

01



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-89533

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS SULFONILO COMO NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA HISTONA DESACETILASA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/22 // A61K31/495 // A61K31/10.

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215
Código 231

22. BOGOTÁ,D.C. 9 SEP 2004

SS

PETITORIO



Radicación : 04009533 00000000 Folios: 245
 Fecha (SIP): 2004-09-09, 17:18:37
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 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, Belgica Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica Lugar de Constitución: Belgica Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O A P DERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83, Piso 5º, Bogotá- Colombia 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 EMELLEN, Kristof; ARTS, Janine; BACKX, Leo, Jacobus, Jozef, DE WINTER, Hans, Louis, Jos; VAN, BRANDT, Sven, Franciscus, Anna; VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine; MEERPOEL, Lieven; PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance; PONCELET, Virginie, Sophie y DYATKIN, Alexey, Borisovich. Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Janssen-Cilag 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 y Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C., Welsh and McKean Roads, Spring House, PA 19477. Nacionalidad o Domicilio: Belgica, Francia y Estados Unidos de América.	

⑤ **PCT (86)**
 Solicitud Internacional No. PCT/EPO3/02516 Fecha: 11/03/03
 Publicación Internacional No. WO 03/076422 A1 Fecha: 18/09/03

⑥ **Título (54) "DERIVADOS SULFONILO COMO NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA HISTONA DESACETILASA"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 295/22 // A61K31/495. // A61K31/10.

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US US	(32) Fecha 13.03.2002 24.10.2002	(31) Número de Solicitud 60/363,799 60/420,989
--	---------------------------------	--	--

⑨ **Comprobante de Pago No.** 04, 64,975 **Fecha:** Agosto 18 de 2004

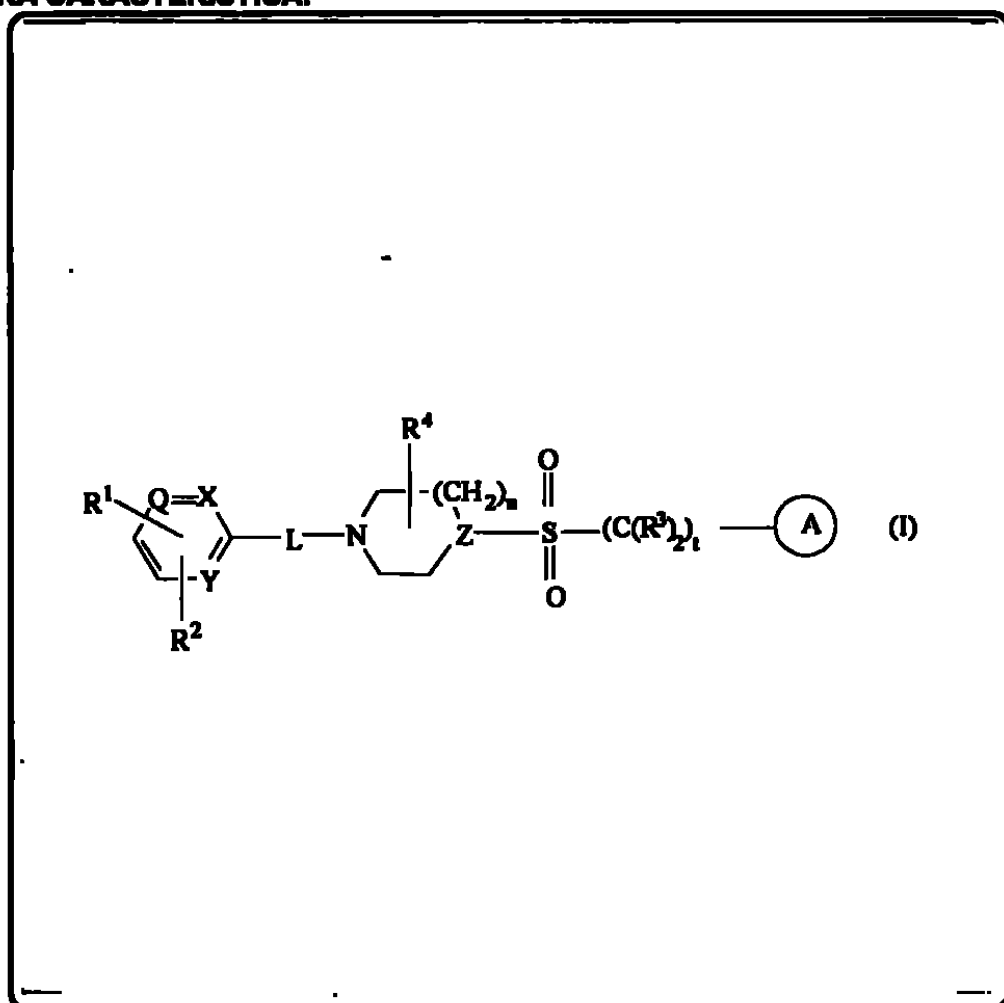
10

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 (ii) y 51 bis.1 (a) (ii) 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, Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RIGAUITE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04889533 00000000 Folios: 245
Fecha (IMP): 2004-09-09 17:18:37
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 890176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 64,975
FECHA : AGOSTO 18 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA 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 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2



F RMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Ingeniería de Software y Servicios

3

Expediente No		04089533.	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Sobre vacio

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 2005-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 03/02516	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 4 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 II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea 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.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02516

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D295/22 C07D239/42 C07D333/34 C07D215/36 C07D261/10

C07D233/84 C07D307/79 C07D409/04 C07D207/28 C07D241/24

C07D213/82 C07D513/04 C07D413/12 C07D409/12 C07D403/12

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D A61K A61P C12Q

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, Dato WPI, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01 38322 A (METHYLGENE INC) 31 de mayo de 2001 (2001-05-31) documento completo	1,12
A	WO 98 55449 A (QUEENSLAND INST MED RES ; FAIRLIE DAVID (AU); PARSONS PETER G (AU);) 10 de diciembre de 1998 (1998-12-10)	1,12

☐ 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

6 de agosto de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/08/2003

Nombre y dirección del correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
de Nooy, A

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/02516
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D403/04 C07D487/08 C07D237/24 A61K31/505 A61P35/00 C12Q1/34 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)		
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)		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
6 de agosto de 2003		
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado de Nooy, A

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02516

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0138322 A	31-05-2001	AU 1876801 A CA 2391952 A1 EP 1233958 A1 WO 0138322 A1 JP 2003514904 T US 6541661 B1	04-06-2001 31-05-2001 28-08-2002 31-05-2001 22-04-2003 01-04-2003
WO 9855449 A	10-12-1998	AU 7751698 A WO 9855449 A1 EP 0988280 A1 JP 2002513419 T	21-12-1998 10-12-1998 29-03-2000 08-05-2002

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD 2005-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 03/02516	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 4 sheets.



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

1. Basis of the report

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



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

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



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



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



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

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

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

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



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

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



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02516

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/22 C07D239/42 C07D333/34 C07D215/36 C07D261/10
C07D233/84 C07D307/79 C07D409/04 C07D207/28 C07D241/24
C07D213/82 C07D513/04 C07D413/12 C07D409/12 C07D403/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P C12Q

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 38322 A (METHYLGENE INC) 31 May 2001 (2001-05-31) the whole document	1, 12
A	WO 98 55449 A (QUEENSLAND INST MED RES ;FAIRLIE DAVID (AU); PARSONS PETER G (AU);) 10 December 1998 (1998-12-10) the whole document	1, 12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
E earlier document but published on or after the international filing date
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2003

Date of mailing of the international search report

13/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/02516

10

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/04 C07D487/08 C07D237/24 A61K31/505 A61P35/00
C12Q1/34

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 August 2003

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

de Nooy, A

2

5

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02516

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
WO 9855449	A	10-12-1998	AU	7751698 A		21-12-1998
			WO	9855449 A1		10-12-1998
			EP	0988280 A1		29-03-2000
			JP	2002513419 T		08-05-2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

18 de Septiembre de 2003 (18.09.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/076422 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 295/22, 239/42, 333/34, 215/36, 261/10, 233/84, 307/79, 409/04, 207/28, 241/24, 213/82, 513/04, 413/12, 409/12, 403/12

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/02516

(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
60/420,989 24 de octubre de 2002 (24.10.2002) US

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): VAN EMELÉN, Kristof [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). ARTS, Janine [NL/NL]; 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). DE WINTER, Hans, Louis, Jos [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). VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). MEERPOEL, Lieve [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). PONCELET, Virginie, Sophie [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). DYATKIN, Alexey Borisovich [RU/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C., Welsh and McKean Roads, Spring House, PA 19477 (US).

(74) Representante Común: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Karen Vermuyten-GA 4736, J & J Patent Law Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(81) Estados Designados (nacional): 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, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (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, SI, SK, 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:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar 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, 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 Eurasiática (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, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

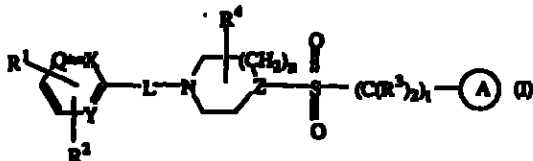
- como el derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones
- como el derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones
- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

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

(54) Título: DERIVADOS SULFONILO COMO NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA HISTONA DESACETILASA



(57) Resumen: Esta invención comprende los novedosos compuestos de fórmula (I) en donde n, m, t, R¹, R², R³, R⁴, L, Q, X, Y, Z y tienen significados definidos, teniendo actividad enzimática inhibidora de la histona desacetilasa; su preparación, composiciones que los contienen y su utilización como una medicina.

Janssen *st*
PRD 2005/PCT
13

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/076422 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 295/22,
239/42, 333/34, 215/36, 261/10, 233/84, 307/79, 409/04,
207/28, 241/24, 213/82, 513/04, 413/12, 409/12, 403/12

Research and Development, L.L.C., Welsh and McKean
Roads, Spring House, PA 19477 (US).

(21) International Application Number: PCT/EP03/02516

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/363,799 13 March 2002 (13.03.2002) US
60/420,989 24 October 2002 (24.10.2002) US

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
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, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(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).

(72) Inventors; and

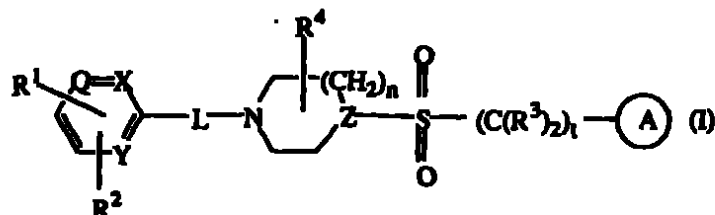
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): VAN EMELÉN,
Kristof [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse (BE). ARTS, Janine [NL/NL];
Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (BE). BACKX, Leo, Jacobus, Jozef [BE/BE];
Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (BE). DE WINTER, Hans, Louis, Jos [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). VERDONCK, Marc, Gustaaf, Ce-
line [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE). MEERPOEL, Lieven [BE/BE];
Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (BE). PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance
[FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins,
TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR).
PONCELET, Virginie, Sophie [FR/FR]; Janssen-Cilag
S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787
Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). DYATKIN, Alexey,
Borisovich [RU/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) 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, 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,
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(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations

[Continued on next page]

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



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

WO 03/076422 A1



— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

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.

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

14

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 2005-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/02516	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 7 C07D 295/22, C07D 295/22		
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 4 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; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 02.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 01.06.2004	
Nombre y dirección de IPEA European Patent Office -P.B.5818 Patentlaan2 NL-2280 HV Rijswijk-Pays Bas Tel. +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax +31 70 340-3016	Funcionario autorizado de Nooy, A Teléfono No.+31 70 340-2338	

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

15

I. 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:

1-119 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-15 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:

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-15
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-15
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-15
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

ver hoja separada

Re ítem V

Afirmación razonada respecto a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO0138322

Novedad

El documento D1 es considerado como la técnica anterior más cercana a la materia objeto de las reivindicaciones 1-15 y muestra los compuestos de la reivindicación 1 que contienen principalmente anillos aromáticos conectados unos a otros por una unión de sulfonilamina o alquilo. La materia objeto de las reivindicaciones 1-15 difiere de estos compuestos conocidos en que ellos contienen un anillo de piperidinilo, homopiperidinilo, pirrolidinilo o un piperazinilo directamente conectado a un sulfonilo. La materia objeto de las reivindicaciones 1-15 es por lo tanto nueva (Artículo 33(2) PCT).

Paso inventivo

El documento D1, el cual es considerado que representa la técnica más relevante, revela los compuestos de la reivindicación 1 que contienen principalmente anillos aromáticos conectados por una unión de sulfonilamina o alquilo como inhibidores de la deacetilasa histona de la cual la materia objeto de las reivindicaciones 1-15 difiere en que contienen un anillo de piperidinilo, homopiperidinilo, pirrolidinilo o un piperazinilo directamente conectado a un sulfonilo, para el mismo uso. El problema que hay que resolver por medio de la presente invención puede considerarse como la provisión de futuros compuestos como inhibidores de la deacetilasa histona. Se considera que la solución a este problema propuesto en las reivindicaciones 1-15 de la presente solicitud comprende un paso inventivo (Artículo 33(3) PCT) por las siguientes razones: en D1 no hay incentivo para usar piperidinilo, homopiperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo en los compuestos, esto tampoco es obvio para la persona experta.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

18

Applicant's or agent's file reference PRD 2005-PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/EP 03/02516	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 C07D295/22, C07D295/22			
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes 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 66.2(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 01.06.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 6818 Patentstein 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 spo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized Officer de Nooy, A Telephone No. +31 70 340-2338 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02516**

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

1-118 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 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:

20

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02518**

**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	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

21

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO0138322

Novelty

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-15, and shows the compounds of claim 1 principally containing aromatic rings connected to each other by a sulfonylamino or alkyl link. The subject-matter of claims 1-15 differs from these known compounds in that they contain a piperidinyl, homopiperidinyl, pyrrolidinyl or a piperazinyl ring directly connected to a sulfonyl. The subject-matter of claims 1-15 is therefore new (Article 33(2) PCT).

Inventive step

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses the compounds of claim 1 principally containing aromatic rings connected by a sulfonylamino or alkyl link as inhibitors of histone deacetylase from which the subject-matter of claims 1-15 differs in that they contain a piperidinyl, homopiperidinyl, pyrrolidinyl or a piperazinyl ring directly connected to a sulfonyl, for the same use. The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further compounds as inhibitors of histone deacetylase.

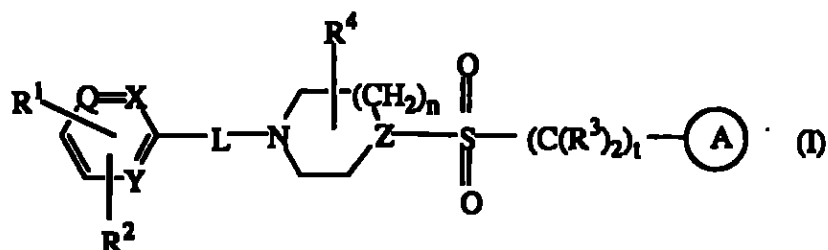
The solution to this problem proposed in claims 1-15 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: In D1 there is no incentive to use piperidinyl, homopiperidinyl, pyrrolidinyl or piperazinyl in the compounds, this is also not obvious for the skilled man.

22

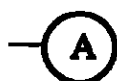
**DERIVADOS SULFONIL COM N VED S S INHIBIDORES DE LA
HISTONA-DESACETILASA.**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



en donde n, m, t, R¹, R², R³, R⁴, L, Q, X, Y, Z y



tienen significados definidos, teniendo actividad enzimática inhibidora de la histona-desacetilasa; su preparación, composiciones que los contienen y su utilización como una medicina.

22

DERIVADOS SULFONIL COMO NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA HISTONA-DESACETILASA

Esta invención se refiere a compuestos que tienen actividad enzimática inhibidora de la histona-desacetilasa (HDAC). Se refiere además a procesos para su preparación, a composiciones que los comprenden, como así también a su utilización, tanto in vitro como in vivo, para inhibir la HDAC y como una medicina, por ejemplo como una medicina para inhibir las condiciones proliferativas, como el cáncer y la soriasis.

En todas las células eucarióticas, el ADN genómico en cromatina se asocia con histonas para formar nucleosomas. Cada nucleosoma consiste en un octámero proteico formado por dos copias de cada histona 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 del ADN cargados negativamente. La modificación postranslacional más común de estas histonas núcleo es la acetilación reversible de los grupos ϵ -amino de los residuos conservados de lisina de terminal N altamente básicos. El estado estable de la acetilación de histonas es establecido por el equilibrio dinámico entre la(s) histona-acetiltransferasa(s) y la(s) histona-desacetilasa(s) denominadas en la presente como "HDAC". La acetilación y la desacetilación de histonas, ha estado ligada desde hace mucho tiempo al control transcripcional. La reciente clonación de los genes que codifican diferentes histona-acetiltransferasas e histona-desacetilasas proporcionó una posible explicación para la relación entre la acetilación de histonas y el control transcripcional. La acetilación reversible de histonas puede dar como resultado el remodelado de cromatina y como tal, actúa como un mecanismo de control para la transcripción de genes. En general, la hiperacetilación de histonas facilita la expresión de genes, mientras que la desacetilación de histonas esta correlacionada con la represión transcripcional.

209428
CAB

Las histona-acetiltransferasas demostraron actuar como coactivadores transcripcionales, mientras que se encontró que las histona-desacetilasas pertenecen a las rutas de represión transcripcional.

El equilibrio dinámico entre la acetilación y la desacetilación de histonas es esencial para el crecimiento celular normal. La inhibición de la histona-desacetilasa da como resultado la detención del ciclo celular, la diferenciación celular, apoptosis y reversión del fenotipo transformado. Por consiguiente, los inhibidores de HDAC pueden tener un gran potencial terapéutico en el tratamiento de las enfermedades o condiciones proliferativas celulares (Marks y otros, Nature Reviews, Cancer 1: 194-202, 2001).

El estudio de los inhibidores de las histona-desacetilasas (HDAC) indica que de hecho, estas enzimas juegan un rol importante en la proliferación y diferenciación celular. El inhibidor Tricostatina A (TSA) causa la interrupción del ciclo celular en ambas fases G1 y G2, revierte el fenotipo transformado de diferentes líneas celulares, e induce la diferenciación de las células de leucemia Friend y otras. Se ha informado que la TSA (y el ácido hidroxámico de suberoilánilida (SAHA) inhibe el crecimiento celular, induce la diferenciación terminal y evita la formación de tumores en ratones (Finnin y otros, Nature, 401: 188-193, 1999).

También se ha informado que la Tricostatina A es útil en el tratamiento de fibrosis, por ejemplo, fibrosis hepática y cirrosis hepática (Geerts y otros, Solicitud de Patente Europea EP 0 827 742, publicada el 11 de Marzo, 1998).

La solicitud de patente WO01/38322 publicada el 31 de Mayo, 2001 describe, entre otras cosas, inhibidores de la histona-desacetilasa de la fórmula general $Cy-L^1-Ar-Y^1-C(O)-NH-Z$, resultando en composiciones y métodos para tratar enfermedades y condiciones proliferativas celulares.

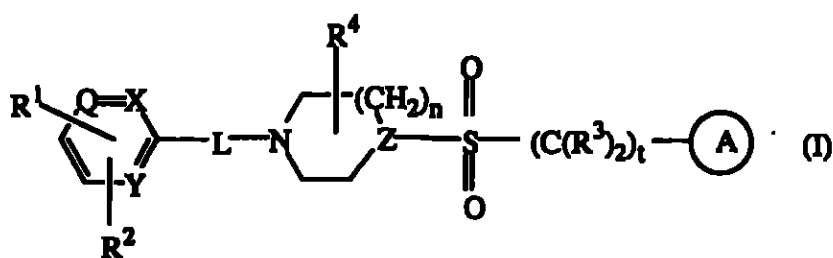
La solicitud de patente WO01/70675 publicada el 27 de Septiembre, 2001 describe a los inhibidores de la histona-desacetilasa de la fórmula $Cy-S(O)_2-NH-Y^3-W$ y además provee composiciones y métodos para tratar enfermedades y condiciones proliferativas celulares.

El problema a ser resuelto consiste en proveer inhibidores de las histona-desacetilasas con elevada actividad enzimática y también mostrar propiedades ventajosas como actividad celular y biodisponibilidad incrementada, preferentemente biodisponibilidad oral, y con muy pocos efectos secundarios o ninguno.

Los compuestos de la presente invención solucionan el problema antes descrito. Los compuestos se diferencian de la técnica anterior por su estructura.

Los compuestos de la presente invención muestran excelente actividad enzimática inhibidora de la histona-desacetilasa in vitro. Los presentes compuestos tienen propiedades ventajosas con respecto a la actividad celular y las propiedades específicas con respecto a la inhibición de la progresión del ciclo celular en ambos puntos de control G1 y G2 (capacidad de inducción p21). Los compuestos de la presente invención muestran buena estabilidad metabólica y alta biodisponibilidad, y más específicamente, muestran biodisponibilidad oral. Asimismo, los compuestos de la presente invención tienen una baja afinidad para las enzimas P450, lo cual reduce el riesgo de la interacción fármaco-fármaco adversa permitiendo también un margen de seguridad más amplio.

