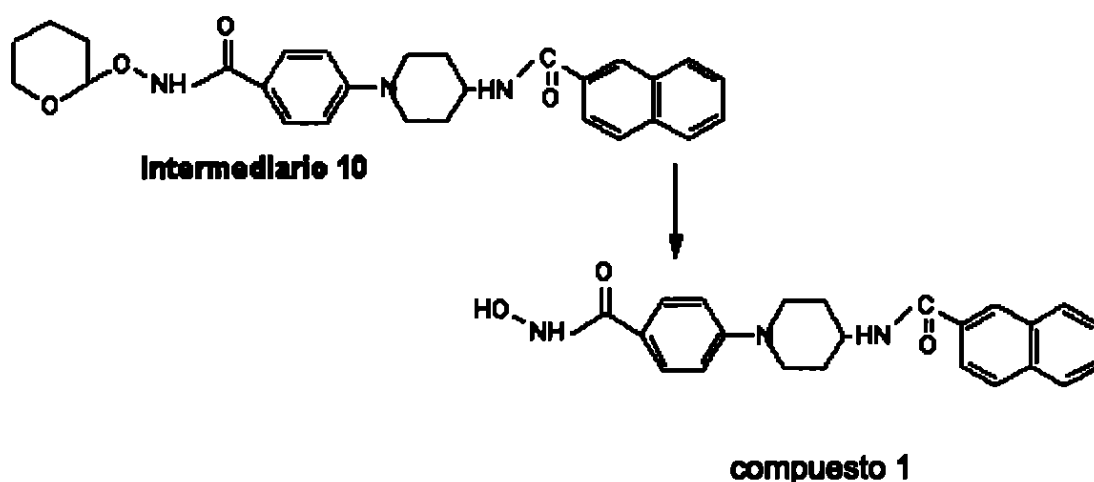
i) Preparación de Intermediario 10:

A la resina (6) se le agregó O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (60 mg) en 4 ml de DCM, la resina se agitó suavemente durante 18 horas a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con DCM (2 ml), se filtró y se secó por soplado bajo nitrógeno a 50° C. Esto produjo el intermediario 10.



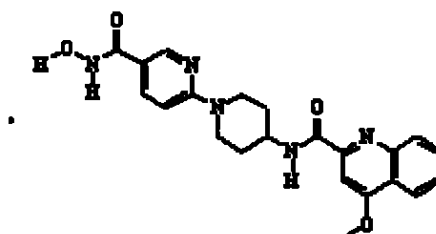
ii) Preparación de compuesto 1:

El Intermediario 10 se agitó toda la noche en TFA al 5 % en MeOH (5 ml), la mezcla de reacción se vació en 4 ml de H₂O y NaHCO₃ (300 mg), el producto se extrajo con DCM (5 ml) dos veces, secando la capa de DCM sobre MgSO₄, se filtró y se secó por soplado bajo nitrógeno a 50° C. Esto produjo el compuesto final 1, rindiendo 2,3 mg.



Ejemplo B2

Preparación de

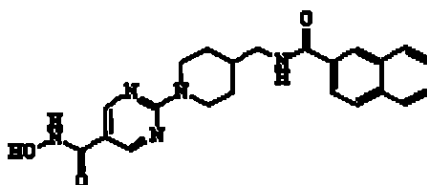


compuesto 2

Se agitó el intermediario 3 (máx. 0,0002 mol) en 5 % de CF_3COOH / CH_3OH (q. s.) durante todo el fin de semana a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, rindiendo (reacción de modelo): 0,058 g (87 % de pureza) de compuesto 2.

Ejemplo B3

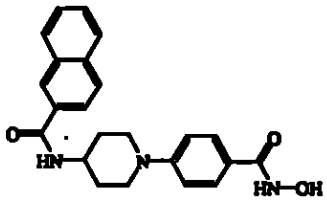
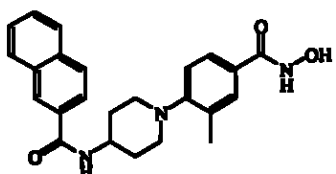
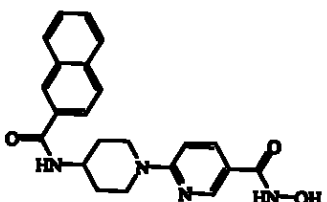
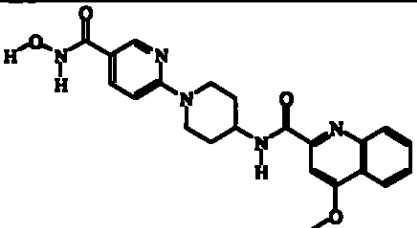
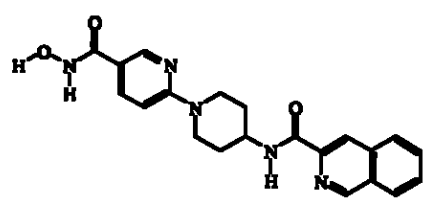
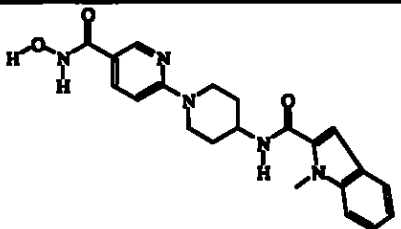
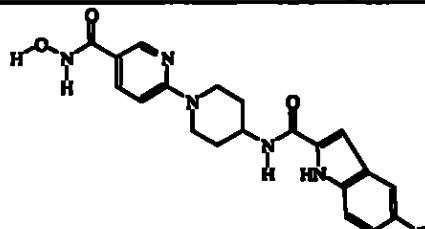
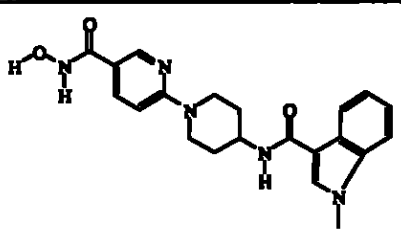
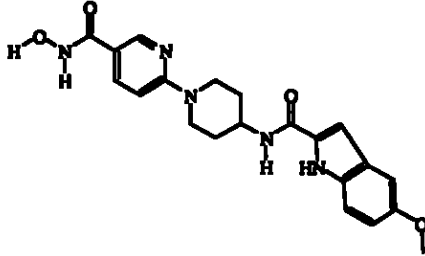
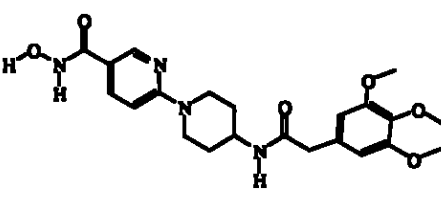
Preparación de

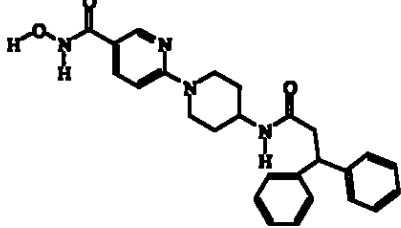
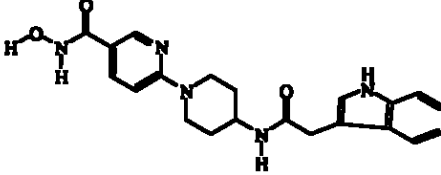
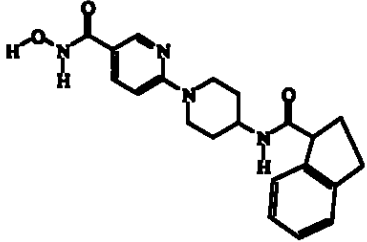
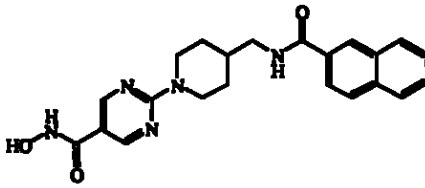


compuesto 3

Se agregó ácido trifluoracético (0,5 ml) a 0° C a una mezcla de intermediario 8 (0,0006 mol) en MeOH (5 ml). La mezcla se llevó a temperatura ambiente, luego se agitó durante 48 horas. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH, luego con éter dietílico y se secó, rindiendo 0,168 g (65 %) de compuesto 3, punto de fusión 226° C.

La tabla F-1 presenta una lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores. Las siguientes abreviaturas se utilizaron en las tablas: Co. No. representa número de compuesto, Ej. [BN₂] se refiere al mismo método como se describe en los Ejemplos BN₂. Algunos compuestos han sido caracterizados por medio del punto de fusión (mp).

	
Co. No. 1 ; Ex. [B1]	Co. No. 4 ; Ex. [B1]
	
Co. No. 5 ; Ex. [B1]	Co. No. 2 ; Ex. [B2]
	
Co. No. 6 ; Ex. [B2]	Co. No. 7 ; Ex. [B2]
	
Co. No. 8 ; Ex. [B2]	Co. No. 9 ; Ex. [B2]
	
Co. No. 10 ; Ex. [B2]	Co. No. 11 ; Ex. [B2]

	
Co. No. 12 ; Ex. [B2]	Co. No. 13 ; Ex. [B2]
	
Co. No. 14 ; Ex. [B2]	Co. No. 3; Ex. [B3]; mp. 226 °C

C. Ejemplo farmacológico:

El ensayo *in vitro* para la inhibición de histona desacetilasa (Ver Ejemplo C.1) mide la inhibición de la actividad enzimática de HDAC obtenida con los compuestos de la fórmula (I).

La actividad celular de los compuestos de la fórmula (I) se determinó sobre células tumorales A2780 por medio de un ensayo colorimétrico de toxicidad o supervivencia celular (Mosmann Tim, Journal of Immunological Methods 65: 55-63, 1983) (Ver Ejemplo C.2).

La solubilidad cinética en medios acuosos mide la capacidad de un compuesto de permanecer en solución acuosa después de dilución (Ver Ejemplo C.3).

Se diluyeron soluciones de patrón de DMSO con un solvente de tamponador acuoso único en 3 etapas consecutivas. Para cada dilución se midió la turbidez con un nefelómetro.

La permeabilidad de un medicamento expresa su capacidad para pasar de un medio a o a través de otro. Concretamente, su capacidad de pasar a través de la membrana intestinal al torrente sanguíneo y/o del torrente sanguíneo hacia el objetivo. La permeabilidad (Ver Ejemplo C.4) puede medirse mediante la formación de una bicapa de fosfolípido que cumple la función de una membrana artificial inmovilizada por filtro. En el ensayo de membrana artificial inmovilizada por filtro se forma un "sándwich" con una placa de microtitulación de 96 receptáculos y una placa de filtración de 96 receptáculos, de tal modo que cada receptáculo compuesto se divida en dos cámaras con una solución de donante en la parte inferior y una solución de aceptor en la parte superior, separadas por un disco de microfiltro de 125 μm (poros de 0,45 μm), recubierto con solución de dioleilfosfatidil-colina al 2 % (p / v) en dodecano, bajo condiciones que bicapas multilaminares formen dentro del filtro canales cuando el sistema hace contacto con una solución tamponada acuosa. La permeabilidad de compuestos a través de esta membrana artificial es medida en cm/s. El propósito es buscar la permeabilidad del medicamento mediante una membrana artificial paralela a 2 diferentes pH's: 4,0 y 7,4. La detección de compuesto se hace por medio de espectrometría UV a una longitud de onda óptima entre 250 y 500 nm.

Metabolismo de medicamento significa que un compuesto xenobiótico o endobiótico soluble en lípido es transformado enzimáticamente en (un) metabolito(s) polar(es), soluble(s) en agua y excretable(s). El órgano más importante para el metabolismo del medicamento es el hígado. Los productos metabólicos son a menudo menos activos que el medicamento precursor o medicamento inactivo. Sin embargo, algunos metabolitos pueden tener actividad intensificada o efectos tóxicos. Por ello, el metabolismo del medicamento puede incluir tanto procesos de "destoxicación" como de "toxicación". Uno de los sistemas enzimáticos más importantes que determinan la capacidad del organismo de asumir medicamentos

y compuestos químicos se representa por medio de las monooxigenasas de citocroma P450, que son enzimas dependientes de NADPH. La estabilidad metabólica de los compuestos puede determinarse *in vitro* con el uso de tejido subcelular humano (Ver Ejemplo C.5). En este caso la estabilidad metabólica de los compuestos se expresa como % del medicamento metabolizado luego de 15 minutos de incubación de estos compuestos con microsomas. La cuantificación de los compuestos se determinó mediante análisis LC-MS.

El supresor tumoral p53 activa transcripcionalmente un número de genes que incluyen el gen WAF1/CIP1 en respuesta a daño al ADN. En el producto de 21 kDa del gen WAF1 se encuentra en un complejo que incluye ciclinas, quinasas dependientes de ciclina (CDKs), y antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA) en células normales pero no en células transformadas y parece ser un inhibidor universal de la actividad de CDK. Una consecuencia del p21WAF1 al enlazarse e inhibir CDK es evitar la fosforilación dependiente de CDK y la inactivación subsecuente de la proteína Rb, que es esencial para la progresión del ciclo celular. Por lo tanto, la inducción de p21WAF1 en respuesta al contacto celular con un inhibidor de HDAC es un indicador potente y específico de la progresión del ciclo celular en los puntos de control G1 como G2.

La capacidad de los compuestos para inducir p21WAF1 se midió con el ensayo inmunoabsorbente enlazado a enzima de p21WAF1 (WAF1 ELISA de Oncogene). El ensayo de p21WAF1 es un inmunoensayo de enzima "sándwich" que emplea anticuerpos tanto monoclonales de ratón como policlonales de conejo. Un anticuerpo policlonal de conejo, específico para la proteína WAF1 humana se inmovilizó sobre la superficie de los receptáculos plásticos provistos en el kit. Cualquier p21WAF presente en la muestra a ser ensayada se enlaza al anticuerpo de captura. El anticuerpo monoclonal detector biotinilado también reconoce la proteína p21WAF1 humana, y se enlaza a cualquier p21WAF1, que

haya sido retenida por el anticuerpo de captura. El anticuerpo detector, a su vez, es enlazado por estreptavidín junto con peroxidasa de rábano picante. La peroxidasa de rábano picante cataliza la conversión de la tetrametil-bencidina de sustrato cromogénica de una solución incolora a una solución azul (o amarilla después de la adición del agente de detención), cuya intensidad es proporcional a la cantidad de la proteína p21WAF1 enlazada a la placa. El producto de reacción coloreado es cuantificado utilizando un espectrofotómetro. La cuantificación se logra mediante la construcción de una curva estándar utilizando concentraciones conocidas de p21WAF1 (suministrado en forma liofilizada) (Ver Ejemplo C.6).

Ejemplo C.1: Ensayo *in vitro* para inhibición de histona desacetilasa:

Se incubaron extractos nucleares de HeLa (proveedor: Biomol) a 60 µg/ml con 2×10^{-8} M de sustrato de péptido radiomarcado. Como sustrato para la medición de la actividad de HDAC se utilizó un péptido sintético, es decir, los aminoácidos 14-21 de la histona H4. El sustrato es biotinilado en la porción terminal de NH₂ con un espaciador de ácido 6-aminohexanoico, y es protegido en la porción terminal de COOH por un grupo amido y específicamente [³H]-acetilado en la lisina 16. El sustrato, biotin-(6-aminohexanoico)Gly-Ala-[³H]-acetil-Lys-Arg-His-Arg-Lys-Val-NH₂, se agregó en un tamponador que contenía HEPES 25 mM, sacarosa 1 M, 0,1 mg/ml de BSA y 0.01 % de Triton X-100 a pH 7,4. Luego de 30 minutos la reacción de desacetilación se terminó mediante la adición de HCl y ácido acético (concentración final 0,035 mM y 3,8 mM respectivamente). Una vez se detuvo la reacción se extrajo el ³H-acetato libre con acetato de etilo. Luego de la mezcla y centrifugación hizo el conteo de la radioactividad en un alícuota de la fase superior (orgánica) en un contador β.

Para cada experimento se hicieron controles en paralelo (conteniendo extracto nuclear de HeLa y DMSO sin compuesto), una incubación en blanco (conteniendo DMSO pero no extracto nuclear de HeLa ni compuesto) y muestras

(conteniendo compuesto disuelto en DMSO y extracto nuclear de HeLa). En primer término, los compuestos se ensayaron a una concentración de 10^{-5} M. Cuando los compuestos mostraron actividad a 10^{-5} M, se creó una curva de concentración - respuesta en la cual los compuestos se ensayaron a concentraciones entre 10^{-5} M y 10^{-12} M. En cada ensayo el valor del blanco se restó tanto del valor del control como del de la muestra. La muestra de control representaba el 100 % de desacetilación de sustrato. Por cada muestra la radioactividad se expresó como un porcentaje del valor medio de los controles. Cuando se calcularon valores de IC_{50} apropiados (concentración de medicamento, necesaria para reducir la cantidad de metabolitos al 50 % del control) utilizando análisis probit para datos clasificados. En este caso, los efectos de los compuestos de ensayo se expresaron como pIC_{50} (el valor logarítmico negativo del valor IC_{50}). Todos los compuestos ensayados mostraron actividad enzimática a una concentración de ensayo de 10^{-5} M y 13 compuestos tenían un $pIC_{50} \geq 5$ (Ver Tabla F-2).