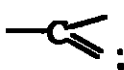
Esta invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



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

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

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

cada Q es nitrógeno o ;

cada X es nitrógeno o ;

cada Y es nitrógeno o ;

cada z es nitrógeno o ;

R^1 es $-C(O)NR^7R^8$, $-N(H)C(O)R^9$, $-C(O)$ -alcanodiil $C_{1-8}SR^9$, $-NR^{10}C(O)N(OH)R^9$, $-NR^{10}C(O)$ alcanodiil $C_{1-8}SR^9$, $-NR^{10}C(O)C=N(OH)R^9$ u otro grupo quelante Zn

en donde R^7 y R^8 son en forma individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-8} , hidroxialquilo C_{1-8} , amino alquilo C_{1-8} o aminoarilo;

R^9 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquilcarbonilo C_{1-8} , arilalquilo C_{1-8} , alquilpirazinilo C_{1-8} , piridinona, pirrolidinona o metilimidazolilo;

R^{10} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo C_{1-8} ;

R^2 es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C_{1-8} , alquiloxi C_{1-8} , trifluórometilo, di(alquil C_{1-8})amino, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo;

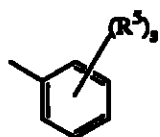
-L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodiilo C_{1-8} , amino, carbonilo o aminocarbonilo;

Cada R^3 representa un átomo de hidrógeno y un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado con arilo;

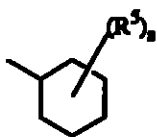
R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , arilalquilo C_{1-8} , aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, aminoalquilo C_{1-8} , aminocarbonilalquilo C_{1-8} , hidroxycarbonilalquilo C_{1-8} , hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} o di(alquilo C_{1-8})aminoalquilo C_{1-8} ;



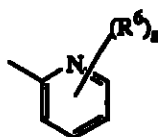
es un radical seleccionado entre



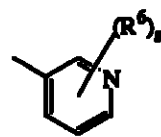
(a-1)



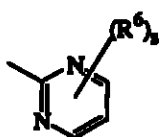
(a-2)



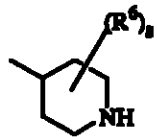
(a-3)



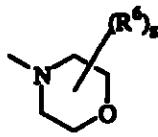
(a-4)



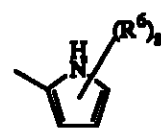
(a-5)



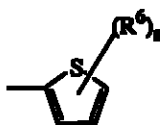
(a-6)



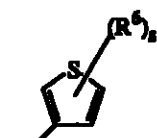
(a-7)



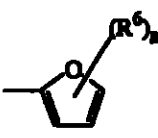
(a-8)



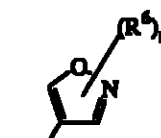
(a-9)



(a-10)



(a-11)



(a-12)



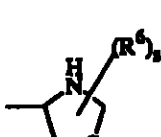
(a-13)



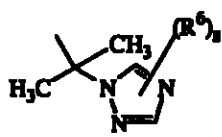
(a-14)



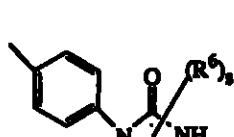
(a-15)



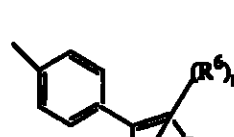
(a-16)



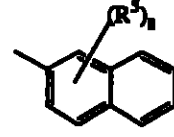
(a-17)



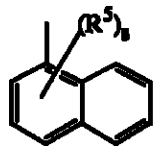
(a-18)



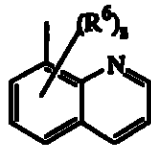
(a-19)



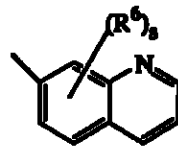
(a-20)



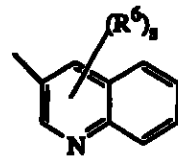
(a-21)



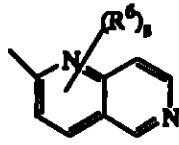
(a-22)



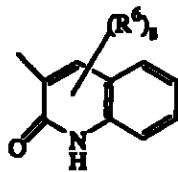
(a-23)



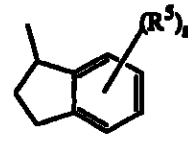
(a-24)



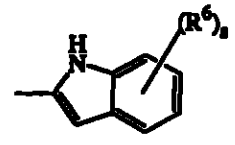
(a-25)



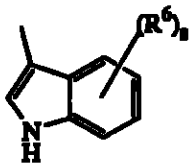
(a-26)



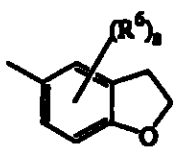
(a-27)



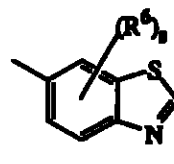
(a-28)



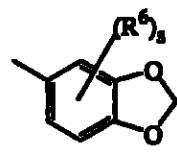
(a-29)



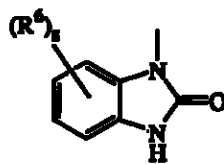
(a-30)



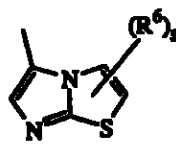
(a-31)



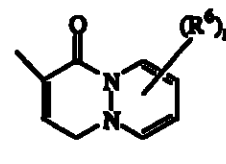
(a-32)



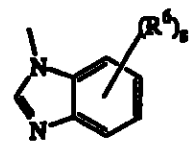
(a-33)



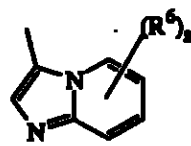
(a-34)



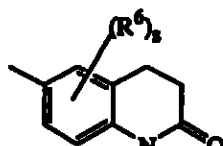
(a-35)



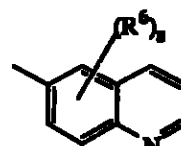
(a-36)



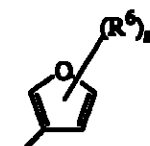
(a-37)



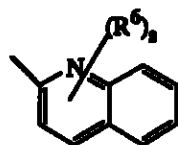
(a-38)



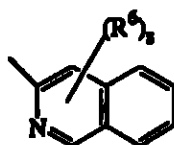
(a-39)



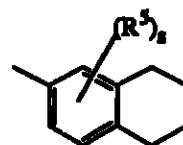
(a-40)



(a-41)



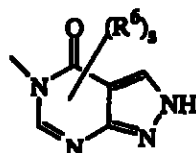
(a-42)



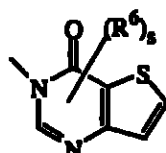
(a-43)



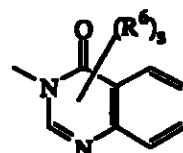
(a-44)



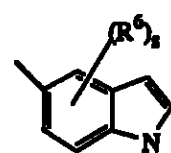
(a-45)



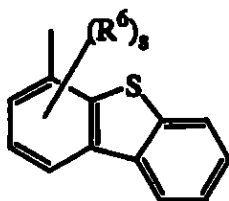
(a-46)



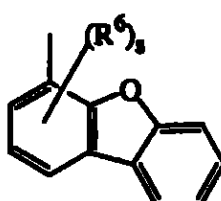
(a-47)



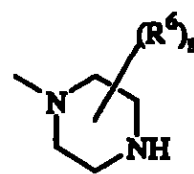
(a-48)



(a-49)



(a-50)

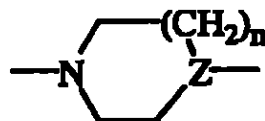


(a-51)

en donde cada s es independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;
 cada R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, halo; hidroxil;
 amino; nitró; trihaloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido
 con arilo y cicloalquilo C_{3-10} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;
 alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} carbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cianoalquilo C_{1-6} ;
 hidroxialquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; hidroxialquilamino C_{1-6} ; aminoalquilo C_{1-6} ;
 di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo; di(hidroxialquilo C_{1-6})amino; (arilo)(alquilo C_{1-6})amino;
 di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminoalquilamino C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6} ;
 6)aminoalquilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; arilo C_{1-6} ;
 arilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; arilalquenodilo C_{2-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6} ;
 6)aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6} ;
 6)amino(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino;
 di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ;
 aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})amino; aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6} ;
 6)aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6} ;
 6)aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; ciano; tiofenilo; tiofenilo
 sustituido con di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6} ;
 6)aminoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} piperazinilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} ;
 6)piperazinilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} piperazinilalquilo C_{1-6} ;
 di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilpiperazinilalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} piperidinilalquilo C_{1-6} ,
 alquilo C_{1-6} piperidinilalquilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6} ;
 6)aminoalquilo C_{1-6} , o di(hidroxialquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; furanilo; furanilo
 sustituido con hidroxialquilo C_{1-6} ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo
 sustituido con arilo y alquilo C_{1-6} ; alquiltriazolilo C_{1-6} ; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo;

piperidinilalquiloxiC₁₋₆; morfolinilo; alquilmorfoliniloC₁₋₆; morfolinilalquiloxiC₁₋₆;
 morfolinilalquiloC₁₋₆; morfolinilalquilaminoC₁₋₆; morfolinilalquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆;
 piperazinilo; alquilpiperaziniloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloxiC₁₋₆;
 piperazinilalquiloC₁₋₆; naftalenilsulfonilpiperazinilo; naftalenilsulfonilpiperidinilo;
 naftalenilsulfonilo; alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆
 alquilaminoC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆alquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆
 sulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquiloxiC₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo;
 aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆; di(alquilC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilo;
 di(alquilC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆; hidroxialquilC₁₋₆piperazinilo;
 hidroxialquilC₁₋₆piperazinilalquiloC₁₋₆; alquiloxi piperidiniloC₁₋₆; alquiloxi piperidinilC₁₋₆
 alquiloC₁₋₆; piperidinilaminoalquilaminoC₁₋₆; piperidinilaminoalquilaminoC₁₋₆
 alquiloC₁₋₆; (alquilpiperidinilC₁₋₆)(hidroxialquilC₁₋₆)aminoalquilaminoC₁₋₆;
 (alquilpiperidinilC₁₋₆)(hidroxialquilC₁₋₆)aminoalquilaminoC₁₋₆alquilC₁₋₆;
 hidroxialquiloxiC₁₋₆alquilpiperazinilC₁₋₆; hidroxialquiloxiC₁₋₆alquilpiperazinilC₁₋₆
 alquiloC₁₋₆; (hidroxialquilC₁₋₆)(alquilC₁₋₆)amino; (hidroxialquilC₁₋₆)(alquilC₁₋₆)
 aminoalquiloC₁₋₆; hidroxialquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆; di(hidroxialquilC₁₋₆)
 aminoalquilC₁₋₆; pirrolidinilalquiloC₁₋₆; pirrolidinilalquiloxiC₁₋₆; pirazolilo;
 tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo
 C₁₋₆ o trihaloalquiloC₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxiC₁₋₆, ariloxi o
 arilo; pirimidinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinilo;
 tetrahidropirimidinilpiperazinilalquiloC₁₋₆; quinolinilo; indolilo; fenilo; fenilo sustituido
 con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo,
 amino, nitro, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₄, trifluórometilo,
 trifluórometiloxi, hidroxialquiloxiC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₄alquiloxiC₁₋₄,
 alquiloxicarboniloC₁₋₄, aminoalquiloxiC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloxiC₁₋₄,
 di(alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminocarbonilo, di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄,
 di(alquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)amino(alquilC₁₋₄)amino,
 di(alquilC₁₋₄)amino(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilC₁₋₄
 (alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilC₁₋₄(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄,
 aminosulfonilamino(alquilC₁₋₄)amino, aminosulfonilamino(alquilC₁₋₄)
 aminoalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilamino(alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)
 aminosulfonilamino(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₆, ciano, piperidinilalquiloxiC₁₋₄,

pirrolidinilalquiloxiC₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilC₁₋



4)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄, hidroxialquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxialquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquiloxi piperidiniloC₁₋₄, alquiloxi piperidinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloxiC₁₋₄alquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxialquiloxiC₁₋₄alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, (hidroxialquilC₁₋₄)(alquilC₁₋₄)amino, (hidroxialquilC₁₋₄)(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(hidroxialquilC₁₋₄)amino, di(hidroxialquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, furanilo, furanilo sustituido con -CH=CH-CH=CH-, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloxiC₁₋₄, morfolinilo, morfolinilalquiloxiC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, morfolinilalquilaminoC₁₋₄, morfolinilalquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, piperazinilo, alquilpiperaziniloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloxiC₁₋₄, piperazinilalquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquilaminoC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₆, tetrahidropirimidinilpiperazinilo, tetrahidropirimidinilpiperazinilalquiloC₁₋₄, piperidinilaminoalquilaminoC₁₋₄, piperidinilaminoalquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, (alquilpiperidinilC₁₋₄)(hidroxialquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄, (alquilpiperidinilC₁₋₄)(hidroxialquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, piridinilalquiloxiC₁₋₄, hidroxialquilaminoC₁₋₄, hidroxialquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloxiC₁₋₄ o tiofenilalquilaminoC₁₋₄; la porción central

También puede estar puenteado, es decir, formando una porción bicíclica con un puente de metileno, etileno o propileno;

Cada R⁵ y R⁶ puede estar colocado en el nitrógeno en reemplazo del hidrógeno;

Año en lo que antecede es fenilo, o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo_{C₁₋₆}, alquilo_{oxiC₁₋₆}, trifluórometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

El término "inhibidor de histona-desacetilasa" o "inhibidor de histona-desacetilada" se utiliza para identificar un compuesto, el cual es capaz de interactuar con una histona-desacetilasa e inhibir su actividad, más particularmente su actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática de la histona-desacetilasa significa reducir la capacidad de una histona-desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una histona. Preferentemente, ese tipo de inhibición es específico, es decir, el inhibidor de la histona-desacetilasa reduce la capacidad de una histona-desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una histona a una concentración que es inferior a la concentración del inhibidor que se requiere para producir algún otro efecto biológico no relacionado.

Tal como se utiliza en las definiciones que anteceden y en lo que sigue, halo es genérico de flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo _{C₁₋₄} define radicales de hidrocarburo saturados de cadena recta y ramificada que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo _{C₁₋₆} incluye alquilo _{C₁₋₄} y sus homólogos superiores que tienen de 5 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, pentilo, 2-metil-butilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares; alcanodiilo _{C₁₋₆} define radicales de hidrocarburo saturados de cadena recta y ramificada bivalentes que tienen entre 1 y 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo y sus isómeros ramificados tal como, 2-metilpentanodiilo, 3-metilpentanodiilo, 2,2-dimetilbutanodiilo, 2,3-dimetilbutanodiilo y similares; trihaloalquilo_{C₁₋₆} define alquilo _{C₁₋₆} que contiene tres sustituyentes halo idénticos o diferentes por ejemplo trifluórometilo; alquenodiilo _{C₂₋₆} define radicales de hidrocarburos de cadena recta y

ramificada bivalentes que contienen un doble enlace y que tienen entre 2 y 6 átomos de carbono como, por ejemplo, etendilo, 2-propendilo, 3-butendilo, 2-pentendilo, 3-pentendilo, 3-metil-2-butendilo y similares; arilo define fenilo, y fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆ o trifluórometilo, ciano, hidroxicarbonilo; aminoarilo define arilo sustituido con amino; cicloalquiloC₃₋₁₀ incluye grupos de hidrocarburos cíclicos que tienen entre 3 y 10 carbonos, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

El término "otro grupo quelante de Zn" se refiere a un grupo el cual es capaz de interactuar con un ion de Zn, el cual puede estar presente en un sitio de unión enzimática.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables abarcan las sales de ácido farmacéuticamente aceptables y las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, según lo mencionado en lo que antecede, tienen el propósito de comprender las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas las cuales pueden formar los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I) los cuales tienen propiedades básicas se pueden convertir en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácidos halídricos, por ejemplo, el ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico; nítrico; fosfórico y los ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, trifluoracético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butandioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico,

etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-amino-salicílico, pamoico y los ácidos similares.

Los compuestos de la fórmula (I) los cuales tienen propiedades ácidas pueden ser convertidos en sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las formas de sales de base apropiadas comprenden, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, sales de benztatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y las sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

El término "sales de adición de ácido o de base" también comprende hidratos y formas de adición de disolvente los cuales 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 los compuestos de la fórmula (I)" tal como se utiliza en la presente, define todos los posibles compuestos formados de los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces, aunque con diferentes estructuras tridimensionales las cuales no son intercambiables y las cuales pueden poseer los compuestos de la fórmula (I). A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles las cuales pueden poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se entiende que en el alcance de la presente invención se abarquen todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la fórmula (I) tanto en forma pura o mezclados entre sí.

Las formas N-óxido de los compuestos de la fórmula (I) tienen el propósito de comprender aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno son oxidados N-óxido, particularmente aquellos N-óxidos en donde uno o más de los nitrógenos de piperidina, piperazina o piridazinilo son N-oxidados.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautoméricas. Si bien tales formas no se indican explícitamente en la fórmula antes mencionada, las mismas tienen el propósito de estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Siempre que se utilice en El término "compuestos de la fórmula (I) se propone incluir también las sales de adición farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisoméricas.

Tal como se utilizan en la presente, las expresiones "histona-desacetilasa" y "HDAC" pretenden referirse a cualquiera de una familia de enzimas que eliminan grupos acetilo de los grupos ϵ -amino de residuos de lisina en la terminal N de una histona. Salvo que el contexto indique otra cosa, El término "histona" pretende referirse a cualquier proteína de histona, incluidos H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5, de cualquier especie. Las proteínas HDAC humanas o productos genéticos, incluidos, pero no limitados 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 también puede derivarse de una fuente protozoica o fungal.

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

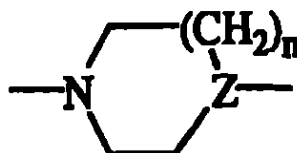
- a) n es 1 ó 2;
- b) t es 0, 1 ó 2;
- c) cada Z es nitrógeno;

4)aminoalquilC₁₋₄(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, hidroxialquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloxiC₁₋₄alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, di(hidroxialquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloxiC₁₋₄, morfolinilalquiloxiC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, o la porción central

También puede estar puenteado, es decir, formando una porción bicíclica), con un puente de metileno.

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

- a) n es 1 ó 2;
- b) t es 0 ó 2;
- c) cada Z es nitrógeno;
- d) R¹ es -C(O)NH(OH);
- e) R² es hidrógeno;

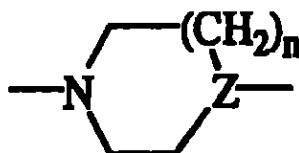


- f) -L- es un enlace directo;
- g) cada R³ representa un átomo de hidrógeno;
- h) R⁴ es hidrógeno;



- i) es un radical seleccionado entre (a-1), (a-9), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-49) o (a-50);
- j) cada s es independientemente 0, 1, 2 ó 5;

k) cada R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre hidrógeno; halo; trihaloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo $oxiC_{1-6}$; alquilo C_{1-6} ; alquilo $oxiC_{1-6}$; arilalquenodillo C_{2-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} piperazinilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} piperazinilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo $oxiC_{1-6}$ alquilo piperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquilo oxi piperidinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , o di(hidroxialquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; furanilo; oxazolilo; pirazolilo; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo $oxiC_{1-6}$; quinolinilo; indolilo; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilo $oxiC_{1-6}$, hidroxialquilo C_{1-4} , trifluórometilo, trifluórometilo oxi , di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo $oxiC_{1-4}$, di(alquilo C_{1-4})amino, di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} (alquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , hidroxialquilo piperazinil C_{1-4} alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo $oxiC_{1-4}$ alquilo piperazinil C_{1-4} alquilo C_{1-4} , di(hidroxialquilo C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , pirrolidinilalquilo C_{1-4} , pirrolidinilalquilo $oxiC_{1-4}$, morfolinilalquilo $oxiC_{1-4}$, morfolinilalquilo C_{1-4} , alquilo piperazinil C_{1-4} alquilo C_{1-4} , o la



porción central

También puede estar puenteado, es decir, formando una porción bicíclica, con un puente de metileno.

Un tercer grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

- a) n es 1;
- b) t es 0;
- c) cada Z es nitrógeno;
- d) R^1 es $-C(O)NH(OH)$;
- e) R^2 es hidrógeno;

f) -L- es un enlace directo;

g) cada R^3 representa un átomo de hidrógeno;

h) R^4 es hidrógeno;



i) es un radical seleccionado entre (a-1) o (a-20);

j) cada s es independientemente 0 ó 1;

k) cada R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre hidrógeno; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} o alquil C_1 .

piperazinilalquilo C_{1-6} ; furanilo; fenilo; fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre di(alquil C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})amino, di(alquil C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , di(alquil C_{1-4})aminoalquil C_{1-4} (alquil C_{1-4})aminoalquilo C_{1-4} , pirlolidinilalquilo C_{1-4} , pirlolidinilalquilo C_{1-4} o alquilpiperazinil C_{1-4} alquilo C_{1-4} .

Un cuarto grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde R^1 es $-C(O)NH(OH)$ y -L- es un enlace directo.

Un quinto grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde R^1 es $-C(O)NH(OH)$, R^2 es hidrógeno y -L- es un enlace directo.

Un sexto grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones;

a) t es 0;

b) R^1 es $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)$ -alcanodilil $C_{1-6}SR^9$, $-NR^{10}C(O)N(OH)R^9$, $-NR^{10}C(O)$ alcanodilil $C_{1-6}SR^9$, $-NR^{10}C(O)C=N(OH)R^9$ u otro grupo quelante de Zn

en donde R^7 y R^8 son en forma individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} o aminoalquilo C_{1-6} ;

d) -L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodiiloC₁₋₆, amino o carbonilo;

e) R⁴ es hidrógeno, hidroxil, amino, hidroxialquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈, alquiloxiC₁₋₈, arilalquiloC₁₋₈, aminocarbonilo, aminoalquiloC₁₋₈, alquilaminoC₁₋₈, alquiloC₁₋₈ o di(alquilC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈;



f) es un radical seleccionado entre (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-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-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) o (a-51);

g) Cada s es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

h) R⁵ es hidrógeno, halo; hidroxi; amino; nitro; trihaloalquiloC₁₋₆; trihaloalquiloxiC₁₋₆; alquiloC₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆; alquilcarboniloC₁₋₆; alquiloxicarboniloC₁₋₆; alquilsulfoniloC₁₋₆; hidroxialquiloC₁₋₆; ariloxi; di(alquiloC₁₋₆)amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquiloC₁₋₆; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquiloC₁₋₆; alquiltriazoliloC₁₋₆; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquilmorfoliniloC₁₋₆; piperazinilo; alquilpiperaziniloC₁₋₆; hidroxialquilC₁₋₆piperazinilo; alquiloxipiperidiniloC₁₋₆; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o trihaloalquiloC₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxiC₁₋₆, ariloxi o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, trifluórometilo;

4

42

i) R⁶ es hidrógeno; halo; hidroxi; amino; nitro; trihaloalquiloC₁₋₆; trihaloalquiloxiC₁₋₆; alquiloC₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆; alquilcarboniloC₁₋₆; alquilocarboniloC₁₋₆; alquilsulfoniloC₁₋₆; hidroxialquiloC₁₋₆; ariloxi; di(alquilC₁₋₆)amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆ o trifluórmetil

j) la porción central



también puede estar puenteado, es decir formando una porción bicíclica, con un puente de etileno.

Un séptimo grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde se aplican una o más de las siguientes restricciones:

a) R⁷ y R⁸ son en forma individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquiloC₁₋₆, aminoalquiloC₁₋₆ o aminoarilo;

b) R² es hidrógeno, halo, hidroxil, amino, nitro, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, trifluormetilo, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo;

c) R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, arilalquiloC₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, aminoalquiloC₁₋₆, aminocarbonilalquiloC₁₋₆, hidroxycarbonilalquiloC₁₋₆, hidroxiaminocarbonilo, alquiloC₁₋₆, alquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆ o di(alquiloC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆;



5

d) es un radical seleccionado entre (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);

e) cada R⁵ y R⁶ es seleccionado independientemente entre hidrógeno; halo; hidroxi; amino; nitro; trihaloalquiloC₁₋₆; trihaloalquiloxiC₁₋₆; alquiloC₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆alquiloxiC₁₋₆; alquilcarboniloC₁₋₆; alquilsulfoniloC₁₋₆; cianoalquiloC₁₋₆; hidroxialquiloC₁₋₆; hidroxialquiloxiC₁₋₆; hidroxialquilaminoC₁₋₆; aminoalquiloxiC₁₋₆; di(alquilC₁₋₆)aminocarbonilo; di(hidroxialquilC₁₋₆)amino; di(alquilC₁₋₆)aminoalquiloxiC₁₋₆; di(alquilC₁₋₆)aminoalquilaminoC₁₋₆; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxi; arilalquenodiiloC₂₋₆; di(alquilC₁₋₆)amino; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilC₁₋₆)aminoalquilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆piperazinilalquiloC₁₋₆ o di(hidroxialquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆; furanilo; imidazolilo; alquiltriazoliloC₁₋₆; tetrazolilo; piperidinilalquiloxiC₁₋₆; morfolinilo; alquilmorfoliniloC₁₋₆; morfolinilalquiloxiC₁₋₆; morfolinilalquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloxiC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆sulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquiloxiC₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆; di(alquilC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆; hidroxialquilC₁₋₆piperazinilo; hidroxialquilC₁₋₆piperazinilalquiloC₁₋₆; alquiloxipiperidiniloC₁₋₆; alquiloxipiperidinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆; hidroxialquiloxiC₁₋₆alquilpiperaziniloC₁₋₆; hidroxialquiloxiC₁₋₆alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆; (hidroxialquilC₁₋₆)(alquilC₁₋₆)amino; (hidroxialquilC₁₋₆)(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆; pirrolidinilalquiloxiC₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o trihaloalquiloC₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxiC₁₋₆ o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, amino, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₄, trifluóormetilo, trifluóormetiloxi, hidroxialquiloxiC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₄alquiloxiC₁₋₄, aminoalquiloxiC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloxiC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)amino, piperidinilalquiloxiC₁₋₄,

pirrolidinilalquiloxiC₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄, hidroxialquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxialquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquilo xipiperidiniloC₁₋₄, alquilo xipiperidinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquilo xilC₁₋₄alquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxialquilo xilC₁₋₄alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, (hidroxialquilC₁₋₄)(alquilC₁₋₄)amino, (hidroxialquilC₁₋₄)(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquilo xilC₁₋₄, morfolinilalquilo xilC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquilo xilC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquilaminoC₁₋₄, di(hidroxialquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo xilC₁₋₄ o tiofenilalquilaminoC₁₋₄.