Ejemplo C2: Determinación de actividad antiproliferativa sobre células A2780

Se disolvieron todos los compuestos ensayados en DMSO y se hicieron otras soluciones en medio de cultivo. Las concentraciones finales de DMSO nunca excedieron 0,1 % (v / v) en ensayos de proliferación celular. Los controles contenían células A2780 y DMSO sin compuesto y los blancos contenían DMSO pero no células. Se disolvió MTT a 5 mg/ml en PBS. Se preparó un tamponador de glicina compuesto de glicina 0,1 M y NaCl 0,1 M tamponado a pH 10,5 con NaOH (1 N) (todos los reactivos eran de Merck).

Las células de carcinoma de ovario humano A2780 (amable donación del Dr. T. C. Hamilton [Fox Chase Cancer Centre, Pennsylvania, EUA]) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 μ g/ml de gentamicin y 10% de suero fetal de ternero. Las células se mantuvieron rutinariamente como cultivos monocapa a 37° C en una atmósfera humidificada

con CO₂ al 5%. Las células se hicieron migrar una vez por semana utilizando solución de tripsina/EDTA a una relación de división de 1 : 40. Todos los medios y suplementos se obtuvieron de *Life Technologies*. Las células estaban libres de contaminación con micoplasma según se determinó utilizando el kit de Gen-Probe Mycoplasma Tissue Culture (proveedor: BioMérieux).

Las células se sembraron en placas de cultivo de 96 receptáculos NUNC^{MR} (proveedor: *Life Technologies*) y se dejó que se adhirieran al plástico durante la noche. Las densidades empleadas para el plaqueado fueron de 1500 células por receptáculo en un volumen total de 200 µl de medio. Luego de la adhesión celular a las placas, el medio se cambió y se adicionaron los medicamentos y/o los solventes hasta un volumen final de 200 µl. Luego de cuatro días de incubación el medio se reemplazó por 200 µl de medio fresco, evaluando la densidad celular y viabilidad utilizando un ensayo basado en MTT. A cada receptáculo se le agregaron 25 µl de solución de MTT, incubándose las células posteriormente durante 2 horas a 37° C. En seguida, se aspiró cuidadosamente el medio y se solubilizó el producto de MTT-formazan azul mediante la adición de 25 µl de tamponador de glicina seguido por 100 µl de DMSO. Las placas de microensayo se agitaron durante 10 minutos sobre un agitador de microplacas y se midió la absorbancia a 540 nm utilizando un espectrofotómetro de 96 receptáculos Emax (proveedor: Sopachem). En un experimento, los resultados para cada condición experimental son la media de 3 receptáculos replicados. Para el rastreo inicial, los compuestos se ensayaron a una concentración fija única de 10⁻⁶ M. Para los compuestos activos, los experimentos se repitieron hasta establecer curvas de concentración - respuesta completas. Por cada experimento, se hicieron controles paralelos (que no contenían medicamento) y una incubación en blanco (que no contenía ni células ni medicamentos). El valor del blanco se restó de todos los valores de control y muestra. Para cada muestra el valor medio para crecimiento

celular (en unidades de absorbancia) se expresó como un porcentaje del valor medio para crecimiento celular del control. En los casos en que resultara indicado, los valores de IC_{50} (concentración del medicamento, necesaria para reducir el crecimiento celular al 50 % del control) se calcularon utilizando análisis probit para datos clasificados (Finney, D. J., Probit Analyses, 2da edición, capítulo 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge, 1962). En este caso los efectos de los compuestos de ensayo se expresaron como pIC_{50} (el valor logarítmico negativo del valor de IC_{50}). La mayoría de los compuestos ensayados exhibieron actividad celular a una concentración de ensayo de 10^{-6} M y 12 compuestos tenían un $pIC_{50} \geq 5$ (ver Tabla F-2).

Ejemplo C.3: Solubilidad cinética en medios acuosos

En la primera etapa de dilución se adicionaron 10 μ l de una solución de patrón concentrada del compuesto activo, solubilizado en DMSO (5 mM) a 100 μ l de tamponador de fosfato citrato pH 7,4 y se mezcló. En la segunda etapa de dilución, una alícuota (20 μ l) de la primera etapa de dilución se distribuyeron adicionalmente en 100 μ l de tamponador de fosfato citrato pH 7,4 y se mezcló. Finalmente, en la tercera etapa de dilución, una muestra (20 μ l) de la segunda etapa de dilución se diluyó otra vez en 100 μ l de tamponador de fosfato citrato pH 7,4 y se mezcló. Todas las diluciones se hicieron en placas de 96 receptáculos. Inmediatamente después de la última etapa de dilución se midió la turbidez de las tres etapas de dilución consecutivas con un nefelómetro. La dilución se hizo por triplicado en el caso de cada compuesto para excluir errores ocasionales. Con base en las mediciones de turbidez se hizo una clasificación en 3 clases. Los compuestos con elevada solubilidad obtuvieron un puntaje de 3 y para estos compuestos, la primera dilución es clara. Los compuestos con solubilidad media obtuvieron un puntaje de 2. Para estos compuestos la primera dilución es turbia y la segunda dilución es clara. Los compuestos con solubilidad baja obtuvieron un

puntaje de 1 y para estos compuestos tanto la primera como la segunda dilución no son claras. Se midió la solubilidad de 52 compuestos. De estos compuestos 9 mostraron un puntaje de 3 y 1 demostró un puntaje de 1 (ver Tabla F-2).

Ejemplo C.4: Análisis paralelo de permeabilidad de membrana artificial

Las muestras de patrón (alícuotas de 10 μ l de una solución de patrón de 5 mM en DMSO al 100 %) se diluyeron en una placa de receptáculos profundos o Pre-mix que contenía 2 ml de sistema de tamponador acuoso pH 4 o pH 7,4 (concentrado de solución de sistema PSR4 (pION)).

Antes de agregar las muestras a la placa de referencia, se agregaron 150 μ l de tamponador a los receptáculos y se hizo una medición de UV en blanco. Después de esto se descartó el tamponador y la placa se usó como placa de referencia. Todas las mediciones fueron realizadas en placas resistentes a los UV (proveedor: Costar o Greiner).

Luego de las mediciones en blanco de la placa de referencia, se agregaron 150 μ l a la placa de referencia y 200 μ l de las muestras diluidas a la placa de donante 1. Una placa de filtro de aceptor 1 (proveedor: Millipore, tipo: MAIP N45) se recubrió con 4 μ l de la solución de formación de membrana artificial (1,2-dioleoil-sn-glicer-3-fosfolina en dodecano conteniendo 0,1 % de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol) y se colocó en la parte superior de la placa de donante 1 para formar un "sándwich". El tamponador (200 μ l) se distribuyó en los receptáculos de aceptor sobre la parte superior. Se cubrió el sándwich con una tapa y se almacenó durante 18 horas a temperatura ambiente en la oscuridad.

Se llevó a cabo una medición en blanco de la placa de aceptor 2 mediante la adición de 150 μ l de tamponador a los receptáculos, seguida por una medición UV. Luego de la medición en blanco de la placa de aceptor 2, se descartó el tamponador y se transfirieron 150 μ l de la solución de aceptor de la placa de filtro de aceptor 1 a la placa de aceptor 2. Luego se retiró la placa de filtro de aceptor 1

del sándwich. Después de la medición en blanco de la placa de donante 2 (ver más arriba), se transfirieron 150 µl de la solución de donante de la placa de donante 1 a la placa de donante 2. Se escanearon los espectros de UV de los receptáculos de la placa de donante 2, de la placa de aceptor 2 y de la placa de referencia (con un SpectraMAX 190). Se procesaron todos los espectros para calcular la permeabilidad con el software PSR4p Command. Todos los compuestos se midieron por triplicado. Como estándar en cada experimento, se empleó carbamazepina, griseofulvin, acycloguanisina, atenolol, furosemida, y clorotiazida. Los compuestos se clasificaron en 3 categorías, según si tenían una baja permeabilidad (efecto medio $< 0,5 \times 10^{-8}$ cm/s, puntaje 1); una permeabilidad media (1×10^{-8} cm/s $>$ efecto medio $\geq 0,5 \times 10^{-8}$ cm/s, puntaje 2) o una permeabilidad elevada ($\geq 0,5 \times 10^{-8}$ cm/s, puntaje 3). Se ensayó un compuesto y mostró que mostró un puntaje de solo 1 a ambos pH medidos.

Ejemplo C.5: Estabilidad metabólica

Se hicieron preparaciones de tejidos subcelulares de acuerdo con Gorrod y otro(s) (Xenobiotica 5: 453-462, 1975) mediante separación por centrifugado luego de la homogeneización mecánica del tejido. Se lavó tejido hepático en tamponador de Tris-HCl 0,1 M (pH 7,4) helado para eliminar el exceso de sangre. El tejido se secó luego sobre papel absorbente, pesado y se deamenuzó en fragmentos grandes utilizando tijeras quirúrgicas. Los trozos de tejido se homogeneizaron en 3 volúmenes de tamponador de fosfato 0,1 M (pH 7,4) helado usando ya sea un Potter-S (Braun, Italia) equipado con una mano de mortero de Teflon o bien un homogeneizador Sorvall Omni-Mix, durante 7×10 segundos. En ambos casos, el recipiente fue mantenido en / sobre hielo durante el proceso de homogeneización.

Los homogeneizados de tejido se centrifugaron a 9000 x g durante 20 minutos a 4° C utilizando una centrífuga Sorvall o una ultracentrífuga Beckman. El sobrenadante resultante se almacenó a -80° C y se designó "S9".

La fracción S9 puede centrifugarse luego a 100.000 x g durante 60 minutos (4°C) utilizando una ultracentrífuga Beckman. El sobrenadante resultante se aspiró cuidadosamente, se dividió en alícuotas y se designó "citósol". El gránulo se resuspendió en tamponador de fosfato 0,1 M (pH 7,4) en un volumen final de 1 ml por 0,5g de peso de tejido original y se designó "microsomas".

Todas las fracciones subcelulares se dividieron en alícuotas, se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80° C hasta que se usaron.

Para las muestras que iban a ser ensayadas, la mezcla de incubación contenía PBS (0,1 M), compuesto (5 µM), microsomas (1 mg/ml) y un sistema de generación de NADPH (glucosa-6-fosfato 0,8 mM, cloruro de magnesio 0,8 mM y 0,8 unidades de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato). Las muestras de control contenían el mismo material pero los microsomas fueron reemplazados por microsomas inactivados por calor (10 minutos a 95 grados Celsius). La recuperación de los compuestos en las muestras de control fue siempre del 100%.

Las mezclas se preincubaron durante 5 minutos a 37 grados Celsius. La reacción se inició en el punto de tiempo cero (t = 0) por adición de NADP 0,8 mM, incubándose las mezclas durante 15 minutos (t = 15). La reacción se concluyó mediante la adición de 2 volúmenes de DMSO. Luego las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 900 x g y se almacenaron los sobrenadantes a temperatura ambiente durante no más de 24 horas antes del análisis. Todas las incubaciones se hicieron por duplicado. Los análisis de los sobrenadantes se hicieron con análisis de LC-MS. La elución de las muestras se hizo en un Xterra

MS C18 (50 x 4,6 mm, 5 µm, Waters, EUA). Se utilizó un sistema de HPLC Alliance 2790 (proveedor: Waters, EUA). La elución se hizo con tamponador A (acetato de amonio 25 mM (pH 5,2) en H₂O / acetonitrilo (95 / 5)), siendo el solvente B acetonitrilo y el solvente C metanol con un régimen de flujo de 2,4 ml/min. El gradiente empleado fue incrementando la concentración de la fase orgánica a partir de 0% pasando por 50 % de B y 50 % de C en 5 minutos hasta 100 % de B en 1 minuto en forma lineal y la concentración de fase orgánica se mantuvo estacionaria durante un adicional de 1,5 minutos. El volumen de inyección total de las muestras fue de 25 µl.

Como detector se empleó un espectrómetro de masa cuadrupolar triple Quattro (proveedor: Micromass, Manchester, Reino Unido) equipado con una fuente ES1. La fuente y la temperatura de desolvatación se ajustaron a 120 y 350° C respectivamente y se empleó nitrógeno como gas nebulizador y de secado. Los datos se obtuvieron en modo de escaneo positivo (reacción de ion único). Se ajustó voltaje de cono a 10 V y el tiempo de permanencia fue de 1 segundo.

La estabilidad metabólica se expresó como % de metabolismo del compuesto después de 15 minutos de incubación en presencia de los microsomas activos.

$$(E(art))(\% \text{ de metabolismo} = 100 \% - ((\frac{\text{corriente total de ion (TIC) de E(art) a } t = 15}{\text{TIC de E(art) a } t = 0}) \times 100$$

Los compuestos que tenían un metabolismo porcentual inferior a 20% se definieron como de elevada estabilidad metabólica. Los compuestos que tenían un metabolismo entre 20 y 70 % se definieron como de estabilidad intermedia y los compuestos que mostraron un metabolismo porcentual mayor de 70 se definieron como de baja estabilidad metabólica. Se incluyeron tres compuestos de referencia cada vez que se le hizo un rastreo de estabilidad metabólica. Se incluyó verapamil como un compuesto con baja estabilidad metabólica (% de metabolismo = 73%). El cisapride se incluyó como un compuesto con estabilidad

metabólica media (% de metabolismo = 45%) y el propanol se incluyó como un compuesto con estabilidad metabólica de intermedia a elevada (25% de metabolismo). Estos compuestos de referencia se emplearon para validar el ensayo de estabilidad metabólica.

Se ensayaron dos compuestos, ambos con un metabolismo porcentual inferior a 20%.

Ejemplo C.6: Capacidad de inducción de p21

Se aplicó el siguiente protocolo para determinar el nivel de expresión de la proteína p21 en células de carcinoma de ovario A2780 humanas. Se sembraron las células A2780 (20000 células/180 μ l) en placas de 96 micro-receptáculos en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 μ g/ml de gentamicina y 10% de suero fetal de ternero. 24 horas después de la lisis de las células, los compuestos se adicionaron a concentraciones finales de 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} y 10^{-8} M. Todos los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO y se prepararon otras diluciones en medio de cultivo. 24 horas después de la adición del compuesto, los sobrenadantes se apartaron de las células. Las células se lavaron con 200 μ l de PBS helado. Los receptáculos se aspiraron y se adicionaron 30 μ l de tamponador de lisis (Tris.HCl 50 mM (pH 7,6; NaCl 150 mM, 1 % de Nonidet p40 y 10 % de glicerina). Las placas se incubaron toda la noche a - 70° C.

Se retiró el número apropiado de receptáculos de microtitulación de la bolsa de lámina y se colocaron en un soporte de receptáculos vacío. Se preparó una solución de trabajo (1 x) del tamponador de lavado (20 X concentrado de lavado de placa: 100 ml de solución de PBS concentrada 20 veces y agente surfactante. Contiene 2 % de cloroacetamida). El standard de p21WAF liofilizado se reconstituyó con H₂O destilada, siendo posteriormente diluida con diluyente de muestra (provisto en el kit).

Las muestras se prepararon diluyéndolas 1:4 en diluyente de muestra. Las muestras (100 μ l) y los estándares de p21WAF1 (100 μ l) se transfirieron mediante pipeteado a receptáculos apropiados y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Los receptáculos se lavaron 3 veces con 1 x tamponador de lavado y luego se agregaron mediante pipeteado 100 μ l de reactivo de anticuerpo de detector (una solución de anticuerpo de p21WAF1 monoclonal biotinilado) en cada receptáculo. Los receptáculos se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se lavaron tres veces con 1 x tamponador de lavado. El 400 x conjugado (conjugado de peroxidasa estreptavidine: solución concentrada 400 veces) se diluyó y se agregaron 100 μ l de la 1 x solución a los receptáculos. Los receptáculos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se lavaron 3 veces con 1 x tamponador de lavado y 1 vez con H₂O destilada. La solución de sustrato (sustrato cromogénico) (100 μ l) se agregó a los receptáculos y los receptáculos se incubaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. La solución de detención se adicionó a cada receptáculo en el mismo orden en que se había agregado previamente la solución de sustrato. Se midió la absorbancia de cada receptáculo utilizando un lector de placa espectrofotométrico a longitudes de onda duales de 450 / 595 nm.

Para cada experimento se realizaron controles en paralelo (que no contenían medicamento) y una incubación en blanco (que no contenía ni células ni medicamentos). El valor de blanco se restó de todo los valores de control y de muestra. Para cada muestra, el valor para inducción de p21WAF1 (en unidades de absorbancia) se expresó como el porcentaje del valor para p12WAF1 presente en el control. La inducción porcentual mayor de 130% se definió como una inducción significativa. En este ensayo se investigaron tres compuestos. Dos mostraron inducción significativa.