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

R⁷ y R⁸ son en forma individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxil, hidroxialquiloC₁₋₈, aminoalquiloC₁₋₈ o aminoarilo;

R² es hidrógeno, halo, hidroxil, amino, nitro, alquiloC₁₋₈, alquilo xilC₁₋₈, trifluórometilo, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo;

R⁴ es hidrógeno, hidroxil, amino, hidroxialquiloC₁₋₈, alquilo xilC₁₋₈, arilalquiloC₁₋₈, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, aminoalquiloC₁₋₈, aminocarbonilalquiloC₁₋₈, hidroxicarbonilalquiloC₁₋₈, hidroxiaminocarbonilo, alquilo xicarboniloC₁₋₈, alquilaminoC₁₋₈alquiloC₁₋₈ o di(alquilC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈;



es un radical seleccionado entre (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);

cada R⁵ y R⁶ es seleccionado independientemente entre hidrógeno; halo; hidroxi; amino; nitro; trihaloalquiloC₁₋₆; trihaloalquiloxiC₁₋₆; alquiloC₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆alquiloxiC₁₋₆; alquilcarboniloC₁₋₆; alquilsulfoniloC₁₋₆; cianoalquiloC₁₋₆; hidroxialquiloC₁₋₆; hidroxialquiloxiC₁₋₆; hidroxialquilaminoC₁₋₆; aminoalquiloxiC₁₋₆; di(alquilC₁₋₆)aminocarbonilo; di(hidroxialquilC₁₋₆)amino; di(alquilC₁₋₆)aminoalquiloxiC₁₋₆; di(alquilC₁₋₆)aminoalquilaminoC₁₋₆; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxi; arilalquenodiloC₂₋₆; di(alquilC₁₋₆)amino; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilC₁₋₆)aminoalquilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆piperazinilalquiloC₁₋₆ o di(hidroxialquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆; furanilo; imidazolilo; alquiltriazoliloC₁₋₆; tetrazolilo; piperidinilalquiloxiC₁₋₆; morfolinilo; alquilmorfoliniloC₁₋₆; morfolinilalquiloxiC₁₋₆; morfolinilalquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloxiC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆sulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquiloxiC₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆; di(alquilC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆; hidroxialquilC₁₋₆piperazinilo; hidroxialquilC₁₋₆piperazinilalquiloC₁₋₆; alquiloxi piperidiniloC₁₋₆; alquiloxi piperidinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆; hidroxialquiloxiC₁₋₆alquilpiperaziniloC₁₋₆; hidroxialquiloxiC₁₋₆alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆; (hidroxialquilC₁₋₆)(alquilC₁₋₆)amino; (hidroxialquilC₁₋₆)(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆; pirrolidinilalquiloxiC₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o trihaloalquiloC₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxiC₁₋₆ o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, amino, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₄, trifluórmétilo, trifluórmétiloxi, hidroxialquiloxiC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₄alquiloxiC₁₋₄, aminoalquiloxiC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloxiC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)amino, piperidinilalquiloxiC₁₋₄, pirrolidinilalquiloxiC₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄, hidroxialquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxialquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquiloxi piperidiniloC₁₋₄, alquiloxi piperidinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloxiC₁₋₄alquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxialquiloxiC₁₋₄alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, (hidroxialquilC₁₋₄)(alquilC₁₋₄)amino, (hidroxialquilC₁₋₄)(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄,

4)(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquilaminoC₁₋₄, di(hidroxialquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄ o tiofenilalquilaminoC₁₋₄.

Otro grupo de compuestos preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde

t es 0;

R¹ es -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)-alcanodiilC₁₋₈SR⁹, -NR¹⁰C(O)N(OH)R⁹, -NR¹⁰C(O)alcanodiilC₁₋₈SR⁹, -NR¹⁰C(O)C=N(OH)R⁹ u otro grupo quelante de Zn

en donde R⁷ y R⁸ son en forma individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquiloC₁₋₈ o aminoalquiloC₁₋₈;

R² es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitró, alquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈, trifluórometilo o di(alquilC₁₋₈)amino;

-L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodiiloC₁₋₈, amino o carbonilo;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈, arilalquiloC₁₋₈, aminocarbonilo, aminoalquiloC₁₋₈, alquilaminoC₁₋₈alquiloC₁₋₈ o di(alquilC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈;



es un radical seleccionado entre (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^5 es hidrógeno, halo; hidroxí; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-6} ; trihaloalquilo xiC_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo xiC_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo $xicarboniloC_{1-6}$; alquilsulfonilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; arilo xi ; di(alquil C_{1-6})amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquilo C_{1-6} ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C_{1-6} ; alquiltriazolilo C_{1-6} ; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquilmorfolinilo C_{1-6} ; piperazinilo; alquilpiperazinilo C_{1-6} ; hidroxialquil C_{1-6} piperazinilo; alquilo $xipiperidiniloC_{1-6}$; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} o trihaloalquilo C_{1-6} ; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo xiC_{1-6} , arilo xi o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , alquilo xiC_{1-6} o trifluórometilo;

R^6 es hidrógeno; halo; hidroxí; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-6} ; trihaloalquilo xiC_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo xiC_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo $xicarboniloC_{1-6}$; alquilsulfonilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; arilo xi ; di(alquil C_{1-6})amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-6} , alquilo xiC_{1-6} o trifluórometilo; o



la porción central también puede estar puenteado, es decir formando una porción bicíclica con un puente de etileno.

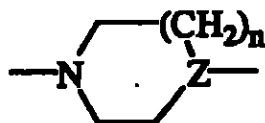
Un grupo adicional de compuestos preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde n es 1 ó 2; t es 0,1 ó 2; cada z es nitrógeno; R^{10} es hidrógeno; R^2 es hidrógeno, nitro, alquilo xiC_{1-6} , trifluórometilo, di(alquil C_{1-6})amino, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo; -L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodiilo C_{1-6} , carbonilo o aminocarbonilo; cada R^3 representa un átomo de hidrógeno; R^4 es hidrógeno,

hidroxialquiloC₁₋₈, aminocarbonilo, hidroxiaminocarbonilo o di(alquilC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈;

es un radical seleccionado entre (a-1), (a-7), (a-9), (a-10), (a-12), (a-14), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-30), (a-34), (a-49) o (a-50); cada s es



independientemente 0, 1, 2 ó 5; cada R⁵ y R⁶ es independientemente seleccionado entre hidrógeno, halo; nitro; trihaloalquiloC₁₋₈, trihaloalquiloC₁₋₈; alquiloC₁₋₈; alquiloC₁₋₈; alquilsulfoniloC₁₋₈; (aril)(alquilC₁₋₈)amino; arilsulfonilo; ariloxi; arilalquenodilloC₂₋₈; di(alquilC₁₋₈)amino; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilC₁₋₈)aminoalquilC₁₋₈(alquilC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈, di(alquilC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈, alquilC₁₋₈piperazinilalquiloC₁₋₈, hidroxialquilC₁₋₈piperazinilalquiloC₁₋₈, hidroxialquiloC₁₋₈alquilpiperazinilC₁₋₈alquiloC₁₋₈, di(alquilC₁₋₈)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈piperidinilC₁₋₈alquiloC₁₋₈, morfolinilalquiloC₁₋₈, hidroxialquilC₁₋₈(alquilC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈, o di(hidroxialquilC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈; furanilo; oxazolilo; pirrolilo; pirazolilo; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloC₁₋₈; quinolinilo; indolilo; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, amino, alquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈, hidroxialquiloC₁₋₄, trifluórometilo, trifluórometiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilC₁₋₄(alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilC₁₋₄(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, hidroxialquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, di(hidroxialquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, o la porción central

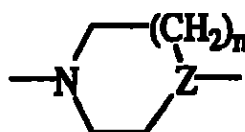


también puede estar puenteado, es decir, formando una porción bicíclica, con un puente de metileno.

Un grupo de compuestos más preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde n es 1 ó 2; t es 0 ó 2; cada Z es nitrógeno; R¹ es -C(O)NH(OH); R² es hidrógeno; -L- es un enlace directo; cada R³ representa un átomo de hidrógeno; R⁴ es hidrógeno;



es un radical seleccionado entre (a-1), (a-9), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-49) o (a-50); cada s es independientemente 0, 1, 2 ó 5; cada R⁵ y R⁶ es independientemente seleccionado entre hidrógeno, halo; trihaloalquiloC₁₋₈,



trihaloalquiloxiC₁₋₈; alquiloC₁₋₈; alquiloxiC₁₋₈; arilalquenodililoC₂₋₈; di(alquiloC₁₋₈)amino; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquiloC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈(alquiloC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈, di(alquiloC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈piperazinilalquiloC₁₋₈, hidroxialquiloC₁₋₈piperazinilalquiloC₁₋₈, hidroxialquiloxiC₁₋₈alquiloC₁₋₈piperazinilalquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈alquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈piperidinilalquiloC₁₋₈, morfolinilalquiloC₁₋₈, hidroxialquiloC₁₋₈(alquiloC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈, o di(hidroxialquiloC₁₋₈)aminoalquiloC₁₋₈; furanilo; oxazolilo; pirazolilo; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxiC₁₋₈; quinolinilo; indolilo; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, amino, alquiloC₁₋₈, alquiloxiC₁₋₈, hidroxialquiloC₁₋₄, trifluórometilo, trifluórometiloxi, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloxiC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄piperazinilalquiloC₁₋₄, hidroxialquiloxiC₁₋₄alquiloC₁₋₄piperazinilalquiloC₁₋₄, di(hidroxialquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloxiC₁₋₄, morfolinilalquiloxiC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄piperazinilalquiloC₁₋₄, o la porción central

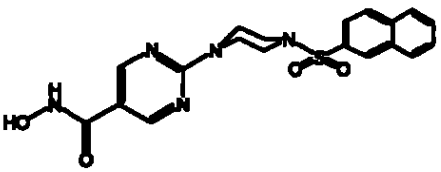
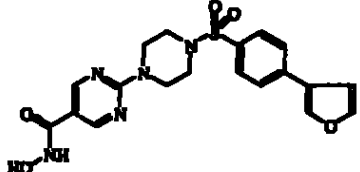
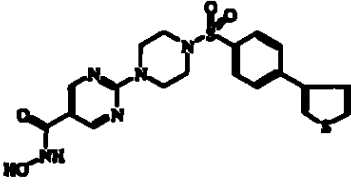
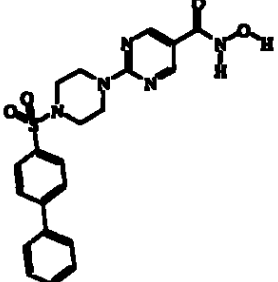
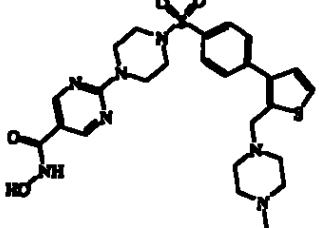
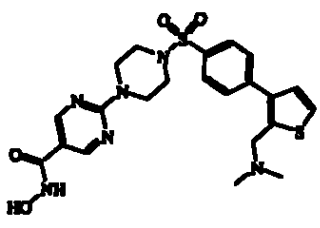
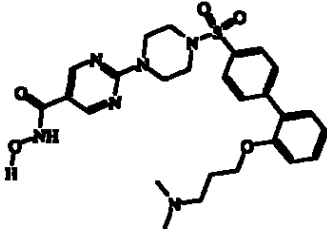
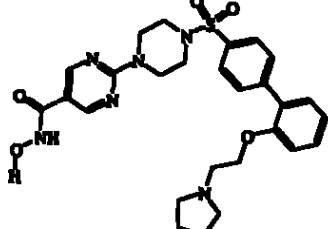
también puede estar puenteado, es decir, formando una porción bicíclica con un puente de metileno.

Un grupo de compuestos aun más preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde n es 1; t es 0; cada Z es nitrógeno; R¹ es -C(O)NH(OH); R² es hidrógeno; -L- es un enlace directo; cada R³ representa un átomo de hidrógeno; R⁴ es hidrógeno;



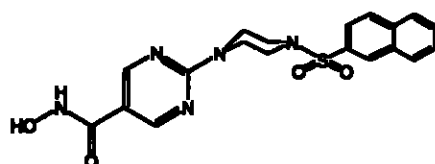
es un radical seleccionado entre (a-1) ó (a-20); cada s es independientemente 0 ó 1; cada R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente entre hidrógeno; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilC₁₋₃)aminoalquiloC₁₋₃ o alquilC₁₋₃piperazinilalquiloC₁₋₃; furanilo; fenilo; fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilC₁₋₄(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄ o alquimpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄.

Los compuestos más preferidos son los compuestos No. 6, No. 100, No. 104, No. 128, No. 144, No. 124, No. 154, No. 125, No. 157, No. 156, No. 159, No. 163, No. 164, No. 168, No. 169, No. 127, No. 171, No. 170, No. 172 y No. 173.

	
Co. No. 6	Co. No. 100
	
Co. No. 104	Co. No. 128
	
.065 H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 144	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 124
	
.06 H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 154	.02 H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 125

.05 H ₂ O .12 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 157	.03 H ₂ O .12 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 156
.03 H ₂ O .15 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 159	.06 H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 163
.07 H ₂ O .15 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 164	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 168
.1:1 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 169	.1:16 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 127
.1:03 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 171	.0:94 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 170
.1:18 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 172	.1:17 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 173

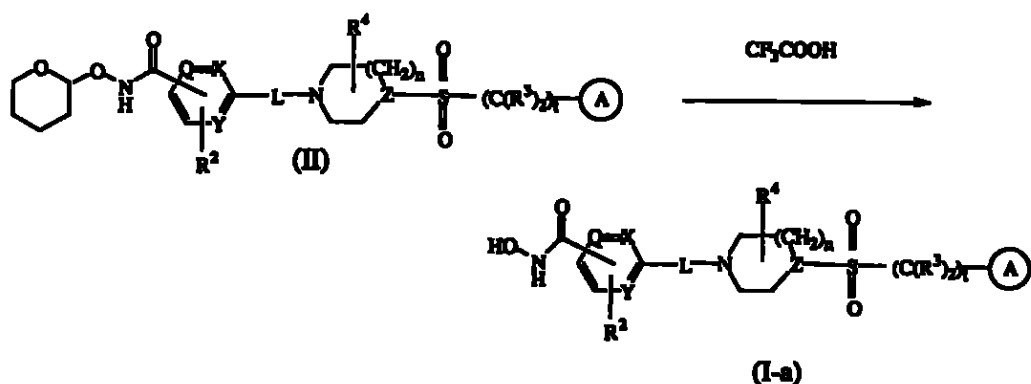
El compuesto más preferido es el compuesto No. 6.



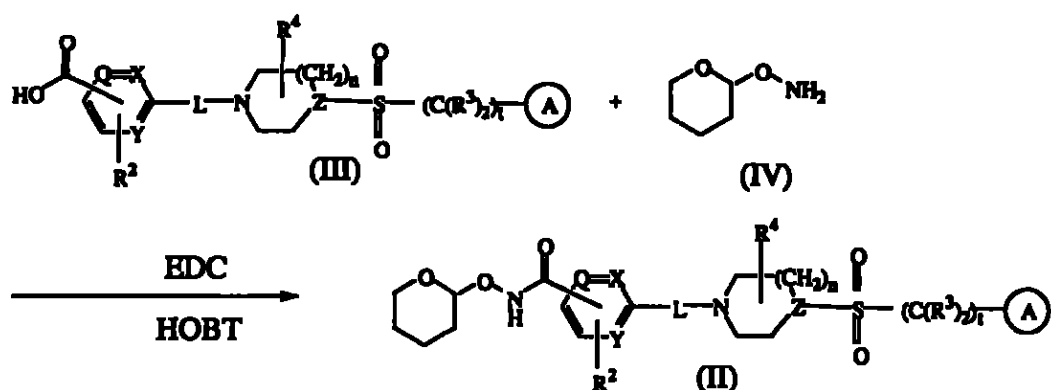
Compuesto 6

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos y sus formas estereoquímicamente isoméricas se pueden preparar en forma convencional. Se abarca como ejemplo un número de rutas de síntesis generales:

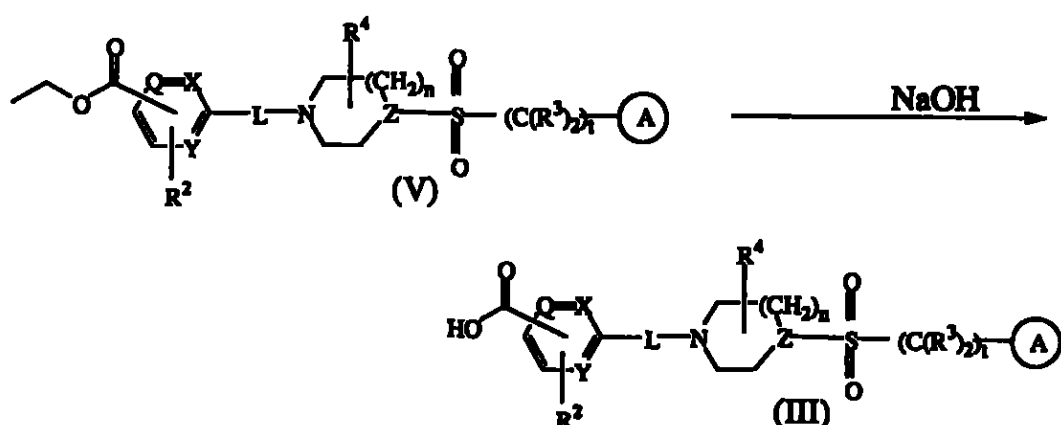
1a) Ácidos hidroxámicos de la fórmula (I) en donde R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$, estos compuestos se refieren como compuestos de la fórmula (I-a), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (II) con un ácido apropiado, como ser por ejemplo, ácido trifluoroacético. Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, como ser, por ejemplo, metanol.



1b) Los intermediarios de la fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (III) con un intermediario de la fórmula (IV) en presencia de reactivos apropiados como ser N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propandiamina, monoclóhidrato (EDC) y 1-hidróxi-1H-benzotriazol (HOBT). La reacción puede efectuarse en un disolvente adecuado tal como una mezcla de DCM y THF.

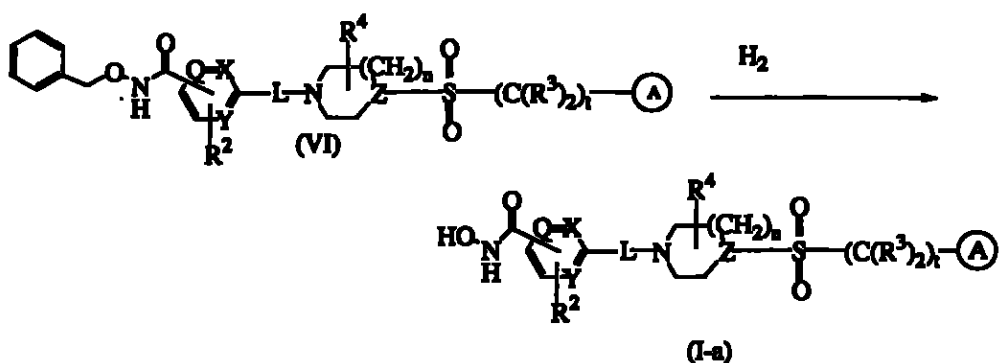


1c) Los intermediarios de la fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (V) con una base apropiada tal como NaOH en presencia de un disolvente adecuado tal como etanol.

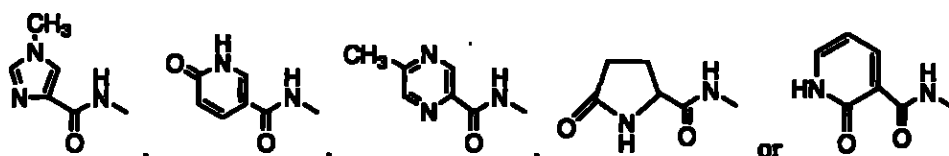


2) Los Ácidos hidroxámicos de la fórmula (I) en donde R^1 es $-C(O)NH(OH)$, estos compuestos se refieren como compuestos de la fórmula (I-a), se pueden preparar también mediante hidrogenación catalítica de un intermediario de la fórmula (VI) con hidrógeno en presencia de un catalizador, como ser, por ejemplo, paladio sobre carbón (10%). Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, como por ejemplo, dimetilformamida (DMF) o THF. Alternativamente, estos compuestos también se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (VI) con ciclohexadieno en presencia de un

catalizador, como, por ejemplo paladio sobre carbón (10%). Dicha reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, como por ejemplo, 1-propanol.

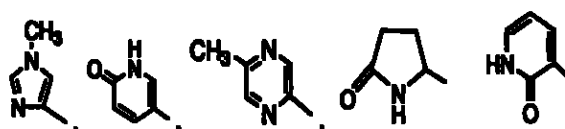


3) Los compuestos de la fórmula (I) en donde R¹ es



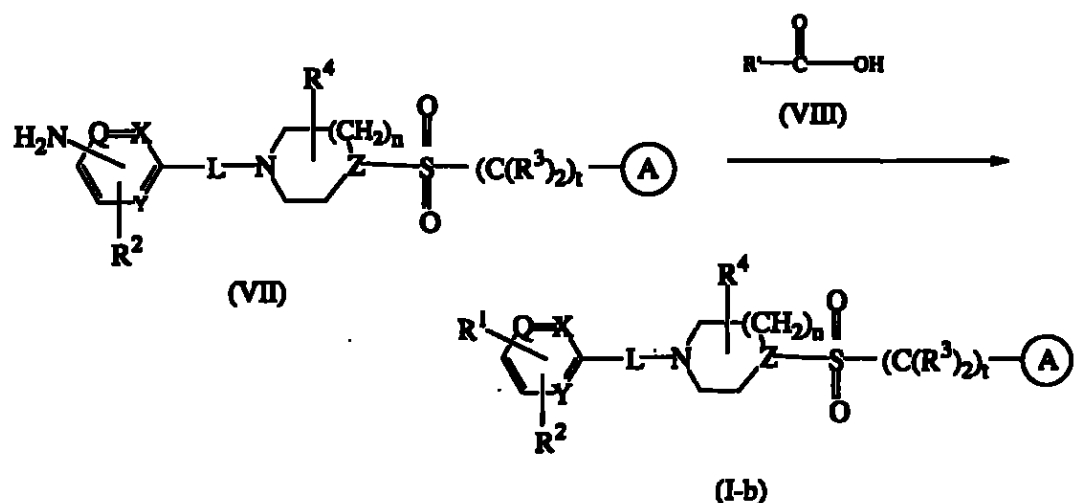
dichos compuestos se refieren como compuestos de la fórmula(I-b), se pueden preparar haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula(VII) con un intermediario de la fórmula(VIII)

en donde R' es



en presencia de N'-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propandiamina, monoclóhidrato (EDC) e hidroxibenzotriazol (HOBT). Dicha reacción se lleva a

cabo en un disolvente apropiado, como por ejemplo, una mezcla de diclorometano (DCM) y THF.



Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar convenientemente utilizando técnicas de síntesis en fase sólida. En general, la síntesis en fase sólida implica hacer reaccionar un intermediario en una síntesis con un soporte polimérico. Este intermediario soportado por un polímero, puede ser llevado luego, a una cantidad de pasos de síntesis. Después de cada paso, filtrado de la resina y lavándola varias veces con diversos disolventes se eliminan impurezas. En cada paso, la resina puede ser dividida para hacerla reaccionar con diversos intermediarios en el siguiente paso, permitiendo así la síntesis de una gran cantidad de compuestos. Después del último paso en el procedimiento, la resina es tratada con un reactivo o proceso para disociar la resina de la muestra. Una explicación más detallada de las técnicas utilizadas en química de fase sólida, aparece por ejemplo en "The Combinatorial Index" (B. Bunin, Academic Press) y Novabiochem's 1999 Catalogue & Peptide Synthesis Handbook (Novabiochem AG, Suiza) ambas incorporadas a la presente como referencia.

Los compuestos de la fórmula (I) y algunos de los intermediarios pueden tener por lo menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro

estereogénico puede estar presente en una configuración R o una configuración S.

Los compuestos de la fórmula (I) tal como se preparan en los procesos antes descritos son generalmente mezclas racémicas de enantiómeros, los cuales se pueden separar uno de otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de la fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas de sales diastereoméricas mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas son posteriormente separadas, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccional y los enantiómeros son liberados de allí mediante álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la fórmula (I) incluye la cromatografía de líquidos utilizando una fase fija quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas también pueden ser derivadas de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto sería sintetizado mediante métodos estereoespecíficos de preparación. 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 propiedades farmacológicas valiosas en el sentido que tienen un efecto inhibidor de histona-desacetilasa (HDAC).

Esta invención provee un método para inhibir el crecimiento anormal de células, incluidas células transformadas, administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. El crecimiento anormal de las células se refiere al crecimiento celular independiente de los mecanismos reguladores normales (por

ejemplo, pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye la inhibición del crecimiento tumoral tanto directamente, causando la detención del crecimiento, diferenciación terminal y/o apoptosis de células cancerígenas, como indirectamente, inhibiendo la neovascularización de tumores.