Tabla F-2: La Tabla F-2 presenta los resultados de los compuestos que se ensayaron de acuerdo con los Ejemplos C.1, C.2 y C.3.

Co. N°	Actividad enzimática pIC ₅₀	Actividad celular pIC ₅₀	Puntaje de solubilidad
1	5,649	5,346	
2	6,794	5,748	3
3	8,103	6,881	1
4	< 5	5,554	
5	6,861	5,664	
6	6,951	5,86	3
7	6,416	5,331	3
8	6,94	5,497	3
9	6,774	5,579	3
10	7,19	5,747	3
11	6,215	< 5	3
12	6,909	5,562	3
13	7,061	< 5	
14	6,611	5,175	3

D. Ejemplo de composición: Comprimidos recubiertos con film

Preparación de núcleo de comprimido

Se mezcla bien una mezcla de 100g de un compuesto de la fórmula (I), 570 g de lactosa y 200g de almidón y luego se humedece con una solución de 5g de dodecil sulfato de sodio y 10g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca y se tamiza

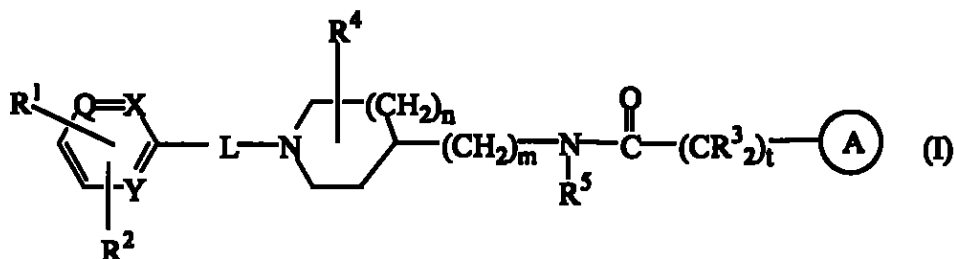
nuevamente. Luego se agregan 100g de celulosa microcristalina y 15g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien el conjunto y se comprime dándole la forma de comprimidos, proporcionando 10.000 comprimidos, cada uno comprendiendo 10 mg de un compuesto de la fórmula (I).

Recubrimiento

A una solución de 10g de metil celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le agregó una solución de 5g de etil celulosa en 150 ml de diclorometano. En seguida se adicionaron 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se deritieron 10g de polietilen glicol y se disolvieron en 75ml de diclorometano. La última solución se adicionó a la primera y luego se agregaron 2,5g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y se homogeneizó el conjunto. El núcleo de comprimido se recubrió con la mezcla que se obtuvo en un aparato de recubrir.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, en la cual

n es 0, 1, 2 ó 3 y cuando n es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

m es 0 ó 1 y cuando m es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

t es 0, 1, 2, 3 ó 4 y cuando t es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

cada Q es nitrógeno o $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;

cada X es nitrógeno o $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;

cada Y es nitrógeno o $\text{—C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$;

R¹ es $\text{—C(O)NR}^8\text{R}^9$, —NHC(O)R^{10} , $\text{—C(O)—alcanodiflo C}_{1-6}\text{SR}^{10}$, $\text{—NR}^{11}\text{C(O)N(OH)R}^{10}$, $\text{—NR}^{11}\text{C(O)—alcanodiflo C}_{1-6}\text{SR}^{10}$, $\text{—NR}^{11}\text{C(O)C=N(OH)R}^{10}$ u otro grupo quelante de cinc

en donde R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ o aminoarilo;

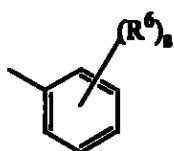
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-carbonilo, arilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-pirazinilo, piridinona, pirrolidinona o metilimidazolilo;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

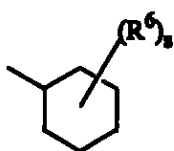
R² es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, trifluorometilo, di(alquil C₁₋₆)-amino, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo;

—L— es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado de alcanodiflo C₁₋₆, alcanodifloxilo C₁₋₆, amino, carbonilo o aminocarbonilo;

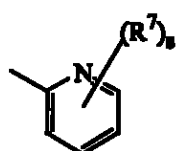
cada R^3 representa independientemente un átomo de hidrógeno y un átomo de hidrógeno puede ser reemplazado por un sustituyente seleccionado de arilo;
 R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, aminoalquilo C_{1-6} , aminocarbonilalquilo C_{1-6} , hidroxycarbonilalquilo C_{1-6} , hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-6} carbonilo, alquil C_{1-6} -aminoalquilo C_{1-6} o di(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} ;
 R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} o arilo;
 es un radical seleccionado de



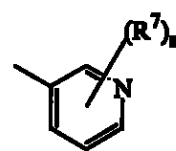
(a-1)



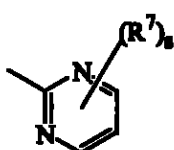
(a-2)



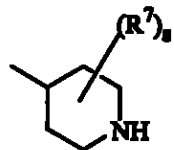
(a-3)



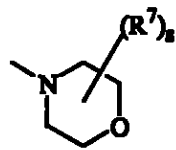
(a-4)



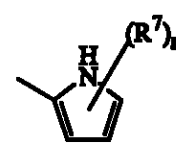
(a-5)



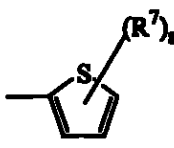
(a-6)



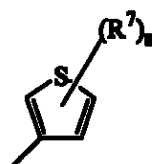
(a-7)



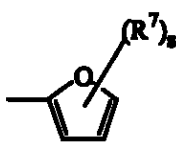
(a-8)



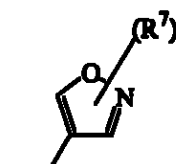
(a-9)



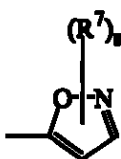
(a-10)



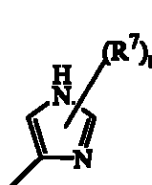
(a-11)



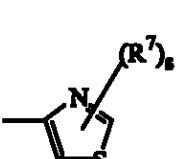
(a-12)



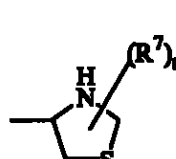
(a-13)



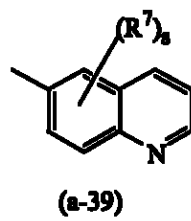
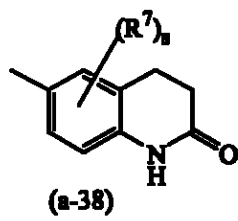
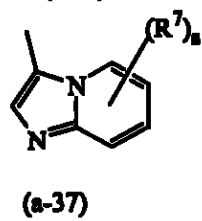
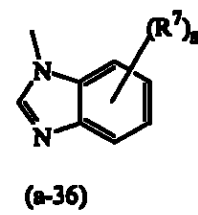
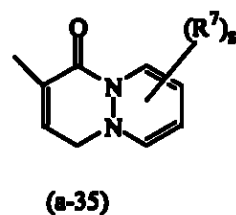
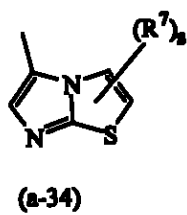
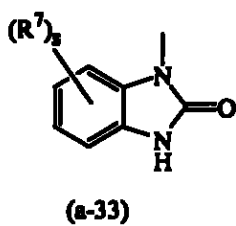
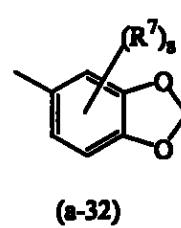
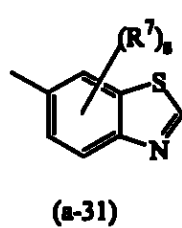
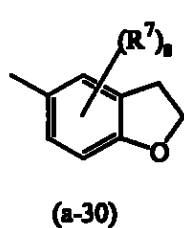
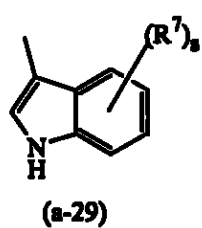
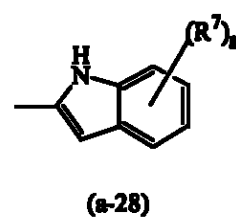
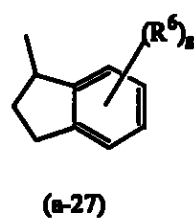
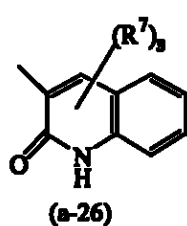
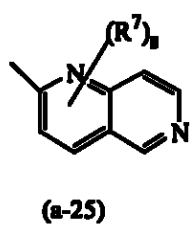
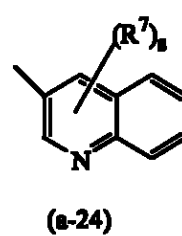
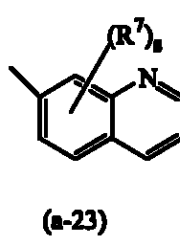
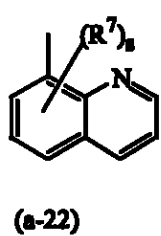
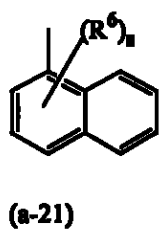
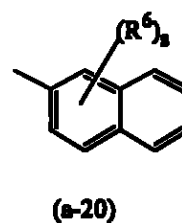
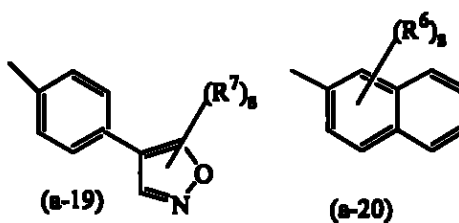
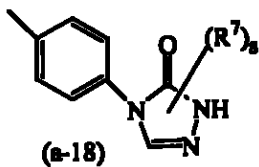
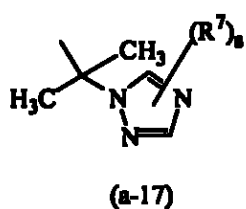
(a-14)

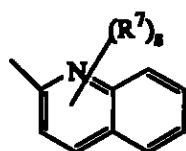


(a-15)

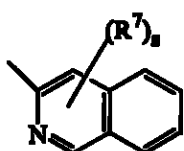


(a-16)

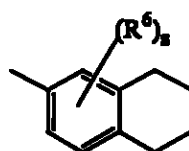




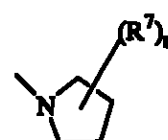
(b-41)



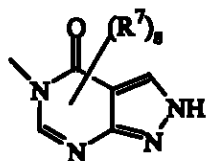
(a-42)



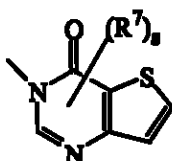
(a-43)



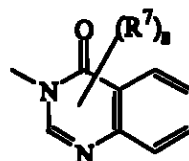
(a-44)



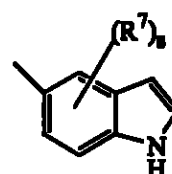
(b-45)



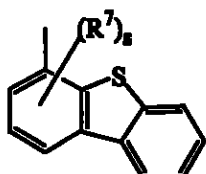
(g-46)



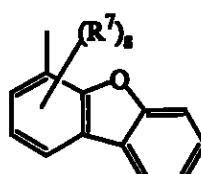
(b-47)



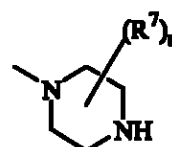
(a-48)



(b-49)



(a-50)



(a-51)

en las cuales cada s es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados de hidrógeno; halo;

hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C₁₋₆; trihaloalquioxilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo y cicloalquilo C₃₋₁₀; alquioxilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ alquioxilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilo C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; cianoalquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; hidroxialquioxilo C₁₋₆; hidroxialquil C₁₋₆-amino; aminoalquioxilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo; di(hidroxialquil C₁₋₆)-amino; (aril) (alquil C₁₋₆)-amino; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquioxilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquil C₁₋₆-amino; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; aril-sulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxilo; ariloxialquilo C₁₋₆; arilalquenodifilo C₂₋₆; di(alquil C₁₋₆)-amino; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-amino(alquil C₁₋₆)amino; di(alquil C₁₋₆)-amino(alquil C₁₋₆)aminoalquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; aminosulfonilamino(alquil C₁₋₆)-amino; aminosulfonilamino-

(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilamino(alquil C₁₋₆)-amino; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilamino(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquil C₁₋₆)-aminoalquil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, hidroxialquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, hidroxialquilloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆) aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-piperidinilo, alquiloxi C₁₋₆-piperidinilalquilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, hidroxialquil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, o di(hidroxialquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; piperidinilalquilloxilo C₁₋₆; morfolinilo; alquil C₁₋₆-morfolinilo; morfolinilalquilloxilo C₁₋₆; morfolinilalquilo C₁₋₆; morfolinilalquil C₁₋₆-amino; morfolinilalquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆; piperazinilo; alquil C₁₋₆-piperazinilo; alquil C₁₋₆-piperazinilalquilloxilo C₁₋₆; piperazinilalquilo C₁₋₆; naftalenilsulfonilpiperazinilo; naftalenilsulfonilpiperidinilo; naftalenilsulfonilo; alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilalquil C₁₋₆-amino; alquil C₁₋₆-piperazinilalquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquilloxilo C₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilo; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆; hidroxialquil C₁₋₆-piperazinilo; hidroxialquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆-piperidinilo; alquiloxi C₁₋₆-piperidinilalquilo C₁₋₆; piperidinilaminoalquil C₁₋₆-amino; piperidinilaminoalquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆-piperidinil) (hidroxialquil C₁₋₆) aminoalquil C₁₋₆-amino; (alquil C₁₋₆-piperidinil) (hidroxialquil C₁₋₆) aminoalquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆; hidroxialquilloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilo; hidroxialquilloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; (hidroxialquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆)-amino; (hidroxialquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; hidroxialquil C₁₋₆

aminoalquilo C₁₋₆; di(hidroxialquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; pirrolidinilalquilo C₁₋₆; pirrolidinilalquiloxilo C₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ o trihaloalquilo C₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxilo C₁₋₆, ariloxilo o arilo; pirimidinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinilalquilo C₁₋₆; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, trifluorometilo; trifluorometiloxilo, hidroxialquiloxilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo;

alquiloxi C₁₋₄-alquiloxilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, aminoalquiloxilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquiloxilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-amino-carbonilo, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-amino(alquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-amino(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₆-(alquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, aminosulfonil-amino(alquil C₁₋₄)-amino, aminosulfonilamino(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilamino(alquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonil-amino(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, ciano, piperidinilalquiloxilo C₁₋₄, pirrolidinilalquiloxilo C₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinilo, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-piperazinilo, hidroxialquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-piperidinilo, alquiloxi C₁₋₄-piperidinilalquilo C₁₋₄, hidroxialquiloxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄-piperazinilo, hidroxialquiloxi C₁₋₄-alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, (hidroxialquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)-amino, (hidroxialquil C₁₋₄)(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(hidroxialquil C₁₋₄)-amino, di(hidroxialquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, furanilo, furanilo sustituido con -CH=CH-CH=CH-, pirrolidinilalquilo C₁₋₄, pirrolidinilalquiloxilo C₁₋₄, morfolinilo, morfolinilalquiloxilo C₁₋₄, morfolinilalquilo

C₁₋₄, morfolinilalquil C₁₋₄-amino, morfolinilalquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, piperazinilo, alquil C₁₋₄-piperazinilo, alquil C₁₋₄-piperazinilalquioxilo C₁₋₄, piperazinilalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-piperazinilalquil C₁₋₄-amino, alquil C₁₋₄-piperazinilalquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₆, tetrahidropirimidinilpiperazinilo, tetrahidropirimidinilpiperazinilalquilo C₁₋₄, piperidinilaminoalquil C₁₋₄-amino, piperidinilaminoalquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, (alquil C₁₋₄-piperidinil)(hidroxialquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-amino, (alquil C₁₋₄-piperidinil)(hidroxialquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, piridinilalquioxilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-amino, hidroxialquil C₁₋₄-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquioxilo C₁₋₄, o tiofenilalquil C₁₋₄-amino; pudiendo cada R⁶ y R⁷ estar ubicado sobre el nitrógeno en reemplazo del hidrógeno;

arilo en la anterior es fenilo, o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C₁₋₆, alquioxilo C₁₋₆, trifluorometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual

R⁶ y R⁹ son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆ o aminoarilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o di(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆;