Esta invención también provee un método para inhibir el crecimiento tumoral administrando una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un humano) que necesite de dicho tratamiento. En particular, esta invención provee un método para inhibir el crecimiento de tumores mediante la administración de una cantidad efectiva de los compuestos de la presente invención. Ejemplos de tumores que pueden ser inhibidos, aunque sin limitarse a, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma e incluido cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático como ser, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorectales, como por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata incluida la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielogenosa aguda (AML)), cáncer folicular de tiroide, 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 mama (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 utilizado para otros propósitos terapéuticos, por ejemplo:

a) la sensibilización de tumores a radioterapia administrando el compuesto de acuerdo con la invención antes, durante o después de la irradiación del tumor para tratar el cáncer;

b) tratamiento de artropatías y condiciones osteopatológicas como ser artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, gota, poliartritis, artritis sorbiática, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico;

c) inhibición de la proliferación de células de la musculatura lisa incluidos trastornos proliferativos vasculares, aterosclerosis y restenosis;

d) tratamiento de condiciones inflamatorias y condiciones dérmicas, tal como, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, enfermedad de injerto versus huésped, conjuntivitis, asma, ARDS, enfermedad de Behcets, rechazo de trasplante, urticaria, dermatitis alérgica, alopecia areata, escleroderma, exantema, eczema, dermatomiositis, acné, diabetes, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, enfisema, fibrosis cística y bronquitis crónica;

e) tratamiento de endometriosis, fibroides uterinos, sangrado uterino disfuncional e hiperplasia endometrial;

f) tratamiento de la vascularización ocular incluida vasculopatía que afecta los vasos de retina y coroides;

g) tratamiento de una disfunción cardíaca;

h) inhibición las condiciones inmunosupresivas, tal como el tratamiento de infecciones por HIV;

i) tratamiento de disfunción renal;

j) Eliminación de trastornos endocrinos;

k) inhibición de la disfunción de gluconeogénesis;

l) tratamiento de una neuropatología por ejemplo el Mal de Parkinson o una neuropatología que da como resultado un trastorno cognositivo, por ejemplo, la

enfermedad de Alzheimer o enfermedades neuronales relacionadas con la poliglutamina;

m) inhibición de una patología neuromuscular, por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica;

n) tratamiento de la atrofia muscular espinal;

o) tratamiento de otras condiciones patológicas factibles de tratamiento potenciando El término de un gen;

p) aumento de la terapia genética.

Por lo tanto, la presente invención describe los compuestos de la fórmula (I) para utilizar como una medicina como así también el uso de estos compuestos de la fórmula (I) para la manufactura de un medicamento para tratar una o más de las condiciones antes mencionadas.

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 en el sentido de que pueden utilizarse para detectar o identificar una HDAC en una muestra biológica que comprende detectar o medir la formación de un complejo entre un compuesto rotulado y una HDAC.

Los métodos de detección o de identificación pueden utilizar compuestos que son rotulados con agentes de rotulación como ser radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas en general se toman detectables mediante la conjugación de un sustrato apropiado el cual, a su vez, cataliza una reacción detectable. Ejemplos de lo anterior incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, preferentemente peroxidasa de rábano picante. Las sustancias

luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, ecuorina y luciferasa.

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

En vista de sus propiedades farmacológicas útiles, los compuestos en cuestión pueden ser formulados en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad efectiva de un compuesto en particular, en forma de sal de adición de ácido o de base, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, el cual puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están convenientemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente, para la administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y demás en el caso de preparaciones líquidas orales tal como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tal como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas.

Debido a la facilidad para su administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprende en general agua estéril, por lo menos en gran parte, si bien pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a

la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las cuales el portador comprende solución salina, solución con glucosa o una mezcla de solución salina y con glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y demás. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende optativamente un agente de aumento de la penetración y/o agente humectante adecuado, combinado optativamente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no causan un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser administradas de diversas maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, como crema de aplicación sobre el lugar o como ungüento.

Resulta especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma unitaria de dosificación con el fin de facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones de la presente invención, se refiere a unidades adecuadas físicamente separadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son tabletas (incluidas tabletas ranuradas o recubiertas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, soluciones inyectables o suspensiones, cucharitas y cucharas y demás, y sus múltiplos segregados.

Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad efectiva a partir de los resultados de ensayo que se presenta más adelante. En

general, se contempla que una cantidad terapéuticamente efectiva sería de 0,005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular entre 0,005 mg/kg y 10 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 ser formuladas como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, conteniendo 0,5 a 500 mg y en particular 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por cada 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 utilizar como una medicina, más específicamente en el tratamiento del cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de las condiciones antes mencionadas, los compuestos de la invención pueden ser empleados ventajosamente en combinación con uno o más agentes medicinales, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos. Ejemplos de agentes contra el cáncer son:

- compuestos de coordinación de platino por ejemplo cisplatina, carboplatina u oxaliplatina;
- compuestos de taxano por ejemplo paclitaxel o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I tal como compuestos de camptotecina por ejemplo irinotecan o topotecan;
- inhibidores de topoisomerasa II tal como derivados de podofilotoxina antitumoral por ejemplo etoposida o teniposida;
- alcaloides de vincapervinca antitumorales por ejemplo vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales por ejemplo 5-fluorouracilo, gemcitabine o capecitabine;

- agentes alquilantes tal como mostaza de nitrógeno o nitrosourea por ejemplo ciclofosfamida, clorambucil, carmustina o lomustina;
- derivados de antraciclina antitumorales por ejemplo daunorubicina, doxorubicina, idarubicina o mitoxantrona;
- anticuerpos HER2 por ejemplo trastuzumab;
- antagonistas de los receptores de estrógeno o moduladores de los receptores de estrógeno selectivos por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno;
- inhibidores de aromatasa tal como exemestane, anastrozol, letrozol y vorozol;
- agentes diferenciadores como ser retinoides, agentes bloqueadores del metabolismo de la vitamina D o del ácido retinoico (RAMBA) por ejemplo accutane;
- inhibidores de la metiltransferasa de ADN por ejemplo azacitidina;
- inhibidores de quinasa por ejemplo flavoperidol, mesilato de imatinib o gefitinib;
- inhibidores de farnesiltransferasa; u
- otros inhibidores de HDAC.

El término "compuesto de coordinación de platino" se utiliza en la presente invención para denotar cualquier compuesto de coordinación de platino inhibidor del crecimiento de células tumorales que provee platino en la forma de un ion.

El término "compuestos de taxano" indica una clase de compuestos que tiene el sistema de anillos de taxano y relacionado con derivado de extractos de cierta especie de árboles de tejo (Taxus).

El término "inhibidores de topoisomerasa" se utiliza para indicar enzimas que pueden alterar la topología del ADN en las células eucarióticas. Son importantes para las principales y para la proliferación celular. Hay dos clases de

topoisomerasas en las células eucarióticas: básicamente el tipo I y tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica de aproximadamente 100.000 de peso molecular. La enzima se une al ADN e introduce una ruptura de única hebra provisoria, desenrolla la doble hélice (o le permite desenrollarse) y posteriormente resella la ruptura antes de la disociación de la hebra de ADN. La topoisomerasa II tiene un mecanismo de acción similar el cual incluye la inducción de las rupturas de la hebra del ADN o la formación de radicales libres.

El término "compuestos de camptotecina" se utiliza para indicar compuestos que están relacionados con o derivados del compuesto de camptotecina progenitor el cual es un alcaloide insoluble en agua derivado del árbol chino acuminata de Camptotecina y del árbol indio Nothapodytes foetida.

El término "compuestos de podofilotoxina" se utiliza para indicar compuestos que están relacionados con o derivados de la podofilotoxina progenitora, la cual se extrae de la planta mandrágora.

El término "alcaloides de vincapervinca antitumorales" se utiliza para indicar compuestos que están relacionados con o que son derivados de extractos de la planta vincapervinca (Vinca rosea).

El término "agentes alquilantes" abarca un grupo diverso de químicos que tienen la característica en común que tienen la capacidad de contribuir, bajo condiciones fisiológicas, grupos alquilo a las macromoléculas biológicamente vitales como ser ADN. Con la mayoría de los agentes más importantes como ser las mostazas de nitrógeno y las nitrosoureas, las porciones alquilantes activas son generadas in vivo después de reacciones de degradación complejas, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son aquellas que alteran los mecanismos fundamentales referentes a la proliferación celular en particular la síntesis de ADN y la división celular. La capacidad de los agentes alquilantes para interferir con la función del

ADN y la integridad en los tejidos rápidamente proliferantes provee la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.

El término "derivados de antraciclina antitumorales" comprende antibióticos obtenidos del hongo *Strept. peuticus var. caesius* y sus derivados, caracterizados por tener una estructura de anillo de tetraciclina con un azúcar inusual, daunosamina, adherido mediante una ligación glicosídica.

Se ha demostrado que la amplificación de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2) en carcinomas de mamas primarios se correlaciona con un pronóstico clínico pobre para ciertos pacientes. Trastuzumab es un anticuerpo kappa IgG1 monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante altamente purificado que se une con alta afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor HER2.

Muchos cánceres de mama tienen receptores de estrógeno y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por estrógeno. Las expresiones "antagonistas de los receptores de estrógeno" y "moduladores de los receptores de estrógeno selectivos" se utilizan para indicar inhibidores competitivos de estradiol que se unen al receptor de estrógeno (RE). Los moduladores de los receptores de estrógeno selectivos, cuando se unen al RE, induce un cambio en la forma tridimensional del receptor, inhibiendo su unión al elemento de respuesta al estrógeno (ERE) en el ADN.

En una mujer postmenopáusica, la fuente principal del estrógeno circulante es de la conversión de andrógenos adrenales y ováricos (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrone y estradiol) mediante la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La privación de estrógeno por la inhibición o inactivación de la aromatasa es un tratamiento efectivo y selectivo para algunos pacientes postmenopáusicos con cáncer de seno hormona-dependiente.

El término "agente antiestrógenos" se utiliza en la presente para incluir no solo los antagonistas de los receptores de estrógeno y los moduladores de los receptores de estrógeno selectivos sino además a los inhibidores de la aromatasa como se describió anteriormente.

El término "agentes diferenciadores" abarca compuestos que pueden inhibir, de diversas maneras, la proliferación celular e inducir la diferenciación. Se sabe que la vitamina D y los retinoides juegan un rol importante en la regulación del crecimiento y la diferenciación de una amplia variedad de tipos celulares normales y malignos. Los agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA's) aumentan los niveles de ácidos retinoicos endógenos inhibiendo el catabolismo mediado por el citocromo P450 de ácidos retinoicos.

Los cambios de la metilación del ADN están entre las anomalías más comunes en la neoplasia humana. La hipermetilación dentro de los promotores de los genes seleccionados es generalmente asociada con la inactivación de los genes incluidos. El término "inhibidores de la metiltransferasa de ADN" se utiliza para indicar compuestos que actúan a través de la inhibición farmacológica de la metiltransferasa de ADN y la reactivación de El término de genes supresores de tumores.

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

El término "inhibidores de farnesiltransferasa" se utiliza para indicar compuestos que fueron diseñados para evitar la farnesilación de Ras y de otras proteínas intracelulares. Han demostrado tener efecto sobre la proliferación celular maligna y la supervivencia.

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

- ácidos grasos de cadena corta por ejemplo butirato, 4-fenilbutirato o ácido valproico;

Ácidos hidroxámicos por ejemplo ácido hidroxámico de suberoilánilida (SAHA), hidroxamato de biarilo A-161906, aril-N-hidroxicarboxamidas bicíclicas, piroxamida, CG-1521, PXD-101, ácido hidroxámico de sulfonamida, LAQ-824, tricostatina A (TSA), oxamflatina, scriptaid, ácido bishidroxámico del ácido cinámico de m-carboxi, o análogo del ácido trapoxin-hidroxámico;

- tetrapéptidos cíclicos por ejemplo trapoxina, apicidina o depsipéptido;
- benzamidas por ejemplo MS-275 o CI-994, o
- depudecina.

Para el tratamiento del cáncer los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser administrados a un paciente según lo antes descrito, conjuntamente con irradiación. La irradiación significa radiación ionizante y en particular radiación gamma, especialmente la emitida por aceleradores lineales o por radionucleidos que son comúnmente utilizados hoy en día. La irradiación del tumor por radionucleidos 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 utilizar en la terapia médica por ejemplo para inhibir el crecimiento de células tumorales.

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

La presente invención también se refiere a un método para inhibir el crecimiento de células tumorales en un sujeto humano el cual comprende

administrar al sujeto una cantidad efectiva de una combinación de acuerdo con la invención.

Esta invención provee además un método para inhibir el crecimiento anormal de células, incluidas células transformadas, administrando una cantidad efectiva de una combinación de acuerdo con la invención.

El otro agente medicinal y el inhibidor de HDAC pueden ser administrados simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos compuestos serán administrados dentro de un período y en una cantidad y forma que sea suficiente para asegurar que se llegue a un efecto ventajoso o sinérgico. Se observará que el método preferido y de orden de administración y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependen del otro agente medicinal en particular y del inhibidor de HDAC que se están administrando, su ruta de administración, el tumor en particular que se está tratando y el huésped en particular que se está tratando. El método y el orden de administración óptima y las cantidades de dosificación y el régimen pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica utilizando métodos convencionales y en vista de la información expuesta en la presente.

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

El compuesto de taxano se administra ventajosamente en una dosis 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 dosis de

aproximadamente 175 a 250 mg/m² y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150 mg/m² por cada transcurso de tratamiento.

El compuesto de camptotecina es administrado ventajosamente en una dosis de 0,1 a 400 mg por cada metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 1 a 300 mg/m², particularmente para irinotecan en una dosis de aproximadamente 100 a 350 mg/m² y para topotecan en aproximadamente 1 a 2 mg/m² por cada transcurso de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 50 a 250 mg/m², particularmente para etopósido en una dosis de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para tenipósido en aproximadamente 50 a 250 mg/m² por cada transcurso de tratamiento.

El alcaloide de vincapervinca antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastina en una dosis de aproximadamente 3 a 12 mg/m², para vincristina en una dosis de aproximadamente 1 a 2 mg/m² y para vinorelbina en una dosis de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por cada transcurso de tratamiento.

El derivado de nucleósido antitumoral se administra ventajosamente en una dosis 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 dosis de 200 a 500 mg/m² para gemcitabina en una dosis de aproximadamente 800 a 1200 mg/m² y para capecitabina en aproximadamente 1000 a 2500 mg/m² por cada transcurso de tratamiento.

Los agentes alquilantes como ser mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran ventajosamente en una dosis 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 dosis de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 y para clorambucil en una dosis de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg, para carmustina en una dosis de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 y para lomustina en una dosis de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por cada transcurso de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra ventajosamente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 15 a 60 mg/m^2 , particularmente para doxorubicina en una dosis de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosis de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 y para idarubicina en una dosis de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por transcurso de tratamiento.

Trastuzumab se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, particularmente de 2 a 4 mg/m^2 por cada transcurso de tratamiento.

El agente antiestrógeno se administra ventajosamente en una dosis de aproximadamente 1 a 100 mg diarios dependiendo del agente en particular y de la condición que se está tratando. Tamoxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces por día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez por día, continuando la terapia durante un tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 1 mg una vez por día. Droloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 20-100 mg una vez por día. Raloxifeno se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 60 mg una vez por

día. Exemestane se administra ventajosamente por vía oral en una dosis de aproximadamente 25 mg una vez por día.

Estas dosis pueden ser administradas por ejemplo una vez, dos veces, o más por cada transcurso de tratamiento, el cual se puede repetir por ejemplo cada 7, 14, 21 ó 28 días.

En vista de 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 ser formulados en diversas formas farmacéuticas para propósitos de administración. Los componentes pueden ser formulados separadamente en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contiene ambos componentes.

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

La presente invención también se refiere 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 junto con uno o más portadores farmacéuticos.

La presente invención se refiere además al uso de una combinación de acuerdo con la invención en la manufactura 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 un segundo ingrediente activo un agente anticancerígeno, como una preparación combinada para utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de pacientes que sufren de cáncer.

Parte experimental

Se proporcionan los siguientes ejemplos con propósitos ilustrativos.

En adelante, "AMMC" significa 3-[2-(N,N-dietil-N-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metilcumarina, "BFC" significa benciloxi-trifluormetilcumarina, "BINAP" significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, "Boc" significa butoxicarbonilo terciario, "BuLi" significa n-butilitio, "BTEAC" significa cloruro de benciltrietilamonio, "BSA" significa seroalbúmina bovina, "DCM" significa diclorometano, "DIC" significa diisopropilcarbodiimida, "DIEA" significa diisopropiletilamina, "DIPE" significa diisopropiléter, "DMAP" significa dimetilaminopiridina, "DMF" significa dimetilformamida, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "EDC" significa N'-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propandiamina, monoclóhidrato, "EDTA" significa ácido etilendiamintetraacético, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Fmoc" significa fluorenilmetoxycarbonilo. "Hepes" significa ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin-etansulfónico, "HOAc" significa ácido acético, "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 salina tamponada con fosfato, "PyBop" significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio, "PyBrOP" significa hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, "TEA" significa trietilamina, "TFA" significa ácido trifluoracético, "TIS" significa triisopropilsilano, "THF" significa tetrahidrofurano, "THP" significa tetrahidropirano y "TMSOTf" significa triflato de trimetilsililo. ExtrelutTM es un producto de Merck KgaA, Darmstadt, Alemania, y es una columna corta que comprende tierra de diatomeas. FlashtubeTM es un producto de Trikonex y es un tubo de polietileno envasado con 8,0 g de sílice que contiene un indicador de la fluorescencia.

A. Preparación de los intermediarios

Ejemplo A1

a) Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de clorhidrato del éster etílico del ácido 4-(hexahidro- 1H-1,4-diazepin-1-il)-benzoico (1:2) (0,01 mol) y cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,011 mol) en DCM p.a. (150 ml). Se agregó NaHCO_3 (solución acuosa saturada, 50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Las capas se separaron. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se trituró bajo 2-propanol, se separó por filtración y se secó, resultando en 4,5 g (rendimiento cuantitativo) del éster etílico del ácido 4-[hexahidro-4-(2-naftalenilsulfonil)-1H-1,4-diazepin-1-il]- benzoico (interm. 1).

b) Se agitó y reflujo durante 24 horas una mezcla del interm. 1 (0,0091 mol) en HCl 35% (10 ml) y 1,4-dioxano (30 ml), luego se enfrió y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con dioxano y se secó. Una parte (0,9 g) del residuo (3,9 g, 96%) se recristalizó a partir de etanol con una pequeña cantidad de DMF, se separó por filtración y se secó, resultando en 0,43 g del ácido 4-[hexahidro-4-(2-naftalenilsulfonil)-1H-1,4-diazepin-1-il]- benzoico (interm. 2).

c) Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del interm. 2 (0,0067 mol), O-(fenilmetil)- hidroxilamina, clorhidrato (2 equiv., 0,0134 mol), 4-metilmorfolina (4 equiv., 0,027 mol) y DMAP (0,5 g) en DCM p.a. (200 ml). Se agregó DIC (2 equiv., 0,0134 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se trituró bajo etanol, se separó por filtración y se secó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Las fracciones deseadas fueron recogidas y el

disolvente fue evaporado. El residuo se trituró bajo DCM (30 ml), se separó por filtración y se secó, resultando en 1,9 g (55%) de 4-[hexahidro-4-(2-naftalenilsulfonil)-1H-1,4-diazepin-1-il]-N-(fenilmetoxi)- benzamida (interm. 3).

Ejemplo A2

a) Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 1-(1,1-dimetiletil)éster del ácido 4-(4-carboxifenil)-1-piperazincarboxílico (0,032 mol), clorhidrato de O-(fenilmetil)-hidroxilamina (0,064 mol), DMAP (0,03 mol) en DCM p.a. (250 ml) y TEA (14 ml). Se agregó DIC (0,064 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, luego se lavó con agua, HCl (0,5N) y agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones deseadas fueron recogidas y el disolvente fue evaporado, resultando en 13,7 g de 1,1-dimetiletiléster del ácido 4-[4-[[[(fenilmetoxi)amino]carbonil]fenil]-1-piperazincarboxílico (interm. 4).

b) Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una mezcla del interm. 4 (0,0137 mol) en TFA (57 ml) y DCM (300 ml). El disolvente se evaporó. El residuo se absorbió en agua/ DCM y alcalinizó con NH_4OH . La capa acuosa separada se saturó con NaCl y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 1,6 g (37,6%) de N-(fenilmetoxi)-4-(1-piperazinil)- benzamida (interm. 5).

c) Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del interm. 5 (0,011 mol) en DCM (150 ml) y TEA (1,75 ml). Se disolvió cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,013 mol) en DCM (10 ml) y se agregó por goteo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se lavó con agua. La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE. El precipitado se separó por filtración y

se secó, resultando en 3,6 g de 4-[4-(2-naftalenilsulfonil)-1-piperazinil]-N-(fenilmetoxi)- benzamida (interm. 6).

Ejemplo A3

Se hidrogenó una mezcla de 1-(2-naftalenilsulfonil)-4-(4-nitrofenil)-piperazina (7,5 mmol) en THF (150 ml) a 50°C con Pd/C 10% (1 g) como un catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,5 ml). Después de la recaptación de H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de 2-propanol. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con 2-propanol y se secó (55°C, vacío), resultando en 2,39 g (87%) de 1-(4-aminofenil)-4-(2-naftalenilsulfonil)- piperazina (interm. 7).

Ejemplo A4

a) Se agregó NaH 60% (0,0217 mol) en porciones a temperatura ambiente a una solución de 1-(2-naftalensulfonil)-piperazina (0,011 mol) en THF (50 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se enfrió hasta 0°C. Una solución del éster etílico del ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidincarboxílico (0,014 mol) en THF (30 ml) se agregó rápidamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se absorbió en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 3,92 g (84%) del éster etílico de ácido 2-[4-(2-naftalenilsulfonil)-1-piperazinil]- 5-pirimidincarboxílico (interm. 8), punto de fusión > 260°C.

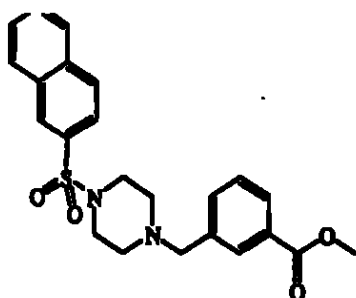
b) Se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas una mezcla del interm. 8 (0,0011 mol) e hidróxido de potasio (4,7 mmol) en etanol (5 ml), luego se enfrió, se vació en agua helada y se acidificó con HCl 6N. La mezcla se evaporó en parte y se enfrió. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, resultando en 0,47

g (100%) del ácido 2-[4-(2-naftalenilsulfonil)-1-piperazinil] -5-pirimidincarboxílico (interm. 9), punto de fusión > 260°C.

c) Se agregaron TEA (0,0011 mol), EDC (0,0011 mol), 1-hidroxibenzotriazol (1,1 mmol) y O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina (0,0011 mol) a temperatura ambiente a una solución del interm. 9 (8 mol) en DCM/THF (50/50) (20 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 24 horas, luego se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,56 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM 100 a DCM/MeOH 90/10; 5µm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,417 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH₄OH 92/8/1; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,293 g (69%) de 2-[4-(2-naftalenilsulfonil)-1-piperazinil]-N-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]- 5-pirimidincarboxamida (interm. 10), punto de fusión 198°C.

Ejemplo A5

a) Preparación de

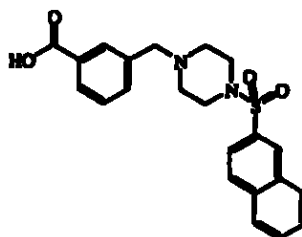


intermediario 11

Se agitó una mezcla de 1-(2-naftalenilsulfonil)-piperazina (1 equiv; 37 mmol), éster metílico del ácido 3-(bromometil)-benzoico (0,00037 mol) y poliestireno de morfolinometilo 2% DVB (0,2 g, Novabiochem 01-64-0171, 200-

400 de malla carga 3,2-3,8 mmol/g) en DMF, p.a. (5 ml) durante la noche (20 horas) a 100°C. La mezcla de reacción se filtró. La resina se lavó con DMF. El disolvente se evaporó a 80°C bajo una suave corriente de N₂. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: CH₂Cl₂/ EtOAc 1/1). Las fracciones de producto se recogieron, resultando en 0,044 g del interm. 11.