—(A) es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-43) o (a-44);

y cada R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente de hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C₁₋₆; trihaloalquioxilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆;

alquiloxilo C₁₋₆; alquilloxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; cianoalquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; hidroxialquiloxilo C₁₋₆; hidroxialquil C₁₋₆-amino; aminoalquiloxilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo; di(hidroxialquil C₁₋₆)-amino; (arilalquil C₁₋₆)-amino; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquiloxilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquil C₁₋₆-amino; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxilo; arilalquenodillo C₂₋₆; di(alquil C₁₋₆)-amino; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminoalquil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquil C₁₋₆)-aminoalquil C₁₋₆-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆ o di(hidroxialquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; furanilo; imidazolilo; alquil C₁₋₆-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; piperidinilalquiloxilo C₁₋₆; morfolinilo; alquil C₁₋₆-morfolinilo; morfolinilalquiloxilo C₁₋₆; morfolinilalquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilo; alquil C₁₋₆-piperazinilalquiloxilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquiloxilo C₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilo; di(alquil C₁₋₆)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₆; hidroxialquil C₁₋₆-piperazinilo; hidroxialquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; alquilloxi C₁₋₆-piperidinilo; alquilloxi C₁₋₆-piperidinilalquilo C₁₋₆; hidroxialquilloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilo; hidroxialquilloxi C₁₋₆-alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆; (hidroxialquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆)-amino; (hidroxialquil C₁₋₆) (alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; pirrolidinilalquiloxilo C₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ o trihaloalquilo C₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxilo C₁₋₆ o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₄, trifluorometilo, tfluorometiloxilo, hidroxialquiloxilo C₁₋₄, alquilloxi C₁₋₄-alquiloxilo C₁₋₄, aminoalquiloxilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquiloxilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-

amino, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-(alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, piperidinilalquilo C₁₋₄, pirrolidinilalquilo C₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₄, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinilo, di(alquil C₁₋₄)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-piperazinilo, hidroxialquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-piperidinilo, alquilo C₁₋₄-piperidinilalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄-alquil C₁₋₄-piperazinilo, hidroxialquilo C₁₋₄-alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, (hidroxialquil C₁₋₄) (alquil C₁₋₄)-amino, (hidroxialquil C₁₋₄) (alquil C₁₋₄)-aminoalquilo C₁₋₄, pirrolidinilalquilo C₁₋₄, morfolinilalquilo C₁₋₄, morfolinilalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-piperazinilo, alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-piperazinilalquilo C₁₋₄, hidroxialquil C₁₋₄-amino, di(hidroxialquil C₁₋₄)-amino, di(alquil C₁₋₄)-aminoalquil C₁₋₄-amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C₁₋₄ o tiofenilalquil C₁₋₄-amino.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual t es 0; m es 0; R₁ es -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)-alcanodillo C₁₋₈-SR¹⁰, NR¹¹C(O)N(OH)R¹⁰, NR¹¹C(O)-alcanodillo C₁₋₈-SR¹⁰, NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰ u otro grupo quelante de Zn, en donde R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₈ o aminoalquilo C₁₋₈;
- R² es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, trifluorometilo o di(alquil C₁₋₈)amino;
- L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado de alcanodillo C₁₋₈, alcanodillo C₁₋₈, amino o carbonilo;
- R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, arilalquilo C₁₋₈, aminocarbonilo, aminoalquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-aminoalquilo C₁₋₈ o di(alquil C₁₋₈)-aminoalquilo C₁₋₈;
- R⁵ es hidrógeno;

—**(A)** es un radical seleccionado de (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) o (a-51);

cada s es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

R⁶ es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C₁₋₆; trihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; hidroxialquilo C₁₋₆; ariloxilo; di(alquil C₁₋₆)-amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquil C₁₋₆-morfolinilo; piperazinilo; alquil C₁₋₆-piperazinilo; hidroxialquil C₁₋₆-piperazinilo; alquiloxi C₁₋₆-piperidinilo; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ o trihaloalquilo C₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxilo C₁₋₆, ariloxilo o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆, o trifluorometilo;

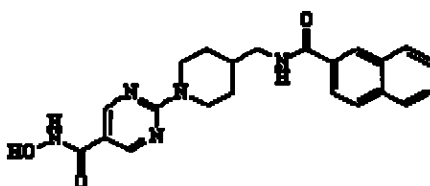
y **R⁷** es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C₁₋₆; trihaloalquiloxilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloxilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquiloxi C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; hidroxialquilo C₁₋₆; ariloxilo; di(alquil C₁₋₆)-amino; ciano; piridinilo; arilo; o arilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquiloxilo C₁₋₆ o trifluorometilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, en el cual n es 1; m es 0 ó 1; t es 0, 1 ó 2; cada Q es $\text{---c} \leq$; **R¹** es ---C(O)NH(OH) ; **R²** es hidrógeno o

alquilo C_{1-8} ; $-L-$ es un enlace directo, R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; $-\textcircled{A}$ es un radical seleccionado de (a-1), (a-20), (a-25), (a-27), (a-28), (a-29), (a-41) o (a-42); cada s es independientemente 0, 1 ó 2; y cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-8} o alquioxilo C_{1-8} .

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 y 4 en el cual n es 1; m es 0 ó 1; t es 0, 1 ó 2; cada Q es $-\text{C}\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$; R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$; R^2 es hidrógeno; $-L-$ es un enlace directo, R^4 es hidrógeno; R^5 es hidrógeno; $-\textcircled{A}$ es un radical seleccionado de (a-1), (a-20), (a-27), (a-28), (a-29), (a-41) o (a-42); cada s es independientemente 0, 1 ó 2; y cada R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-8} o alquioxilo C_{1-8} .

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 4 y 5 en el cual el compuesto es el compuesto № 3.



Compuesto 3

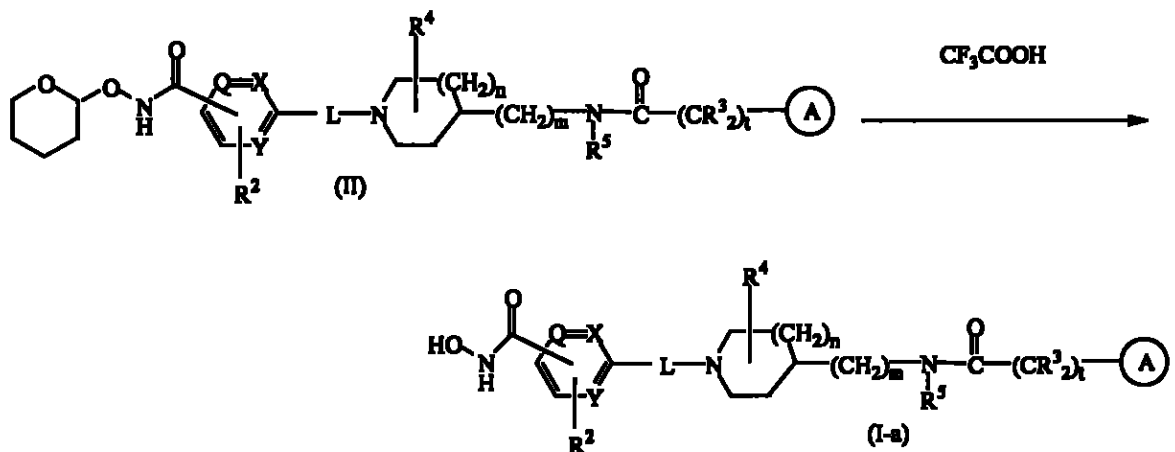
7. Una composición farmacéutica que comprende portadores farmacéuticamente aceptables y como un ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 en el cual se mezclan íntimamente los portadores farmacéuticamente aceptables y un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso como un medicamento.

10. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

11. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un intermediario de la fórmula (II) con un ácido apropiado, tal como por ejemplo, ácido trifluoroacético (CF_3COOH), produciendo un ácido hidroxámico de la fórmula (I-a), en la cual R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$.



12. Un método para la detección o identificación de un HDAC en una muestra biológica que comprende detectar o medir la formación de un complejo entre un compuesto como se definió en la reivindicación 1 marcado y un HDAC.

13. Una combinación de unos agentes anticancerosos y un inhibidor de HDAC de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

SOLICITUD DEL PCT

PRD 2012-PCT

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 01:29:23 PM

VIII-2-1	Declaración: Derecho de solicitar y que se otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii)), en un caso en que la declaración no sea apropiada de conformidad con la Regla 4.17(iv): Nombre	en relación con esta solicitud internacional JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho a solicitar y a que se le otorgue una patente en virtud de los siguientes:
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELEN, Kristof
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-2-1 (IX)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

SOLICITUD DEL PCT

PRD 2012-PCT

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 01:29:23 PM

VIII-2-1	Declaración: Derecho para reivindicar la prioridad Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para reivindicar la prioridad de una solicitud anterior como se especifica abajo, en donde el solicitante no es quien registro la solicitud anterior o en donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la fecha de registro de la anterior solicitud. (Reglas 4.17(II) y 51bis.1(a)(iii)): Nombre:	en relación con esta solicitud internacional JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 60/363,799 en virtud de los siguientes:
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-2-1 (IX)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

Original (para PRESENTACION) – impreso el 24.02.2003 01:29:23 PM

VIII-2-1	Declaración: Derecho para reivindicar la prioridad Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para reivindicar la prioridad de una solicitud anterior como se especifica abajo, en donde el solicitante no es quien registro la solicitud anterior o en donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la fecha de registro de la anterior solicitud. (Reglas 4.17(II) y 51bis.1(a)(iii)): Nombre:	en relación con esta solicitud internacional JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. PCT/EP02/14074 en virtud de los siguiente:
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-2-1 (bx)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

SOLICITUD DEL PCT

PRD 2012-PCT

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 01:28:23 PM

VIII-4-1	Declaración: Calidad de Inventor (sólo para fines de designación de los Estados Unidos de América) Declaración de calidad de inventor (Normas 4.17 (iv) y 51 bis, 1 (a) (iv) para fines de designación de los Estados Unidos de América.	En virtud del presente declaro que soy el primero, original y único (si sólo un inventor se lista más adelante) o conjunto (si hay más de un inventor listado más adelante) inventor del objeto que se está reivindicando y para lo cual se busca una patente. Esta declaración está dirigida a la Solicitud Internacional de la cual forma parte (si se presenta declaración con la solicitud) Por medio del presente declaro que mi residencia, dirección de correo y ciudadanía son los que aparecen al lado de mi nombre En virtud del presente declaro que he revisado y entiendo el contenido de la anterior solicitud internacional, incluyendo las reivindicaciones de la mencionada solicitud. He identificado en la solicitud de la mencionada solicitud, en cumplimiento con el PCT Regla 4.10, cualquier reivindicación de anterioridad extranjera y he identificado bajo el título "Solicitudes Previas" por número de solicitud, país o miembro de la Organización Internacional de Comercio, día mes y año de presentación, cualquier solicitud para un certificado de patente de inventor presente en un país diferente a los Estados Unidos de América, incluyendo cualquier solicitud internacional PCT, designando por lo menos un país diferente a los Estados Unidos de América, que tenga una fecha de presentación previa a la de la solicitud en la cual se reivindico una prioridad extranjera.
VIII-4-1 -1	Solicitudes previas	

9/13

SOLICITUD DEL PCT

PRD 2012-PCT

Original (para PRESENTACION) – impreso el 24.02.2003 01:29:23 PM

		Por medio del presente reconozco el deber de revelar información que se sea material de patentabilidad, según lo definido por el 37 C.F.R. § 1.56, incluyendo las solicitudes de continuación en parte, información de material que se tome disponible entre la fecha de presentación de la solicitud previa y la fecha de presentación internacional PCT de la solicitud de continuación en parte. Por medio del presente afirmo que todas las declaraciones hechas aquí, según mi leal saber son auténticas y que todas las declaraciones hechas sobre información son auténticas; y además que estas informaciones se hicieron conociendo de antemano que declaraciones falsas mal intencionadas y similares son penalizadas por multa o prisión, o ambas bajo la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que dicha declaración falsa mal intencionada puede perjudicar la validez de la solicitud o cualquier patente emitida de allí.
VIII-4-1 -1-1	Nombre	VAN EMELEN, Kristof
VIII-4-1-1	Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	Sint-Niklaas, Bélgica
VIII-4-1-1-3	Dirección de Correo	c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse
VIII-4-1-1-4	Ciudadanía	BE
VIII-4-1	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1-1-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla28ter después de presentar la solicitud internacional)	(ilegible) /2003

10/13

SOLICITUD DEL PCT

PRD 2012-PCT

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 01:29:23 PM

VIII-4-1 -2-1	Nombre	VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-4-1 -2-2	Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	Glerle, Bélgica
VIII-4-1 -2-3	Dirección de Correo	c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse
VIII-4-1 -2-4	Ciudadanía	BE
VIII-4-1 -2-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -2-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla28ter después de presentar la solicitud internacional)	(ilegible) /2003
VIII-4-1 -3-1	Nombre	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-4-1 -3-2	Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	Nijlen, Bélgica
VIII-4-1 -3-3	Dirección de Correo	c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse
VIII-4-1 -3-4	Ciudadanía	BE
VIII-4-1 -3-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -3-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla28ter después de presentar la solicitud internacional)	(ilegible) /2003

VIII-4-1 -4-1	Nombre	BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-4-1- -4-2	Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	Arendonk, Bélgica
VIII-4-1 -4-3	Dirección de Correo	c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse
VIII-4-1 -4-4	Ciudadanía	BE
VIII-4-1 -4-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla25ter después de la presentación de la solicitud Internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -4-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla28ter después de presentar la solicitud Internacional)	(ilegible) /2003

PCT REQUEST

5/13

PRD 2012-POT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2009 01:20:23 PM

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(ii)). In a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-2-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-2-1 (iii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-1 (iv)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-2-1 (v)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rule 4.17(II) and 51bis.1(a)(II)): Name:	in relation to this international application JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/363,799 by virtue of the following:
VIII-3-1 (i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-3-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-3-1 (iii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-3-1 (iv)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-3-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

PCT REQUEST

7/13

PRD 2012-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 01:29:25 PM

VIII-3-2	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(III) and 51bis.1(a)(II)): Name:	in relation to this international application JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. PCT/EP02/14074 by virtue of the following:
VIII-3-2 (i)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELEN, Kristof
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-3-2 (ix)	This declaration is made for the purpose of:	all designations

PCT REQUEST

8/13

PRD 2012-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 01:29:23 PM

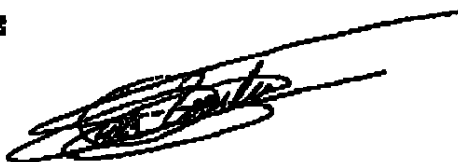
VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1 -1	Prior applications:	

PCT REQUEST

9/13

PRD 2012-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 01:39:23 PM

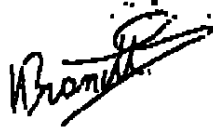
		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VIII-4-1 -1-1	Name:	VAN EMELLEN, Kristof
VIII-4-1 -1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Sint-Niklaas, Belgium
VIII-4-1 -1-3	Mailing address:	c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse
VIII-4-1 -1-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1 -1-5	Inventor's Signature: (if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1 -1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or if the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	March 3 rd , 2003

PCT REQUEST

10/13

PRD 2012-PGT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 01:29:23 PM

VIII-4-1 -2-1	Name:	VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-4-1 -2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Gierle, Belgium
VIII-4-1 -2-3	Mailing address:	c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse
VIII-4-1 -2-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1 -2-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	 28 February 2003
VIII-4-1 -2-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	
VIII-4-1 -3-1	Name:	VAN BRANDT, Ewan, Franciscus, Anna
VIII-4-1 -3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Nijlen, Belgium
VIII-4-1 -3-3	Mailing address:	c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse
VIII-4-1 -3-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1 -3-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	 28 February 2003
VIII-4-1 -3-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	

PCT REQUEST

11/13

PRD 2012-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 01:29:23 PM

VIII-4-1 -4-1	Name:	BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-4-1 -4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Arendonk, Belgium
VIII-4-1 -4-3	Mailing address:	c/o Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse
VIII-4-1 -4-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1 -4-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VIII-4-1 -4-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	23 February 2003



123

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 0400532 0000000

Folios: 127

Fecha (H): 2004-09-09 17:17:00

Trámite: 011 PCI-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAL

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADI**PATENTE DE INVENCION []****MODELO DE UTILIDAD []**

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 31
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐ 1
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐**DISEÑO INDUSTRIAL []**

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐**ESQUEMA DE TRAZADO []**

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

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a):

Oficio N° 65861

ALICIA LLOREDA RICAURTE

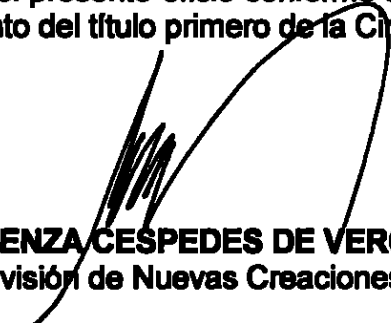
ASUNTO:	Solicitante	JANSSEN PHARMACEUTICA
		N.V
	Radicación N°	04- 89532
	Solicitud internacional	PCT/EP03/02512
	Fecha inicio fase nacional	13/10/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- 3 La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 24 SET. 2004

202059