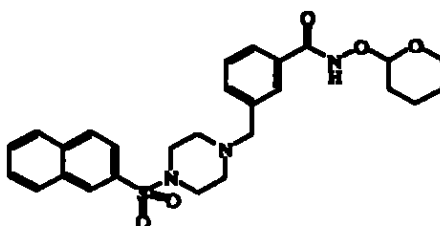
b) Preparación de



intermediario 12

Se agregó una mezcla del interm. 11 (1 mmol) en THF p.a (3 ml) y NaOH 1N (1 ml) se agitó durante la noche a 60°C. HCl 1N (1 ml). Se agregó DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de ExtrelutTM NT (proveedor: Merck). El filtrado (capa orgánica) se evaporó, resultando en 0,036 g del interm. 12.

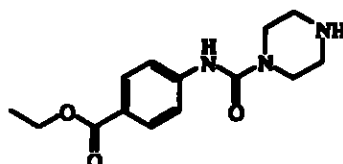
c) Preparación de



ma

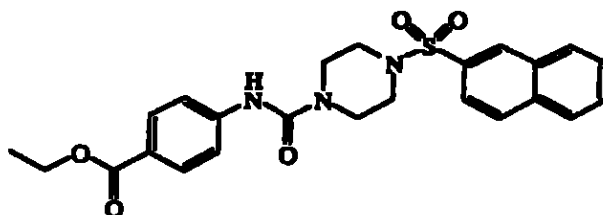
intermediario 13

Se disolvió el interm. 12 (0,088 mmol) en THF/DCM 50/50 (6 ml). Se agregó EDC (1,1 equiv), luego TEA (1,2 equiv), luego 1-hidroxi-1H-benzotriazol (1,1 equiv), luego O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina (1,3 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se agregó DCM (10 ml) y la mezcla se secó sobre ExtrelutTMNT (proveedor: Merck). La capa orgánica se separó, y el disolvente se evaporó a 50°C bajo una corriente de N₂. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna súbita en FlashtubeTM 2008 (proveedor Trikonex) (eluyente: EtOAc). Las fracciones de producto se recogieron (cortaron) y luego se eluyeron con DCM/ MeOH 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó a 50°C bajo una corriente de N₂, resultando en 0,025 g del interm. 13.

Ejemplo A6a) Preparación de

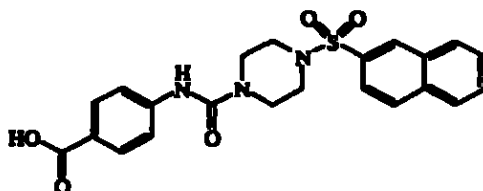
intermediario 14

Se hidrogenó una mezcla de éster etílico del ácido 4-[[[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]carbonil]amino]- benzoico (9,6 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente con Pd/C 10% (1 g) como un catalizador. Después de la absorción de H₂ (1 equiv), el catalizador se separó por filtración sobre dicalita y el filtrado se evaporó, resultando en 3 g del interm. 14.

b) Preparación de

intermediario 15

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del interm. 14 (9,6 mmol) y TEA (0,012 mol) en DCM (100 ml). Se agregó cloruro de 2-naftalensulfonilo (9,6 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y luego se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de DIPE/ CH_3CN , se separó por filtración y se secó, resultando en 3,02 g (67,4%) del interm. 15, punto de fusión 182 °C.

c) Preparación de

intermediario 16

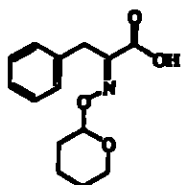
Se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente una mezcla del interm. 15 (2 mmol) en NaOH 1N (30 ml), THF (80 ml) y MeOH (20 ml). La mezcla se

Chemical structure of compound 10: O=C1CCOCC1C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)Nc3ccccc3S(=O)(=O)c4c5ccccc45

Nc1ccc(cc1)N2CCN(C2)C(=O)c3ccc4ccccc4c3

intermediario 18

Se hidrogenó una mezcla de 1-(2-naftalenilsulfonil)-4-(4-nitrofenil)-piperazina (7,5 mmol) en THF (150 ml) a 50°C con Pd/C 10% (1 g) como un catalizador en presencia de solución de tiofeno (0,5 ml). Después de la absorción de H₂ (3 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de 2-propanol. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con 2-propanol y se secó (55°C, vacío), resultando en 2,39 g (87%) del intern. 18.

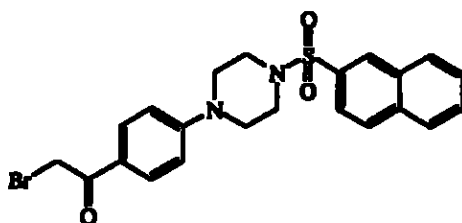
b) Preparación de

intermediario 19

Se agregó O-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-hidroxilamina (8,5 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla de ácido α -oxo-bencenpropanoico (7,8 mmol) en piridina (12 ml) y etanol (23 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH₄OH 85/15/1 70/30/3; 15-40 μ m). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 1,7 g (83%) del intern. 19.

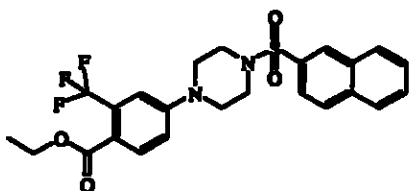
intermediario 21

Se agitó una mezcla de 1-(2-naftalensulfonil)-piperazina (7,2 mmol), 1-(4-fluorfenil)-etanona (11 mmol) y Na_2CO_3 (11 mmol) en dimetilacetamida (5 ml) a 140°C durante 24 horas. Se agregó 1-(4-fluorfenil)-etanona (4 mmol). La mezcla se agitó a 140°C durante 48 horas, luego se enfrió, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (3,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 65/35; 15-35um). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,95 g, 34%) se cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,8 g del interm. 21, punto de fusión 218°C .

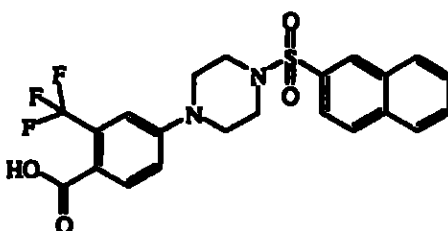
b) Preparación de

intermediario 22

Se agregó una solución del interm. 21 (2,2 mmol) en triclorometano (15 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de CuBr_2 (3,7 mmol) en EtOAc (25 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 12 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el disolvente se evaporó, resultando en 1g (96%) del interm. 22.

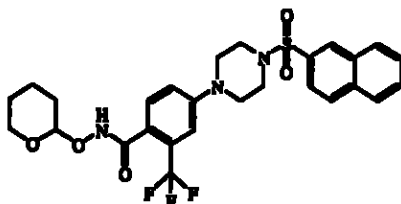
Ejemplo A9**a) Preparación de****intermediario 23**

Se agitó una mezcla de 1-(2-naftalenilsulfonil)- piperazina (3,6 mmol), éster etílico del ácido 4-fluor-2-(trifluormetil)-benzoico (7,2 mmol) y Na_2CO_3 (7,2 mmol) en dimetilacetamida (10 ml) se agitó a 140°C durante 20 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,93 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 75/35; 15–40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (1,8 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 1,265 g del intermediario 23 (71%), punto de fusión 122°C .

b) Preparación de

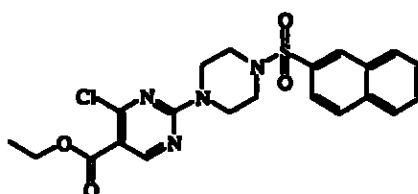
intermediario 24

Se agitó una mezcla del interm. 23 (3,4 mmol) y KOH (0,017 mol) en etanol (15 ml) y se sometió a reflujo durante 24 horas, se vació en agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se filtró, se lavó con agua/ éter dietílico y se secó, resultando en 1,255 g (80%) del interm. 24, punto de fusión 194°C.

c) Preparación de

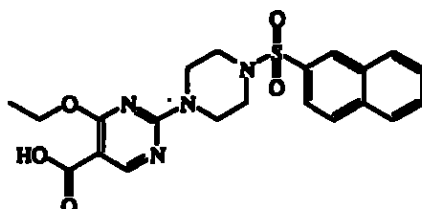
intermediario 25

Se agregaron TEA (1,4 mmol), EDC (1,4 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,4 mmol) luego O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina (1,4 mmol) a 12°C a una solución de (interm. 24) (1 mmol) en DCM/THF 50/50 (20 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de DCM/ éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,48 g (79%) del interm. 25, punto de fusión 192°C.

Ejemplo A10a) Preparación de

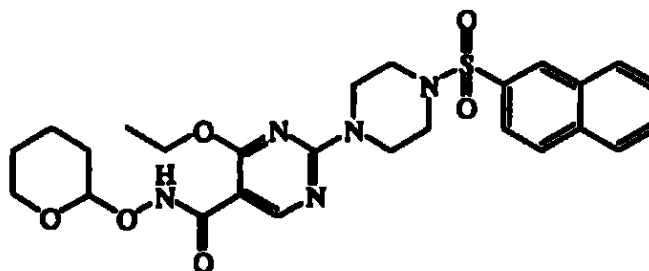
intermediario 26

Se agregó NaH 60% (15 mmol) en porciones a temperatura ambiente a una mezcla de 1-(2-naftalenilsulfonyl)- piperazina (7,5 mmol) en THF (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos bajo flujo de N₂. Una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfonyl)- 5-pirimidincarboxílico (9,8 mmol) en THF (35 ml) se agregó por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (4,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 80/20 a 20/80; 15-40um). Se recogieron tres fracciones y el disolvente se evaporó. Una de estas fracciones se utilizó en el siguiente paso, resultando en 0,48 g (14%) del interm. 26, punto de fusión 123°C.

b) Preparación de

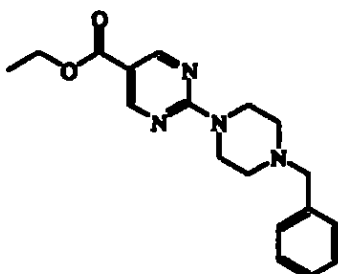
intermediario 27

Se agitó una mezcla del interm. 26 (0,8 mmol) y KOH (4,2 mmol) en etanol (10 ml) y se sometió a reflujo durante 24 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en agua helada y se acidificó con HCl 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua/ éter dietílico y se secó, resultando en 0,33 g (93%) del interm. 27, punto de fusión 244°C.

c) Preparación de

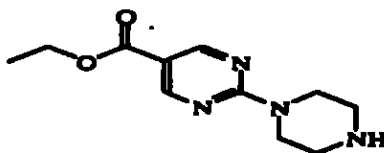
intermediario 28

Se agregaron TEA (0,8 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,8 mmol), EDC (0,8 mmol), luego O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina (0,8 mmol) a temperatura ambiente a una solución de (interm. 27) (0,6 mmol) en DCM/THF (10 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,47 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH₄OH 98/2/0,1; 15-40um). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,18 g (53%) del interm. 28, punto de fusión 80°C.

Ejemplo A11a) Preparación de

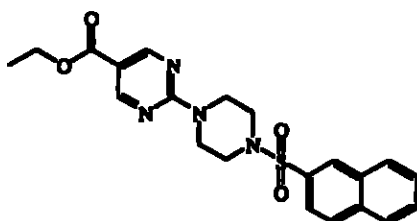
intermediario 29

Se disolvió 1-(fenilmetil)- piperazina (0,125 mol) en acetonitrilo (200 ml). Se agregó K_2CO_3 (0,34 mol). Una solución de éster etílico del ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidincarboxílico (0,161 mol) en acetonitrilo (200 ml) fue agregada por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se diluyó con DCM (1000 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se secó bajo vacío a $50^\circ C$, resultando en 33,6 g (82,5%) del interm. 29.

b) Preparación de

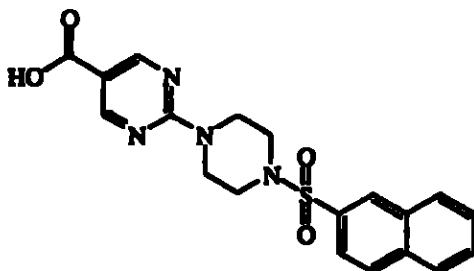
intermediario 30

Se hidrogenó una mezcla del interm. 29 (0,03 mol) en etanol (250 ml) a $50^\circ C$ con Pd/C 10% (2 g) como un catalizador. Después de la absorción de H_2 (1 equiv), el catalizador se separó por filtración sobre dicálita y el filtrado se evaporó en evaporador rotativo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/(MeOH/ NH_3) 90/10). Las fracciones de producto fueron recogidas y el disolvente evaporado, resultando en 6,8 g (>96%) del interm. 30.

c) Preparación de

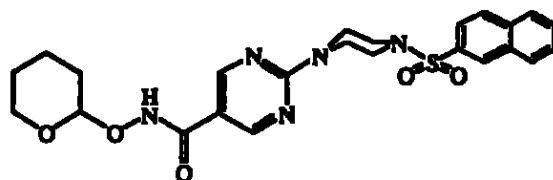
intermediario 31

Se agregó TEA (0,038 mol) a una solución del interm. 30 (0,029 mol) en DCM (150 ml). Se agregó cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,032 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de CH_3CN , se separó por filtración y se secó al vacío, resultando en 7,4 g (>60%) del interm. 31, punto de fusión $>260^\circ\text{C}$.

d) Preparación de

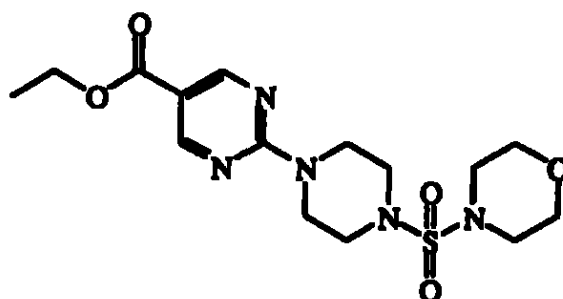
intermediario 32

Se agitó una mezcla del interm. 31 (0,017 mol) en THF (250 ml), NaOH 1N (250 ml) y MeOH (50 ml) durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregó HCl 1N (250 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se secó (vacío, 60°C , durante la noche), resultando en 6,0 g (89%) del interm. 32, punto de fusión $>260^\circ\text{C}$.

e) Preparación de

intermediario 33

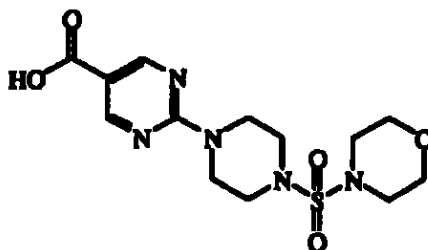
Se agitó el interm. 32 (0,015 mol) en DCM/THF 50/50 (650 ml). Se agregó EDC (0,018 mol). Se agregó TEA (0,020 mol). Se agregó 1-hidroxil-1H-benzotriazol (0,018 mol), seguido por O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,018 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, y luego se lavó dos veces con agua y se agregó DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en CH_3CN en ebullición, luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con CH_3CN , y se secó (vacío; 50°C), resultando en 6,1 g (82%) del intermediario 33, punto de fusión 198°C .

Ejemplo A12a) Preparación de

intermediario 34

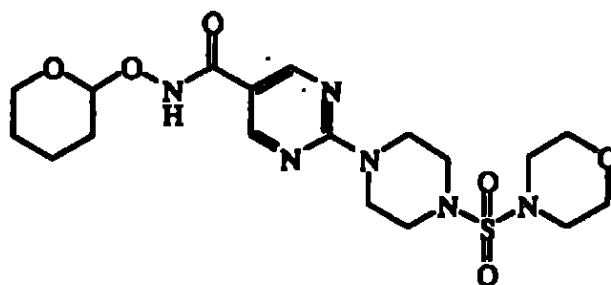
Se agregó NaH (6,5 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 4-(1-piperazinilsulfonil)-morfolina (3,2 mmol) en THF (15 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó una solución de éster etílico del ácido 2-(metilsulfonil)- 5-pirimidincarboxílico (4,2 mmol) en THF (9 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, se vació en agua helada. El precipitado se filtró y se secó. El residuo (0,665 g) se absorbió en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. El filtrado se evaporó y se combinó con el precipitado, resultando en 0,408 g del interm. 34.

b) Preparación de



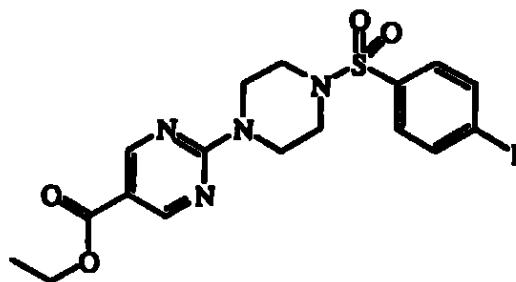
intermediario 35

Se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas una mezcla del interm. 34 (1 mmol) y LiOH H₂O (3,1 mmol) en THF (6 ml) y agua (6 ml), luego se enfrió. El disolvente se evaporó. La mezcla se acidificó con HCl 3N. Se agregó EtOAc. La mezcla se filtró sobre celita. La capa orgánica se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, resultando en 0,139 g del interm. 35.

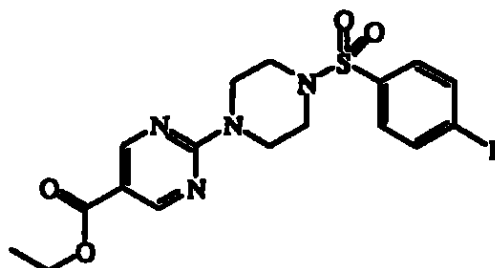
c) Preparación de

intermediario 36

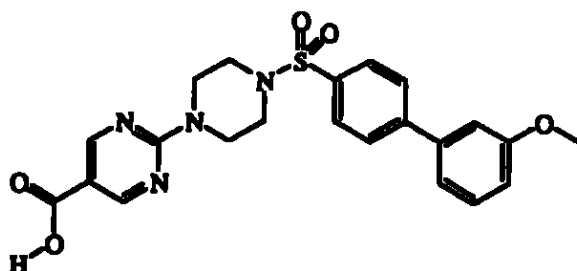
Se agregaron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,5 mmol) y EDC (0,5 mmol) a 10°C a una solución del interm. 35 (0,3 mmol) y TEA (0,5 mmol) en THF/DCM (6 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron hielo y agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,259 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/iPrOH/NH₄OH 98/2/0,2; 10 µm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,024 g del interm 36.

Ejemplo A13**a) Preparación de****intermediario 37**

Se agitó el interm. 30 (114 mmol) en 800 ml de DCM, se agregó TEA (180 mmol), se agregó cloruro de 4-yodo-bencensulfonilo (149 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron DCM (1000 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se extrajo, se separó y se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto (crudo) se suspendió en acetonitrilo en ebullición, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se filtró. El producto se secó al vacío a 50°C, produciendo 51,4 g (89,5%) del interm. 37.

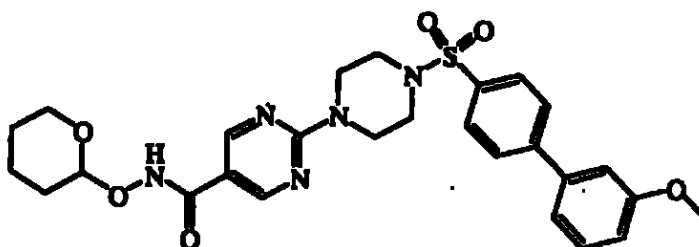
b) Preparación de**intermediario 38**

Se agregó a una solución de ácido (3-metoxifenil)-borónico (0,149 mmol) en DMF (1 ml) una solución del interm. 37 (0,1 mmol) y carbonato de cesio (0,15 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ durante 2 min. Se agregaron acetato de paladio (II) (0,02 mmol) y 1,3-bis (difenilfosfino) propano (0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4h y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. El disolvente se evaporó bajo vacío a 80°C. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y MeOH (2 ml) y luego se lavó con 3 ml de Na₂CO₃ al 10% en agua. La mezcla de reacción se secó sobre Extrelut™ NT (proveedor: Merck) y se concentró a 50°C con soplido de N₂. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó y se secó a 50°C bajo soplido de N₂, resultando en el interm. 38.

c) Preparación de

intermediario 39

Se disolvió el interm. 38 (0,0352 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (1 ml). Se agregó NaOH (1,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una mezcla de HCl (1,5 ml) y 10 a 20 ml de THF. La mezcla de reacción se secó ExtrelutTM NT (proveedor: Merck). El disolvente se evaporó (60°C, soplido de N₂). Se agregó tolueno. El disolvente se evaporó bajo vacío a 70°C. Se agregó tolueno nuevamente. El disolvente se evaporó a 80°C bajo vacío, resultando en 16 mg (100%) del interm. 39.

d) Preparación de

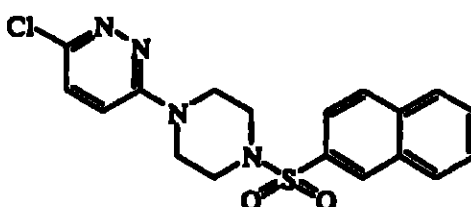
intermediario 40

Se agregó a (interm. 39) (0,1 mmol) una solución de 1-hidroxibenzotriazol (0,1 mmol), EDC (0,1 mmol) y TEA (0,12 mmol) en DCM (3 ml) y THF (4 ml). La

mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se agregó O-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-hidroxilamina (0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron agua (3 ml) y DCM (10 ml). La mezcla de reacción se secó. La mezcla de reacción se concentró bajo N₂ a 60°C. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se agitó suavemente durante 4 horas con 150 mg de metilisocianato- poliestireno 2% DVB 200-400 de malla carga 1,4-1,8 mmol/g (Proveedor: Novabiochem 01-64-0169) para depurar el exceso de O-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)- hidroxilamina. La mezcla se filtró, la resina se lavó dos veces con DCM (2 ml). La mezcla se concentró a 40°C bajo N₂ y luego se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente 50% EtOAc/DCM). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en el interm. 40.

Ejemplo A14

Preparación de



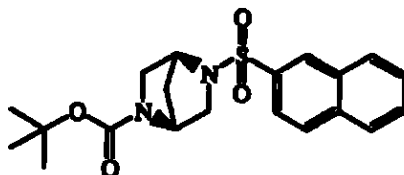
intermediario 41

Se agitó a 110°C durante 4 horas una mezcla de 3,6-dicloro-piridazina (0,0034 mol) y 1-(2-naftalenilsulfonil)-piperazina (0,0034 mol) en DMF (2 ml), luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vació en EtOAc/ H₂O. La mezcla se separó por filtración. El filtrado se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,85 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-45 µm) (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 90/10). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó (0,56 g, 42%). Esta fracción se cristalizó a partir de éter

dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,178 g (14%) del intermediario 41, punto de fusión 213°C.

Ejemplo A15

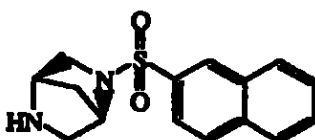
a) Preparación de



intermediario 42

Se agregó por goteo a 0°C, una solución del cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,0066 mol) en DCM (15 ml) a una mezcla de 1,1-dimetiletiléster del ácido 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxílico, (1S,4S) (0,0051 mol) y TEA (0,0098 mol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con carbonato de potasio 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 2,05 g (85%) del intermediario 42 (S,S), punto de fusión 129°C.

b) Preparación de

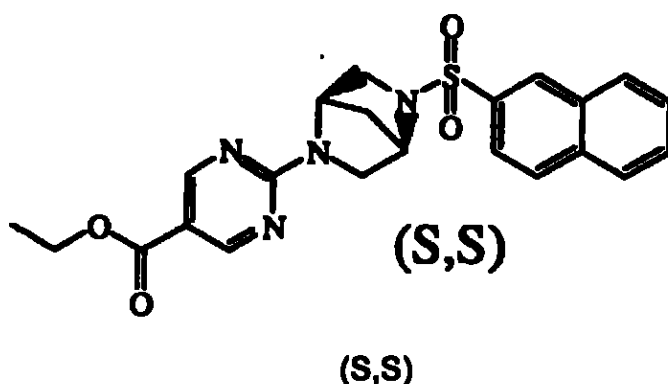


(S,S)

intermediario 43

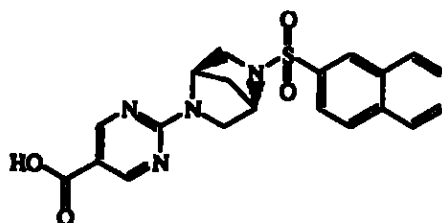
Se agitó a 80°C durante 12 horas una mezcla del intermediario 42 (S,S) (0,0049 mol) en HCl 6N (20 ml) y THF (5 ml), luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en agua helada, se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,4 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,5 g (36%) del intermediario 43 (S,S), punto de fusión 159°C.

c) Preparación de



intermediario 44

Se agregó hidruro de sodio 60% (0,0051 mol) a 0°C a una mezcla del intermediario 43 (S,S) (0,0034 mol) en THF (20 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora. Una solución del éster etílico del ácido 2-(metilsulfonyl)-5-pirimidincarboxílico (0,0045 mol) en THF (10 ml) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vació en agua helada. Se agregó EtOAc. La mezcla se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, resultando en 0,4 g del intermediario 44 (S,S), punto de fusión 212°C. El filtrado se extrajo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,7 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-35 μ m) (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 60/40). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó resultando en 1 g (66%) del intermediario 44 (S,S)

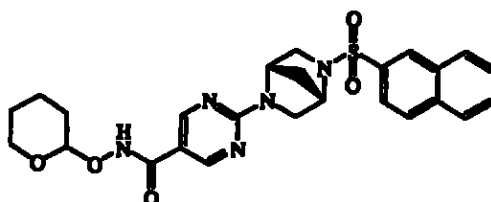
d) Preparación de

(S,S)

sal de sodio

intermediario 45

Se agitó y se sometió a reflujo durante 12 horas una mezcla del intermediario 44 (S,S) (0,0021 mol) e hidróxido de sodio (0,0042 mol) en EtOH (40 ml), luego se enfrió. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, resultando en 0,56 g (62%) del intermediario 45 Na (S,S).

e) Preparación de

(S,S)

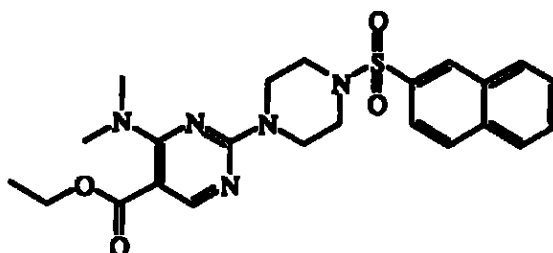
intermediario 46

Se agregaron EDC (0,0017 mol) y DCM (20 ml) a temperatura ambiente a una mezcla del intermediario 45 (0,0013 mol), O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-

hidroxilamina (0,0017 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,0017 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vació en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,8 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 90,5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,43 g, 66%) se cristalizó a partir de éter dietílico/ DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,36 g del intermediario 46 (S,S), punto de fusión 176°C .

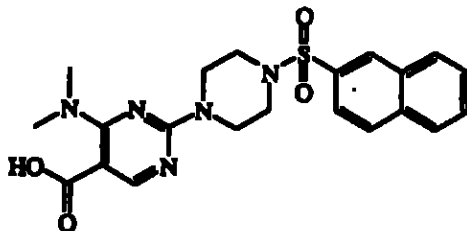
Ejemplo A16

a) Preparación de

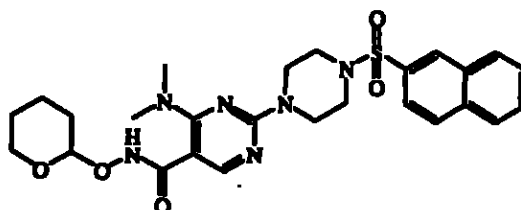


intermediario 47

Se agitó a 80°C durante 24 horas una mezcla del intermediario 26 (0,001 mol), N-metil- metanamina, clorhidrato (0,0015 mol) y carbonato de potasio (0,003 mol) en acetonitrilo (10 ml), luego se enfrió, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,45 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,254 g (53%) del intermediario 47, punto de fusión 117°C .

b) Preparación de**intermediario 48**

Se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas una mezcla del intermediario 47 (0,0008 mol) e hidróxido de sodio (0,0019 mol) en EtOH (10 ml), luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en agua helada, se acidificó con HCl 3N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó, resultando en 0,25g (67%) del intermediario 48. Este producto se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción.

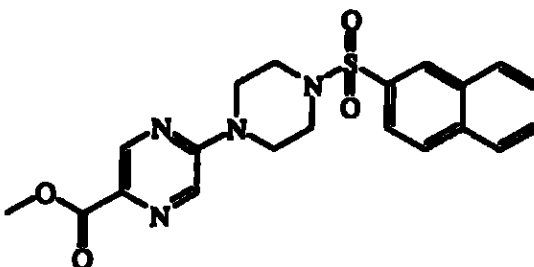
c) Preparación de**intermediario 49**

Se agregaron 1-hidroxibenzotriazol (0,0007 mol) y EDC (0,0007 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 48 (0,0005 mol) y TEA (0,0007 mol) en THF/DCM (6 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0007 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vació en agua helada. La mezcla se

extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,48 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,127 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,12 g (40%) del intermediario 49, punto de fusión 118°C .

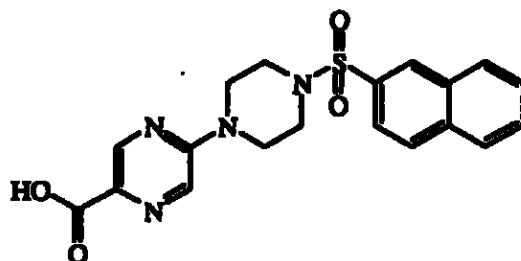
Ejemplo A17

a) Preparación de



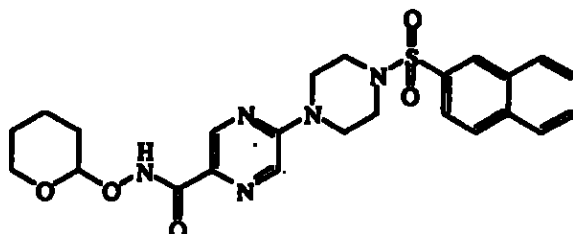
intermediario 50

Se agregó hidruro de sodio (0,0181 mol) a temperatura ambiente a una solución de 1-(2-naftalenilsulfonyl)- piperazina (0,009 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se enfrió hasta 0°C . Se agregó una solución de éster metílico del ácido 5-cloro-pirazincarboxílico (0,0136 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 90°C durante la noche, luego se enfrió y se vació en agua helada. El precipitado se filtró, se lavó con agua, luego con éter dietílico y se secó, resultando en 3,3 g (89%) del intermediario 50, punto de fusión 216°C .

b) Preparación de

intermediario 51

Se agitó y se sometió a reflujo durante la noche una mezcla del intermediario 50 (0,0079 mol) e hidróxido de potasio (0,039 mol) en MeOH (50 ml), luego se enfrió, se vació en agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, resultando en 2,88 g (92%) del intermediario 51, punto de fusión 273°C.

c) Preparación de

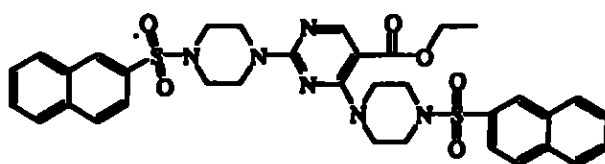
intermediario 52

Se agregaron EDC (0,0092 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,0092 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 51 (0,007) y TEA (0,0092 mol) en THF/DCM (96 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina (0,0092 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se vació en agua helada y se extrajo con

DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (4,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15–40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0,1). Se recogieron dos fracciones y el disolvente se evaporó, resultando en 2 g de F1 y 1,2 g de F2. F1 se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 1,84 g del intermediario 52, punto de fusión 201°C . F2 se cristalizó a partir de éter dietílico/ DCM/ MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 1,2 g (24%) del intermediario 52. Rendimiento total 2,576 g (77%) del intermediario 52.

Ejemplo A18

a) Preparación de

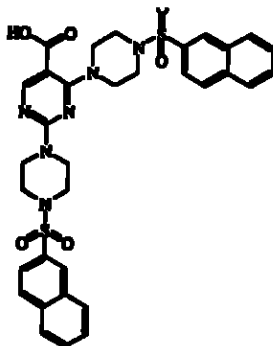


intermediario 53

Se agregó hidruro de sodio 60% (0,0052 mol) a temperatura ambiente a una solución de 1-(2-naftalenilsulfonil)- piperazina (0,0026 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se enfrió hasta 0°C . Se agregó rápidamente una solución de éster etílico del ácido 4-cloro-2-(metilsulfonil)- 5-pirimidincarboxílico (0,0008 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,86 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,29 g) se absorbió en éter

dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,264 g (43%) del intermediario 53, punto de fusión 124°C.

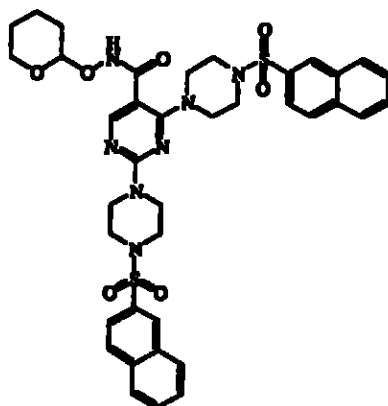
b) Preparación de



intermediario 54

Se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas una mezcla del intermediario 53 (0,0003 mol) e hidróxido de potasio (0,0012 mol) en EtOH (8 ml), luego se enfrió. El disolvente se evaporó. El residuo se absorbió en agua helada, se acidificó con HCl 3N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, resultando en (0,14 g) del intermediario 54. Esta fracción se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción.

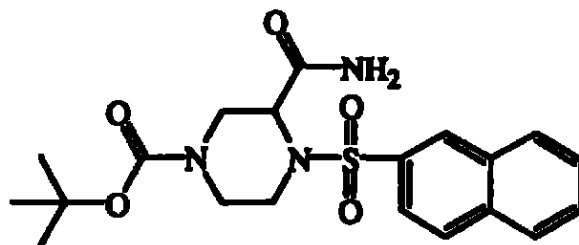
127

c) Preparación de

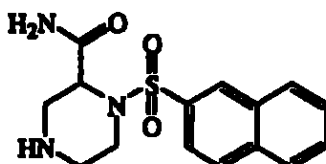
intermediario 55

Se agregaron 1-hidroxibenzotriazol (0,0002 mol) y EDC (0,0002 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 54 (0,0002 mol) y TEA (0,0002 mol) en THF/DCM (6 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0002 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,16 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μ m) (eluyente: DCM 100 luego DCM/MeOH 99/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,023 g del intermediario 55.

127

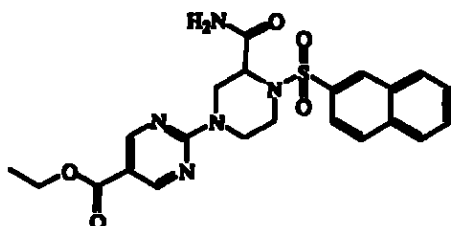
Ejemplo A19**a) Preparación de****intermediario 56**

Se agregó por goteo una solución del cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,0022 mol) en DCM (5 ml) a 0°C a una mezcla de 1,1-dimetiletiléster del ácido 3-(aminocarbonil)-1-piperazincarboxílico (0,0022 mol) y TEA (0,0044 mol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,9 g) se cristalizó a partir de DCM/alcohol metílico/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,7 g (76%) del intermediario 56, punto de fusión 200°C.

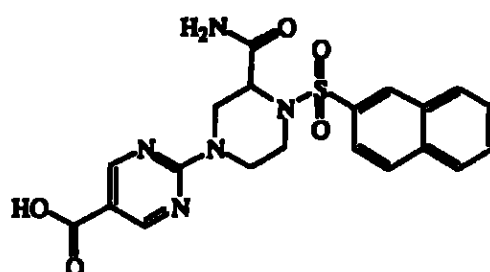
b) Preparación de**intermediario 57**

Se agregó ácido trifluoracético (2 ml) a una solución del intermediario 56 (0,0015 mol) en DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 7h. La

c) Preparación de

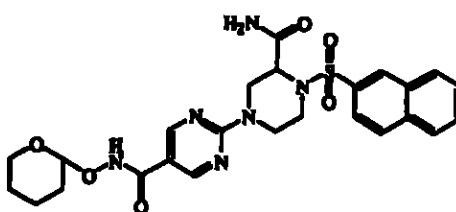


Se agregó una solución de éster etílico del ácido 2-(metilsulfonil)- 5-pirimidincarboxílico (0,0164 mol) en acetonitrilo (30 ml) a 10°C a una solución del intermediario 57 (0,0164 mol) y carbonato de potasio (0,019 mol) en acetonitrilo (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (8,4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM/ MeOH/ NH₄OH 97/3/0,1). Dos fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 1,49 g F1 y 2,41 g F2. F1 se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 1,42 g (19%) del intermediario 58, punto de fusión 171°C. F2 se cristalizó a partir de éter dietílico/ MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 1,405 g (18%) del intermediario 58. Rendimiento total 2,8 g (37%) del intermediario 58.

d) Preparación de

intermediario 59

Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas una mezcla del intermediario 58 (0,0059 mol) e hidróxido de litio, monohidrato (0,0095 mol) en THF (50 ml) y agua (50 ml), se vació en agua helada y se acidificó con HCl 3N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó con éter dietílico bajo un vacío, resultando en 1,96g (76%) del intermediario 59, punto de fusión 277°C. Esta fracción se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción.

e) Preparación de

intermediario 60

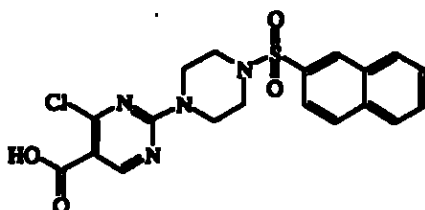
Se agregaron EDC (0,0058 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,0058 mol) a 10°C a una solución del intermediario 59 (0,0044 mol) y TEA (0,0058 mol) en THF/DCM (40 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó

111

O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0058 mol). La mezcla se agitó desde 10°C a temperatura ambiente durante la noche, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,95 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15–40 μm) (eluyente: DCM /MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (1,6 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 1,355 g (57%) del intermediario 60, punto de fusión 160°C.

Ejemplo A20

a) Preparación de

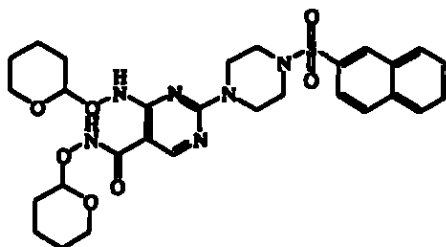


intermediario 61

Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas una mezcla del intermediario 26 (0,0043 mol) e hidróxido de litio, monohidrato (0,013 mol) en THF (60 ml) y agua (60 ml), se vació en agua helada, se acidificó con HCl 3N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,37 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 1,76 g (94%) del intermediario 61.

216

112

b) Preparación de

intermediario 62

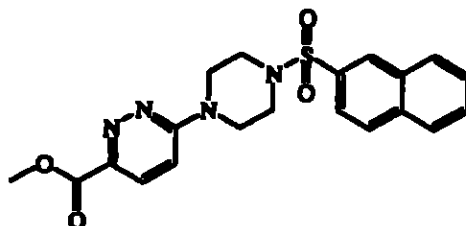
Se agregaron EDC (0,0007 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,0007 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 61 (0,0005 mol) y TEA (0,0007 mol) en THF/DCM (6 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0007 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó nuevamente O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0007 mol). La mezcla se agitó durante la noche, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,47 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice (10 μ m) (eluyente: DCM 100 luego DCM/MeOH 99/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,25 g, 82%) se cristalizó a partir de éter dietílico. El

117

precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,215 g (70%) del intermediario 62, punto de fusión 122°C.

Ejemplo A21

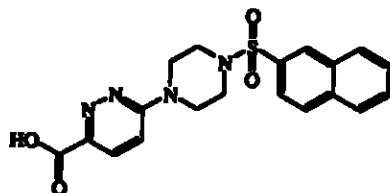
a) Preparación de



intermediario 63

Se agitó a 100°C durante 5 horas bajo una presión de 5 baras de CO y se vació en agua helada una mezcla del intermediario 41 (0,0013 mol), Pd(OAc)₂ (0,0006 mol), 1,3-propandiilbis[difenil- fosfina (0,0006 mol) y ácido acético, sal de potasio (0,0026 mol) en MeOH (35 ml). Se agregó DCM. La mezcla se filtró sobre celita. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,06 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM /MeOH/ NH₄OH 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,40 g (74%) del intermediario 63.

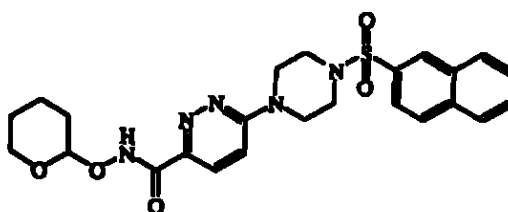
b) Preparación de



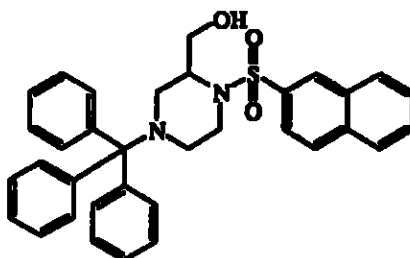
intermediario 64

Se agitó a 60°C durante 5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en agua helada y se acidificó con HCl 3N uina mezcla del intermediario 63 (0,0014 mol) e hidróxido de potasio (0,0059 mol) en MeOH (15 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua/ éter dietílico y se secó, resultando en 0,47 g (80%) del intermediario 64, punto de fusión 238°C. Este producto se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción.

c) Preparación de

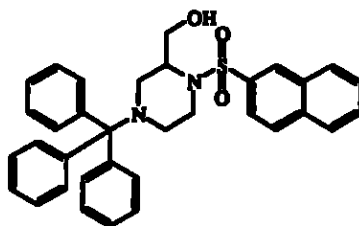
**intermediario 65**

Se agregó una solución de EDC (0,0015 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,0015 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 64 (0,0012 mol) y TEA (0,0015 mol) en THF/DCM (50/50) (16 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0015 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,36 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,275 g (46%) del intermediario 65, punto de fusión 211°C.

Ejemplo A22**a) Preparación de****intermediario 66**

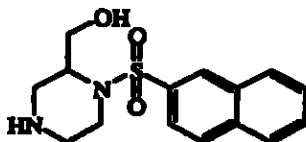
Se agregó una solución de cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,028 mol) en DCM (40 ml) por goteo a 0°C a una mezcla de éster etílico del ácido 4-(trifenilmetil)-2-piperazincarboxílico (0,025 mol) y TEA (0,038 mol) en DCM (70 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (15 g) se cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 6 g del intermediario 66, punto de fusión 145°C. La capa madre se evaporó y cristalizó a partir de CH₃CN/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,2 g del intermediario 66. La capa madre se evaporó. Rendimiento: 4,5 g del intermediario 66.

b) Preparación de

**intermediario 67**

Se agregó en porciones el intermediario 66 (0,0102 mol) a 0°C a una suspensión de LiAlH_4 (0,0203 mol) en THF (60 ml) bajo flujo de N_2 . Luego se agregó THF (200 ml). La mezcla se agitó desde 0°C hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó EtOAc, luego agua. La mezcla se filtró sobre celita. Se lavó el celita con MeOH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó, resultando en 5,3 g (95%) del intermediario 67. Parte de esta fracción (0,15 g) se cristalizó a partir de éter dietílico/ DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,049 g del intermediario 67, punto de fusión 277°C.

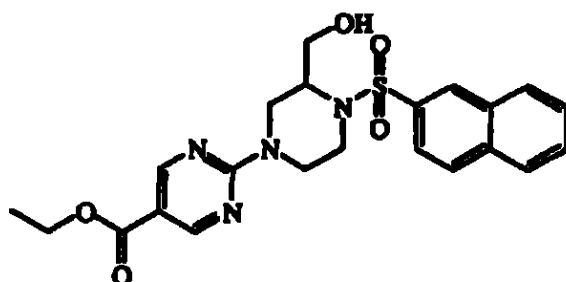
c) Preparación de

**intermediario 68**

Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas una mezcla del intermediario 67 (0,0091 mol) en HCl 3N (3 ml) y 2-propanona (100 ml). El disolvente se evaporó. Se agregó agua. La mezcla se extrajo dos veces con éter

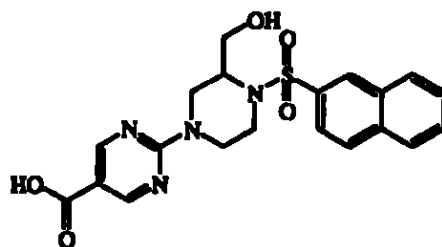
dietílico. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó, resultando en 1,4 g (50%) del intermediario 68. Parte de esta fracción (0,2 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,08 g del intermediario 68, punto de fusión 130°C .

d) Preparación de



intermediario 69

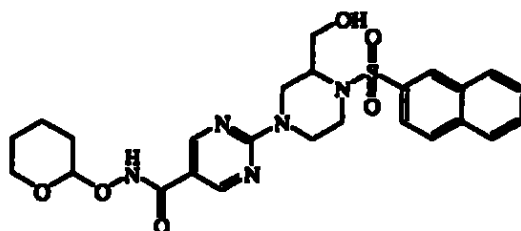
Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla del intermediario 68 (0,0036 mol), éster etílico del ácido 2-(metilsulfonil) 5-pirimidincarboxílico (0,0047 mol) y carbonato de potasio (0,0072 mol) en acetonitrilo (80 ml), se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1). Las fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento 0,91 g de intermediario 69. Parte de esta fracción (0,59 g) se cristalizó a partir de CH_3CN / DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,3 g del intermediario 69, punto de fusión 151°C .

e) Preparación de

sal de sodio

intermediario 70

Se agitó a 80°C durante 12 horas una mezcla del intermediario 69 (0,0011 mol) e hidróxido de sodio (0,0022 mol) en EtOH (30 ml), luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH, luego con éter dietílico y se secó, resultando en 0,36 g (72%) del intermediario 70. Na, punto de fusión >260°C.

f) Preparación de

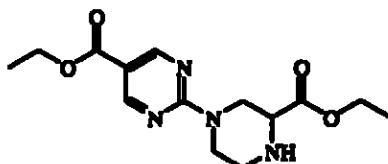
intermediario 71

Se agregaron 1-hidroxibenzotriazol (0,001 mol) luego EDC (0,001 mol) a temperatura ambiente a una mezcla del intermediario 70 (0,0007 mol) y O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,001 mol) en DCM (20 ml) y THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vació en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el

disolvente se evaporó. El residuo (0,4 g) se cristalizó a partir de CH_3CN / éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,17 g (41%) del intermediario 71, punto de fusión 194°C .

Ejemplo A23

a) Preparación de

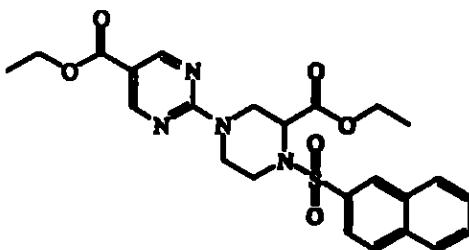


intermediario 72

Se agitó a 80°C durante 24 horas, una mezcla del éster etílico del ácido 2-piperazincarboxílico (0,0108 mol), éster etílico del ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidincarboxílico (0,012 mol) y carbonato de potasio (0,0215 mol) en acetonitrilo (20 ml), luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó, resultando en 2,65 g del intermediario 72. Este producto se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción.

b) Preparación de

1

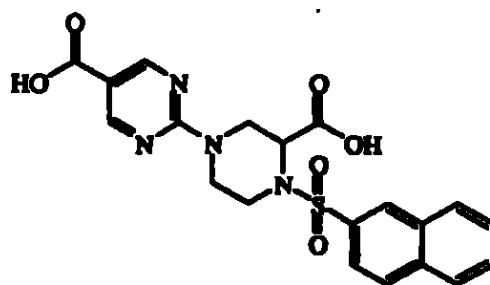


intermediario 73

Se agregó una solución de cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,0095 mol) en DCM (30 ml) a 10°C a una solución del intermediario 72 (0,0086 mol) y TEA (0,0172 mol) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

6 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (6,04 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,69 g, 16%) se cristalizó a partir de éter dietílico/ DCM. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,45 g (10%) del intermediario 73, punto de fusión 148°C.

c) Preparación de

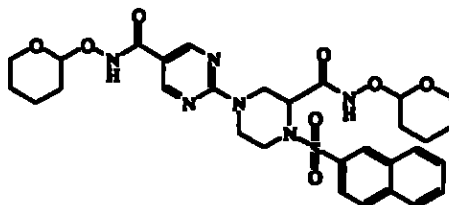


intermediario 74

Se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas una mezcla del intermediario 73 (0,0011 mol) e hidróxido de litio, monohidrato (0,0044 mol) en THF (5 ml) y agua (5 ml), se vació en agua helada, se acidificó con HCl 3N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,62 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,26 g (54%) del intermediario 74, punto de fusión 247°C.

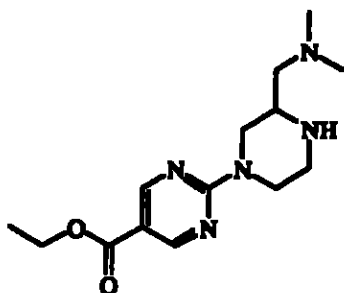
d) Preparación de

:



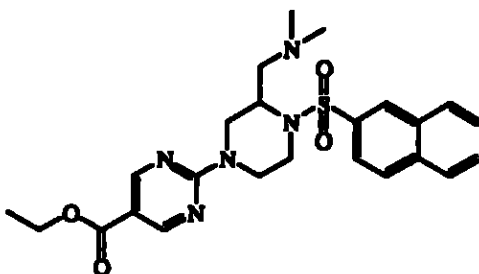
intermediario 75

Se agregaron EDC (0,0027 mol) luego 1-hidroxibenzotriazol (0,0027 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 74 (0,001 mol) en TEA (0,0027 mol) y THF/DCM (16 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,22 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15–40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,242 g del intermediario 75.

Ejemplo A24a) Preparación de

intermediario 76

Se agregó una solución de éster etílico del ácido 2-(metilsulfonil)- 5-pirimidincarboxílico (0,0048 mol) en acetonitrilo (20 ml) a 10°C a una solución de N,N-dimetil-2-piperazinmetanamina (0,01 mol) y carbonato de potasio (0,02 mol) en acetonitrilo (20 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (2,25 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μ m) (eluyente: DCM/ MeOH/ NH₄OH 96/4/0,5). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 1,34 g (91 %) del intermediario 76.

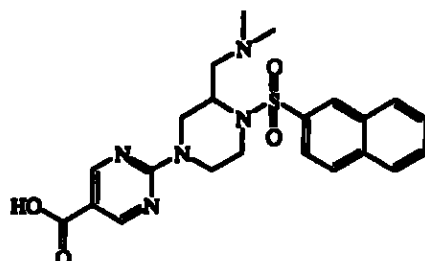
b) Preparación de

intermediario 77

Se agregó una solución de cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,0027 mol) en DCM (5 ml) por goteo a 10°C a una solución del intermediario 76 (0,0018 mol) y TEA (0,0037 mol) en DCM (10 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,22 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (1,1 g) se cristalizó a

partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,74 g (84%) del intermediario 77, punto de fusión 138°C.

c) Preparación de

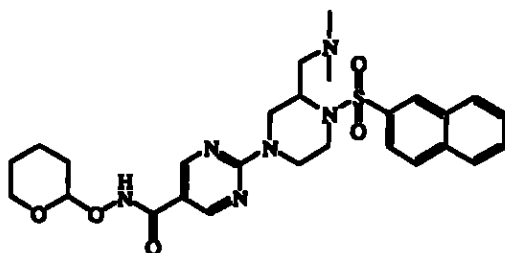


sal de sodio

intermediario 78

Se agitó y se sometió a reflujo durante 6 horas una mezcla del intermediario 77 (0,0014 mol) e hidróxido de sodio (0,0057 mol) en EtOH (20 ml), luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, resultando en 0,56 g (84%) del intermediario 78. Na. Este producto se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción.

d) Preparación de



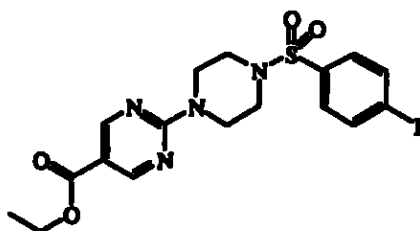
intermediario 79

Se agregaron EDC (0,0015 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,0015 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 78 (0,0012 mol) en THF (5

ml) y DCM (5 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 45 minutos. Se agregó O-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-hidroxilamina (0,0015 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,62 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15–40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH₄OH 94/6/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,55 g (77%) del intermediario 79, punto de fusión 100°C.

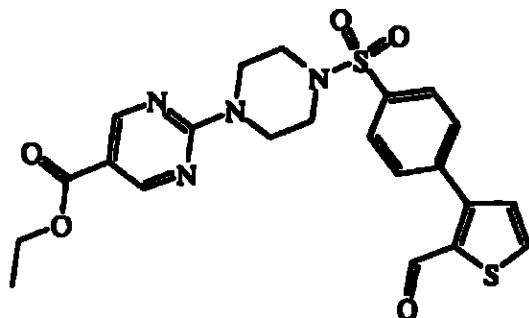
Ejemplo A25

a) Preparación de



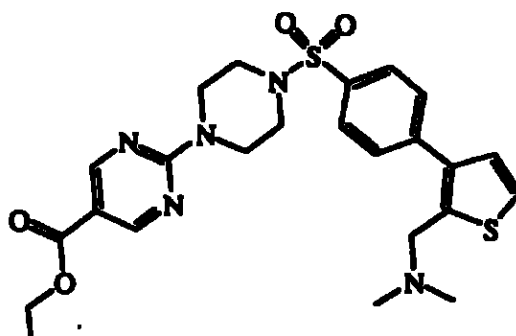
intermediario 80

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del intermediario 30 (0,066 mol) en TEA (0,1 mol) y DCM (500 ml), luego se agregó por goteo una solución de cloruro de 4-yodo- bencensulfonilo (0,079 mol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en CH₃CN, el precipitado resultante se separó por filtración, luego se lavó con CH₃CN y se secó, resultando en 27 g (81,4 %) del intermediario 80, punto de fusión 257°C.

b) Preparación de

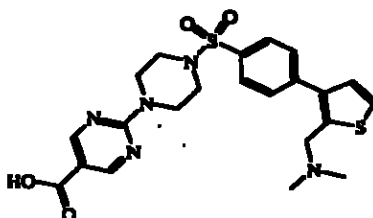
intermediario 81

Se suspendió el intermediario 80 (0,0995 mol) en DMF (250 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos bajo atm. de N₂. Se agregó carbonato de cesio (0,0184 mol), luego ácido (2-formil-3-tienil)- borónico (0,0149 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos bajo atmósfera de N₂. Finalmente, se agregó diclorobis(trifenilfosfina)- paladio (0,00199 mol) y la mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo a 80-100 °C durante 3,5 horas bajo atm. de N₂. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y el disolvente se evaporó (vac.). El residuo se suspendió en acetonitrilo y el precipitado resultante se separó por filtración, luego se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH de 100/0 a 98/2). Las fracciones de producto se recogieron, el disolvente se evaporó y el residuo se separó por filtración y luego se secó (vac.), resultando en 4,250 g (87,8%) del intermediario 81.

c) Preparación de

intermediario 82

Se hidrogenó durante la noche a 50°C una mezcla de N-metil- metanamina (0,011 mol) y el intermedio 81 (0,0021 mol) en EtOH (100 ml) con Pd/C 10% (1 g) como un catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de la absorción de H₂ (1 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre dicálita y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente eluyente: DCM/ MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,54 g (51%) del intermediario 82.

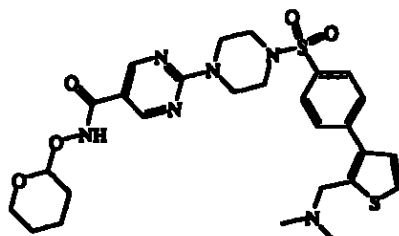
d) Preparación de

intermediario 83

Se agitó durante 4 días a temperatura ambiente una mezcla del intermediario 82 (0,001 mol) e hidróxido de sodio (0,010 mol) en THF (10 ml),

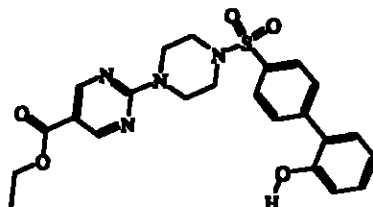
luego se agregó HCl 1N (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó bajo vacío a 50°C durante 5 horas, resultando en 0,47 g (92%) del intermediario 83.

e) Preparación de



intermediario 84

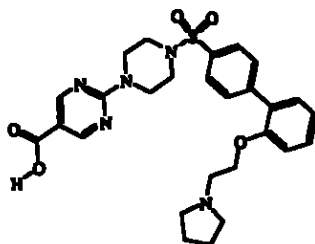
Se agitó el intermediario 83 (0,0009639 mol) en DCM (20 ml) y THF (20 ml), luego se agregaron consecutivamente N'-(etilcarbonimidol)-N,N-dimetil-1,3-propandiamina, monoclóhidrato (0,001253 mol), 1-hidroxi- 1H-benzotriazol (0,001253 mol) y O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina (0,001253 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se agregó agua y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice gradiente eluyente: DCM/ MeOH desde 100/0 hasta 97/3). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,5 g (88,41%) del intermediario 84.

Ejemplo A26**a) Preparación de****intermediario 85**

Se agitó una mezcla del intermediario 80 (0,015 mol) en DMF (700 ml) durante 15 min. bajo atmósfera de N₂, luego se agregó carbonato de cesio (0,023 mol) y la mezcla se agitó durante 5 min. bajo atm. de N₂. Se agregó 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol (0,023 mol), luego diclorobis(trifenilfosfina)- paladio (0,00030 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80°C bajo atm. de N₂. La mezcla se filtró sobre dicalita y esta dicalita se lavó con DCM y DMF. La capa orgánica se separó y se concentró. Se agregó DCM y la mezcla se lavó con una solución de carbonato de sodio al 10%, luego la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH 97/3). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, resultando en 5,6 g (79%) del intermediario 85.

122

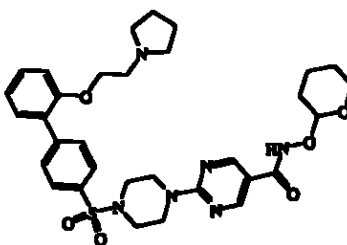
b) Preparación de



Intermediario 86

La primera parte de este procedimiento se efectuó 10 veces: una mezcla de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina, clorhidrato (0,0006 mol) y el intermediario 85 (0,0002 mol) en THF (4 ml) e hidróxido de sodio (2 ml) se hizo reaccionar en un microondas a 150°C durante 2 horas. Luego, las 10 mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con agua y se acidificaron con HCl (1N) hasta pH: 4,5-5,5. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó (vac.), resultando en 2 g del intermediario 86.

c) Preparación de

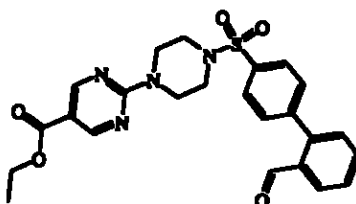
**intermediario 87**

Se agitó el intermediario 86 (0,00372 mol) en DCM (50 ml) y THF (50 ml). Se agregaron TEA (0,03594 mol), luego N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propandiamina, monohidrógeno (0,00372 mol), luego 1-hidrógeno-1H-benzotriazol

(0,004836 mol) y finalmente O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina (0,004836 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, luego la mezcla se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage, 40M, gradiente eluyente: DCM/(MeOH/ NH_3) desde 100/0 hasta 93/7). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó resultando en 0,770 g del intermediario 87.

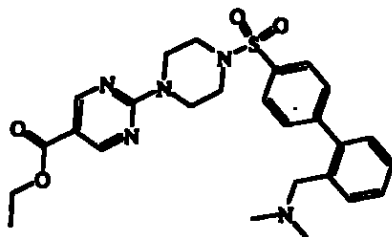
Ejemplo A27

a) Preparación de



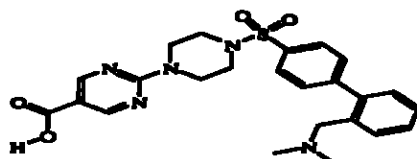
intermediario 88

Se agitó el intermediario 80 (0,020 mol) en EtOH (500 ml), luego se agitó durante 20 minutos bajo atm. de N_2 a temperatura ambiente. Se agregó ácido (2-formilfenil)-borónico (0,030 mol), luego carbonato de cesio (0,030 mol) y finalmente diclorobis(trifenilfosfin)- paladio (0,00040 mol). La mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 6 horas bajo atmósfera de N_2 , luego se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente eluyente: DCM/ MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 5,1 g (53%) del intermediario 88.

b) Preparación de

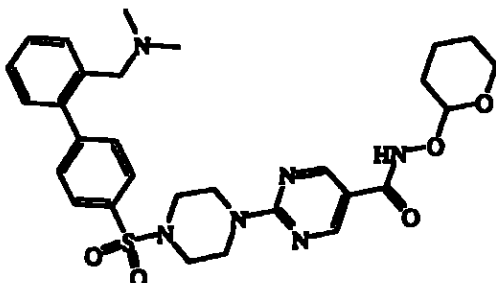
intermediario 89

Se hidrogenó a temperatura ambiente una mezcla del intermediario 88 (0,00208 mol) y N-metil- metanamina (0,0222 mol) en MeOH (100 ml) durante 1 día con Pd/C 10% (0,5 g) como un catalizador en presencia de solución de tiofeno (1 ml). Después de la absorción de H₂ (1 equiv.), la mezcla de reacción se filtró sobre dicálita y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente eluyente: DCM/ MeOH desde 100/0 hasta 90/10). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de acetonitrilo, el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó y se secó (vac.), resultando en 0,710 g (66,9%) del intermediario 89.

c) Preparación de

intermediario 90

Se agitó durante la noche a temperatura ambiente una mezcla del intermediario 89 (0,00139 mol) e hidróxido de sodio 1N (0,010 mol) en THF (10 ml) y MeOH (2 ml), luego se agregó HCl 1N (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó (vac., 60°C), resultando en 0,610 g (90,9%) del intermediario 90.

d) Preparación de

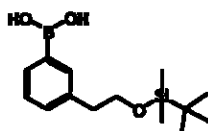
intermediario 91

El intermediario 90 (0,001267 mol) se agitó en DCM (50 ml) y THF (50 ml). Se agregó TEA (0,007189 mol), luego N'-(etilcarbonimidol)-N,N-dimetil-1,3-propandiamina, monoclóhidrato (0,001647 mol), luego 1-hidroxil-1H-benzotriazol (0,001647 mol) y finalmente O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,001647

mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día, luego la mezcla se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de acetonitrilo, el precipitado resultante se separó por filtración y se secó (vac., 50°C), resultando en 0,560 g (76,13%) del intermediario 91.

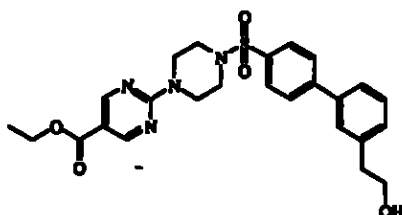
Ejemplo A28

a) Preparación de



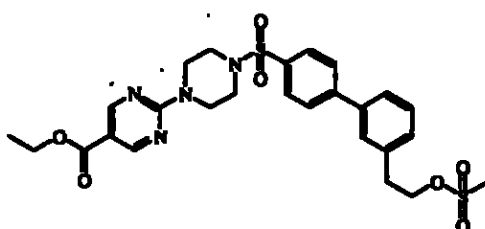
intermediario 92

Se agregó por goteo $n\text{BuLi}$ 1,6M en hexano (0,0069 mol) a -70°C a una solución de [2-(3-bromofenil)-etoxi](1,1-dimetiletil)dimetil- silano (0,0063 mol) en THF (20 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó por goteo trisisopropoxiborano (0,0069 mol). La mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos, luego se llevó a -20°C . Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad, resultando en 1,8 g (100%) del intermediario 92.

b) Preparación de

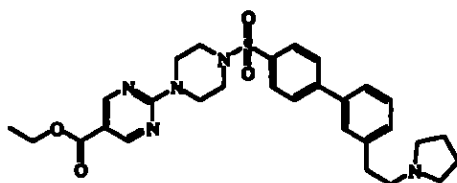
intermediario 93

Una solución del intermediario 92 (0,0063 mol) en DMF (60 ml) se agregó a una mezcla del intermediario 80 (0,0045 mol) y carbonato de cesio (0,0063 mol) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfin)-paladio (0,0004 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó HCl 3N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se filtró sobre celita. La celita se lavó varias veces con agua. El filtrado se absorbió varias veces con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2,4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40µm) (eluyente: DCM/ MeOH 99/1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 1,76 g (78%) del intermediario 93.

c) Preparación de

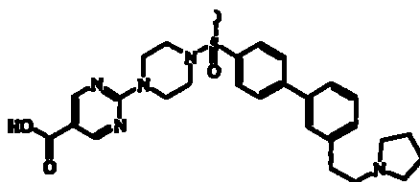
intermediario 94

Se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (0,0133 mol) a 5°C hasta una mezcla del intermediario 93 (0,0044 mol) y TEA (0,0177 mol) en DCM (30 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora, luego se llevó a temperatura ambiente. Se agregó agua helada. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad, resultando en 3,43 g (>100%) del intermediario 94. Este producto se utilizó sin más purificación.

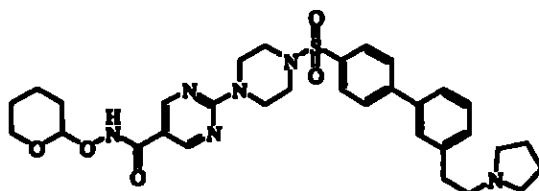
d) Preparación de

intermediario 95

Se agitó y se sometió a reflujo durante 18 horas una mezcla del intermediario 94 (0,0014 mol), pirrolidina (0,0147 mol) y carbonato de potasio (0,0222 mol) en acetonitrilo (20 ml). Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM/ MeOH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (70-200µm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH₄OH 95/5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,4 g (49%) del intermediario 95, punto de fusión 190°C.

e) Preparación de**sal de sodio****intermediario 96**

Se agitó y se sometió a reflujo durante 3 horas una mezcla del intermediario 95 (0,0007 mol) e hidróxido de sodio (0,0014 mol) en EtOH (10 ml), luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH, luego con éter dietílico y se secó a 50°C bajo vacío, resultando en 0,35 g (88%) del intermediario 96. Na.

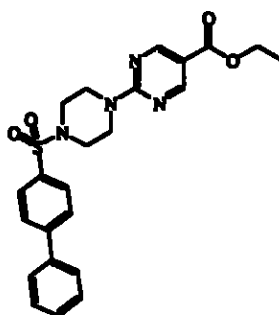
f) Preparación de**intermediario 97**

Se agregó EDC (0,0008 mol) a una mezcla del intermediario 96 (0,0006 mol), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina (0,0008 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,0008 mol) en DCM/THF (10 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,7 g) se purificó mediante

cromatografía en columna sobre gel de sílice (5µm) (eluyente: DCM/MeOH/
NH₄OH 92/8/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó,
resultando en 0,31 g (77%) del intermediario 97.

Ejemplo A29

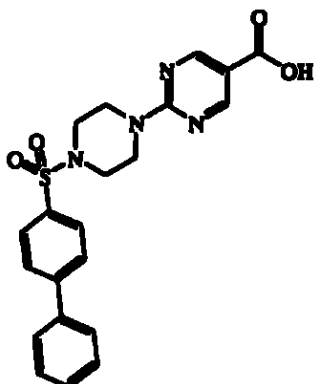
a) Preparación de



intermediario 98

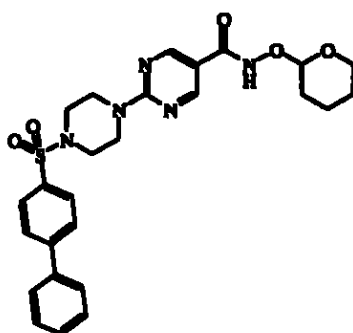
Se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente una mezcla del
intermediario 30 (0,00021 mol), cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo ($\pm$ 0,00032 mol,
1,5 equiv.) y morfolinometil-PS-depurador (proveedor Novabiochem cat No. 01-
64-0171) (0,150 g) en DCM (5 ml), luego se agregó depurador Tris(2-
aminoetil)amina-PS (proveedor Novabiochem cat No. 01-64-0170) (0,150 g) y la
mezcla se agitó durante otras 4 horas, resultando en el intermediario 98.

442

b) Preparación de

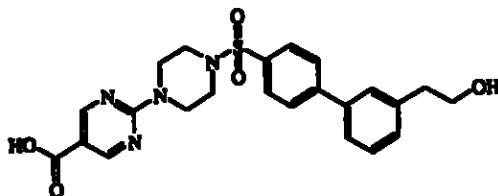
intermediario 99

Se agitó a 60°C durante 2 horas una mezcla del intermediario 98 (0,00021 mol) en hidróxido de sodio 1N (1,5 ml), MeOH (1 ml) y THF (4 ml), luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con 1,5 ml HCl 1N. El producto deseado se recogió y se secó, resultando en el intermediario 99.

c) Preparación de

intermediario 100

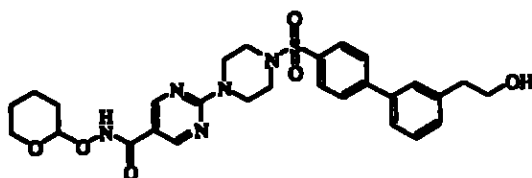
Se agitó durante la noche una mezcla del intermediario 99 (0,00021 mol), 1-hidroxi- 1H-benzotriazol (0,00014 mol), N'-(etilcarbonimidol)-N,N-dimetil-1,3-propandiamina, monoclóhidrato (0,00015 mol) y O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,00015 mol) en TEA (0,025 ml) y DCM/THF (10 ml) a temperatura ambiente, luego se agregó agua (2 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de ExtrelutTM NT (proveedor: Merck). Se agregó resina Isocianato-PS (proveedor: Argonaut cat No. 800260) (0,100 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego la resina se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre FlashtubeTM 2008 (proveedor Trikonex) (eluyente: DCM/EtOAc 1/1). Las fracciones de producto se recogieron y los disolventes se evaporaron, resultando en el intermediario 100.

Ejemplo A30a) Preparación de

sal de sodio

intermediario 101

Se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas una mezcla del intermediario 93 (0,001 mol) e hidróxido de sodio (0,004 mol) en EtOH (20 ml), luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,476 g (97%) del intermediario 101. Na.

b) Preparación de**intermediario 102**

Se agregaron EDC (0,0014 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,0014 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 101 (0,0009 mol) en THF (5 ml) y DCM (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)- hidroxilamina (0,0014 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,62 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5um) (eluyente: DCM/MeOH/ NH₄OH 97/3/0,3). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,38 g, 69%) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,3 g (54%) del intermediario 102, punto de fusión 214°C.

B. Preparación de los compuesto finales**Ejemplo B1**

Se desprotegió la resina N-Fmoc-hidroxilamina 2-clorotritilo (Novabiochem, 01-64-0165) mediante 50% piperidina en DMF (TA, 24 h)¹. La resina se lavó² varias veces con DCM y DMF y se dilató en DMF. Dos equivalentes de ácido³, PyBrOP⁴ y 4 equivalentes de DIEA se agregaron como una porción. La mezcla se agitó durante 24 h, se drenó líquido y la resina se lavó varias veces mediante DCM y DMF. La resina se dilató en DMF que contenía 2 equivalentes de amina y

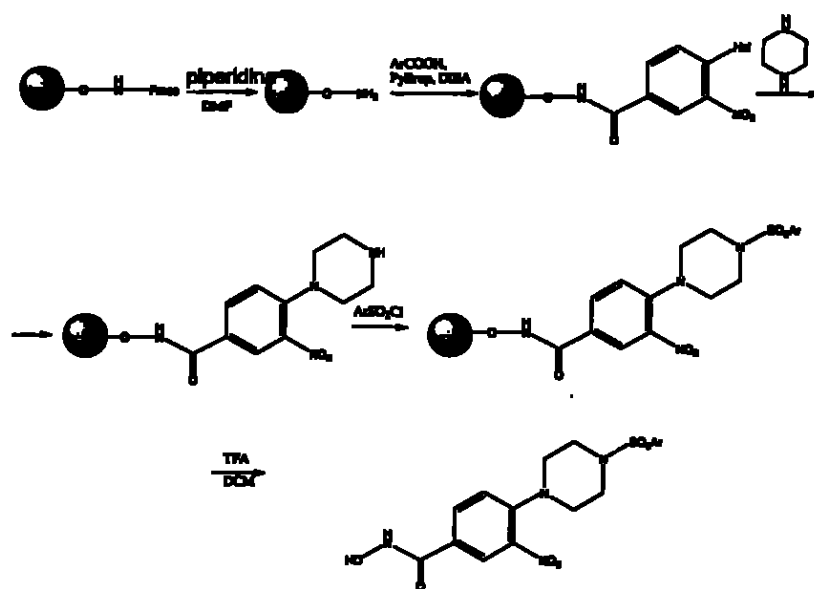
se agitó 24 h a TA. El líquido se drenó y la resina se lavó mediante DCM y DMF. Se agregó cloruro de arilsulfonilo (2 eq.) como una porción a la resina dilatada en DMF con 4 equivalentes de TEA. La reacción se agitó durante la noche, se drenó y la resina se lavó mediante DCM y DMF. El producto final se disoció mediante TFA al 5% en DCM, se analizó por HPLC y EM y se evaporó en los tubos de ensayo pre-pesados. ¹En un ejemplo, se utilizó el compuesto 16 resina de 2-clorotritilo de glicinol (Novabiochem., 01-64-0087). En otros dos ejemplos, se utilizaron resina de cloruro de 2-clorotritilo (Novabiochem., 01-64-0114) y 1,2-fenilendiamina compuesto 17 o compuesto 18 de etilendiamina. En otro ejemplo, se utilizó el compuesto 19 resina de 4-metoxitritilo de carboximetantio (Novabiochem., 01-64-0238).

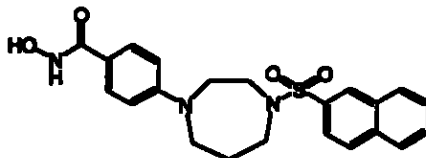
². En algunos casos, también se utilizó MeOH en los diferentes procedimientos de lavado, compuestos 16, 17, 18 y 19.

³. En base a la carga de la resina.

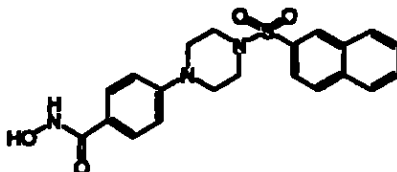
⁴. En algunos casos PyBrOP se reemplazó por compuestos de PyBOP 16, 17, 18 y 19.

El esquema que aparece a continuación se incluye con fines ilustrativos.



Ejemplo B2**Preparación de****Compuesto 1**

Se hidrogenó una mezcla del interm. 3 (0,0027 mol) en DMF (100 ml) durante 48 horas a temperatura ambiente con Pd/C 10% (0,5 g) como un catalizador. Después de la absorción de H₂ (1 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró bajo DCM, se separó por filtración, luego se recristalizó a partir de HOAc, se separó por filtración, se lavó con HOAc y etanol, luego se secó, resultando en 0,75 g (65%) del compuesto 1.

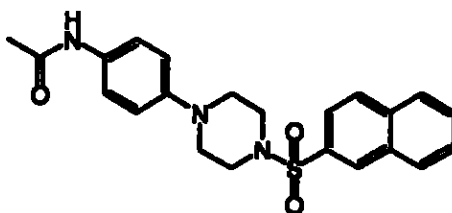
Ejemplo B3**Preparación de****Compuesto 2**

Se hidrogenó el interm. 6 (0,0022 mol) en THF (100 ml) durante 5 horas con Pd/C 10% (1g) como catalizador. Después de la absorción de H₂ (1 equiv), el

catalizador se separó por filtración sobre dicalita y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DCM. El precipitado se separó por filtración, se lavó con un poco de DCM y se secó (vacío), resultando en 0,9 g (100%) del compuesto 2.

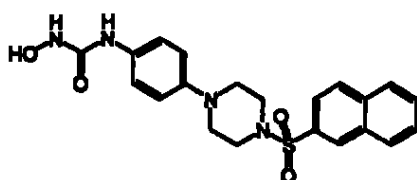
Ejemplo B4

Preparación de

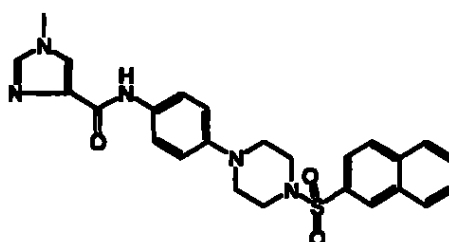


Compuesto 3

Se agregaron TEA (0,0008 mol) luego cloruro de acetilo (0,0008 mol) a una mezcla del interm. 7 (0,0008 mol) en DCM (5 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos, se vació en K_2CO_3 10%/ H_2O y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,41 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2; 10um). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,22 g, 66%) se cristalizó a partir de DCM/ CH_3CN . El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, resultando en 0,18 g (54%) del compuesto 3, punto de fusión $200^\circ C$.

Ejemplo B5**Preparación de****Compuesto 4**

Se agregó 1,1-carbonildiimidazol (0,0003 mol) a temperatura ambiente a una solución del interm. 7 (0,0002 mol) en DCM (1 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó hidroxilamina (0,0003 mol). La mezcla se agitó durante la noche, se agregó K₂CO₃ 10%. La mezcla se extrajo con DCM. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, resultando en 0,034 g (29%) del compuesto 4, punto de fusión 210°C.

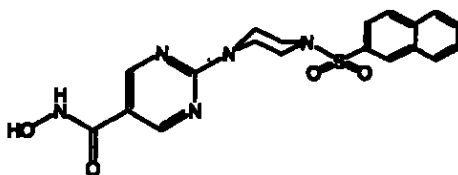
Ejemplo B6**Preparación de****Compuesto 5**

Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas una mezcla del interm. 7 (0,0013 mol), ácido 1-metil- 1H-imidazol-4-carboxílico (0,002 mol), EDC (0,002 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,002 mol) en DCM/THF (10 ml), se vació en K₂CO₃ 10% y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se

filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH 98/2; 15–40 μ m). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,25 g, 39%) se absorbió en CH_3CN . El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,15 g (23%) del compuesto 5, punto de fusión 252°C .

Ejemplo B7

Preparación de



Compuesto 6

Se agregó TFA (4 ml) a 0°C a una solución del interm. 10 (0,0005 mol) en MeOH (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se absorbió en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,195 g (83%) del compuesto 6, punto de fusión 265°C .

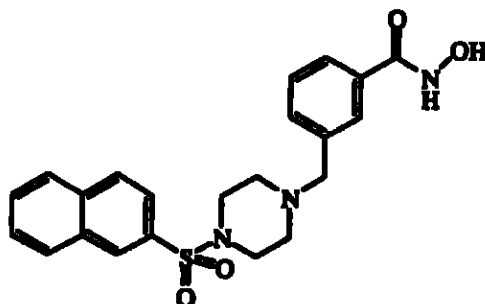
Otro procedimiento para preparar el compuesto 6:

Se agregó CF_3COOH (25 ml) a una mezcla del interm. 33 (0,012 mol) en DCM p.a. (250 ml) y MeOH p.a. (250 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración, se suspendió en CH_3CN caliente, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente agitando al mismo tiempo, luego se separó por filtración, se lavó con CH_3CN , y se secó (vacío, 50°C), resultando en 3,43 g del compuesto 6. El filtrado correspondiente se concentró. El residuo sólido se suspendió en CH_3CN caliente,

se agitó, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se separó por filtración y se secó (vacío, 50 °C), resultando en 1,22 g del compuesto 6. Rendimiento total 4,65 g (94%) del compuesto 6.

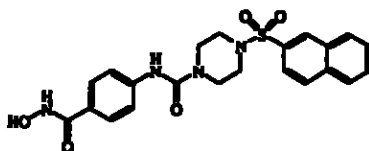
Ejemplo B8

Preparación de

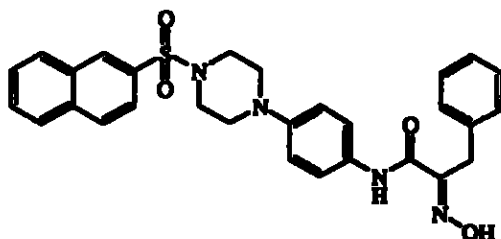


Compuesto 7

Se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente una mezcla del interm. 13 (0,000049 mol) en 5% CF₃COOH/ MeOH (5 ml). El disolvente se evaporó bajo una corriente de N₂, a temperatura ambiente. Se agregó DCM, y luego se evaporó nuevamente. Se agregó dioxano, y luego se evaporó nuevamente bajo una corriente de N₂, a temperatura ambiente. Se agregó DCM y el disolvente se evaporó a 30°C bajo una corriente de N₂. El residuo se secó durante el fin de semana a 40°C al vacío, resultando en 0,024 g del compuesto 7.

Ejemplo B9Preparación de**Compuesto 8**

Se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente una mezcla del interm. 17 (0,00018 mol) en 5% CF₃COOH/ MeOH (6 ml). La mezcla se secó por soplado bajo una suave corriente de N₂. El residuo se suspendió en EtOAc, luego se separó por filtración y se secó al vacío, resultando en 0,0222 g del compuesto 8.

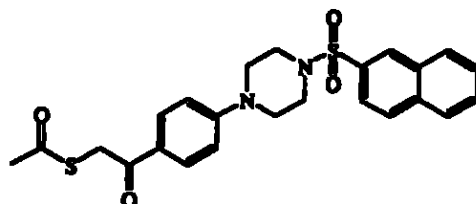
Ejemplo B10Preparación de**compuesto 9**

Se agregó ácido metansulfónico (1,5 ml) a temperatura ambiente a una mezcla del interm. 20 (0,0018 mol) en MeOH (15 ml). La mezcla se mantuvo durante 18 horas. Se agregó hielo. La mezcla se basificó con K₂CO₃ 10% y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1,1 g) se cristalizó a partir

de DCM/ MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,68 g (76%) del compuesto 9 (configuración E), punto de fusión. 226 °C.

Ejemplo B11

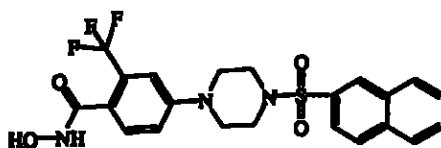
Preparación de



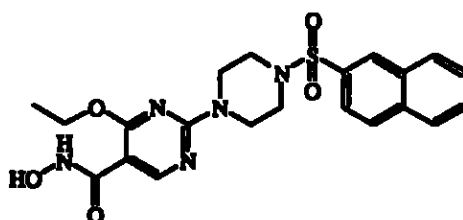
Compuesto 10

Se agregó ácido etantioico (0,0023 mol) a 0°C a una mezcla del interm. 22 (0,0021 mol) y TEA (0,0032 mol) en 2-propanona (10 ml). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo (0,85 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 70/30; 10um). Las fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,088 g (10%) del compuesto 10, punto de fusión 179°C.

Preparación de



Preparación de

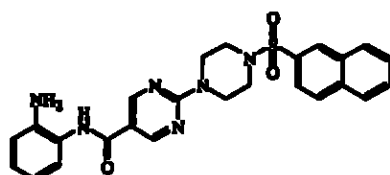


Se agregó CF_3COOH (2,6 ml) a una solución del intern. 28 (0,0005 mol) en MeOH (12 ml) y DCM (10 ml). La mezcla se agitó a 24°C durante la noche. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de DCM/

éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,124 g (49%) del compuesto 12, punto de fusión 197°C.

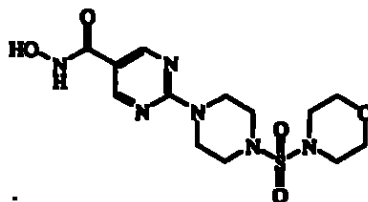
Ejemplo B14

Preparación de

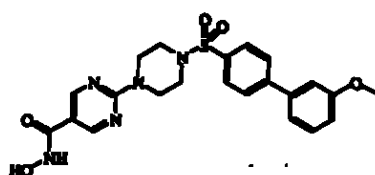


compuesto 13

Se agregaron EDC (0,0026 mol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,0023 mol) a temperatura ambiente a una solución del interm. 32 (0,0017 mol) y TEA (0,0021 mol) en DMF (14 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó 1,2-bencendiamina (0,0021 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego a 60°C durante 3 horas, se vació en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,9 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ MeOH/ NH₄OH 97/3/0,1; 15-40 µm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,45 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,414 g (48%) del compuesto 13, punto de fusión 238°C.

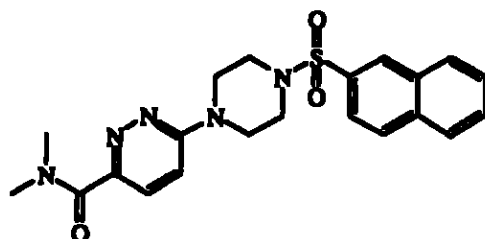
Ejemplo B15**Preparación de****compuesto 14**

Se agregó CF_3COOH (0,2 ml) a 0°C a una mezcla del interm 36 (0,0005 mol) en MeOH (1 ml) y DCM (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad, resultando en 0,0174 g (89%) del compuesto 14.

Ejemplo B16**Preparación de****compuesto 15**

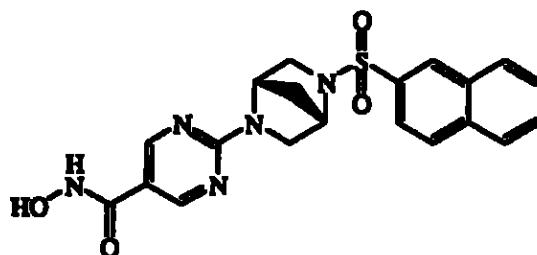
Se disolvió el interm. 40 (0,0903 mmol) en DCM (2 ml) y MeOH (3 ml). Se agregó ácido trifluoracético (250 μl). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente bajo soplido de N_2 . Se agregó dos veces el dioxano. Los productos fueron soplados y secados a 40°C bajo soplido de N_2 , resultando en el compuesto 15.

1.52

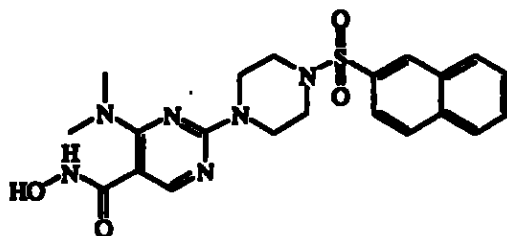
Ejemplo B17**Preparación de****compuesto 113**

Se agregaron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0002 mol) y carbonato de potasio (0,0056 mol) a una mezcla del intermediario 41 (0,0028 mol) en EtOH (22 ml) y DMF (22 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 48 horas bajo una presión de 5 baras de CO , luego se absorbió en EtOAc/ H_2O y se filtró sobre celita. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15–40 μm) (eluyente: DCM/ MeOH/ NH_4OH 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó, resultando en 0,27 g (23%) del compuesto 113, punto de fusión 200°C.

1.52

Ejemplo B18**Preparación de****(S,S)****compuesto 114**

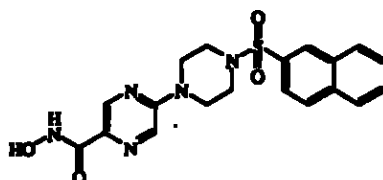
Se agregó TFA (0,5 ml) a 0°C a una mezcla del intermediario 46 (S,S) (0,0006 mol) en MeOH (10 ml). La mezcla se llevó a temperatura ambiente, luego se agitó durante 12 horas. Se agregó nuevamente TFA. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH, luego con éter dietílico y se secó. El residuo (0,276 g) se secó a 60°C durante 4 horas, resultando en 0,258 g, luego se secó a 75°C durante 8 horas, y luego se absorbió en DCM y se agitó a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, resultando en 0,158 g (56%) del compuesto 114 (S,S).

Ejemplo B19**Preparación de**

.C₂HF₃O₂

compuesto 115

Se agitó a temperatura ambiente durante 19 días una mezcla del intermediario 49 (0,0001 mol) en TFA (2 ml), MeOH (4 ml) y DCM (3 ml). El disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se filtró, resultando en 0,0852 g (85%) del compuesto 115, punto de fusión 135°C.

Ejemplo B20**Preparación de**

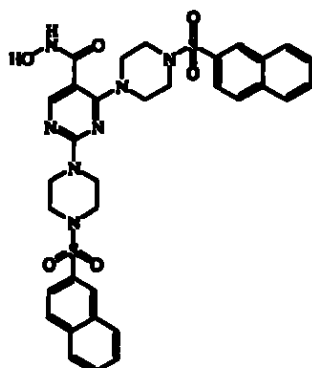
compuesto 116

Se agregó TFA (10 ml) a 0°C a una solución del intermediario 52 (0,0051 mol) en MeOH (50 ml) y DCM (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 48 horas. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, resultando en 2,07 g (97%) del compuesto 116, punto de fusión 249°C.

Ejemplo B21

Preparación de



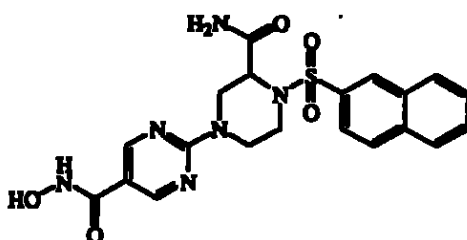
.C₂HF₃O₂ (1:2)

compuesto 117

Se agitó a temperatura ambiente durante 5 días una mezcla del intermediario 55 (0,00003 mol) en TFA (0,5 ml), MeOH (3 ml) y DCM (2 ml). El disolvente se evaporó hasta sequedad, resultando en 0,017 g (62%) del compuesto 117 .2 C₂HF₃O₂, punto de fusión 80°C.

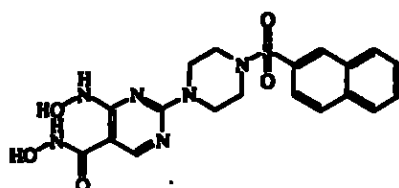
Ejemplo B22

Preparación de



compuesto 118

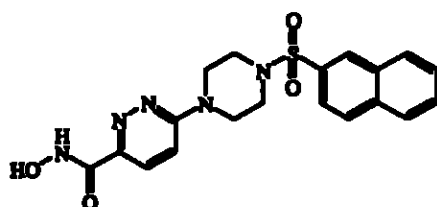
Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas una mezcla del intermediario 60 (0,0022 mol) en TFA (3 ml), MeOH (10 ml) y DCM (10 ml). Se agregó éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 1 g (97%) del compuesto 118, punto de fusión 210°C.

Ejemplo B23Preparación de

compuesto 119

Se agitó a temperatura ambiente durante 8 días una mezcla del intermediario 62 (0,0024 mol) en TFA (5 ml), MeOH (22 ml) y DCM (10 ml), luego se filtró. El precipitado se descartó y el filtrado se evaporó. El residuo (1,4 g) se cristalizó a partir de DCM/ MeOH/ CH₃CN/ éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,388 g (36%) del compuesto 119, punto de fusión 225°C (pureza: 90%).

Ejemplo B24Preparación de

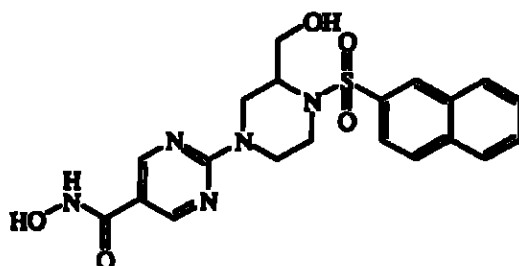


compuesto 120

Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas una mezcla del intermediario 65 (0,0004 mol) en TFA (2 ml), MeOH (20 ml) y DCM (10 ml). El disolvente se evaporó. Se agregó éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,19 g (94%) del compuesto 120, punto de fusión $>260^{\circ}\text{C}$.

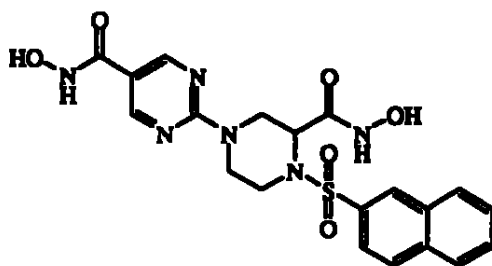
Ejemplo B25

Preparación de

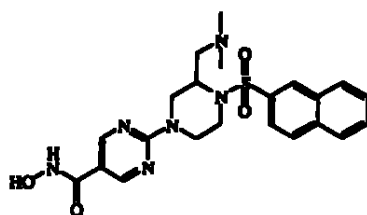


compuesto 121

Se agitó a temperatura ambiente durante 4 días una mezcla del intermediario 71 (0,0003 mol) en TFA (1 ml) y MeOH (10 ml). El precipitado se filtró, se lavó con MeOH, luego con éter dietílico y se secó, resultando en 0,096 g (72%) del compuesto 121, punto de fusión 220°C .

Ejemplo B26**Preparación de****compuesto 122**

Se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas una mezcla del intermediario 75 (0,0003 mol) en TFA (2 ml) y MeOH (5 ml). El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, resultando en 0,112 g (63%) del compuesto 122, punto de fusión 166°C.

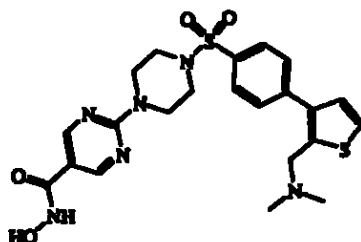
Ejemplo B27**Preparación de****compuesto 123**

Se agitó una mezcla del intermediario 79 (0,0009 mol) en TFA (0,5 ml) y MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 48 horas luego se evaporó hasta

sequedad. El residuo se absorbió en MeOH/ éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, resultando en 0,42 g (82%) del compuesto 123 .C₂HF₃O₂, punto de fusión 114°C.

Ejemplo B28

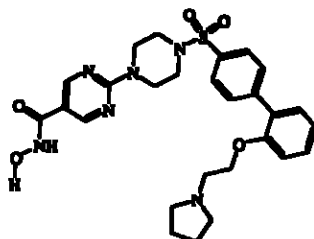
Preparación de



.C₂HF₃O₂

compuesto 124

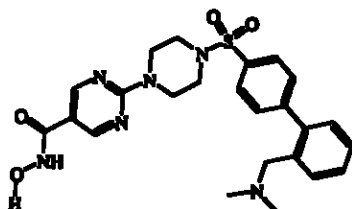
Se agitó el intermediario 84 (0,000852 mol) en TFA (5% en MeOH/ DCM) (40 ml) durante 3 días, luego el precipitado resultante se separó por filtración y se secó (vac., 50°C) resultando en 0,316 g (60%) del compuesto 124. .C₂HF₃O₂, punto de fusión 192°C.

Ejemplo B29Preparación de

.0,2 H₂O .C₂HF₃O₂

compuesto 125

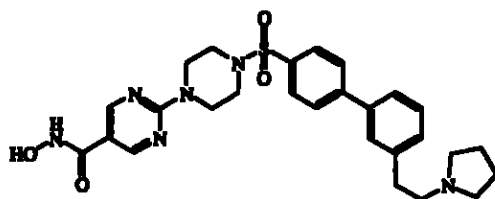
se agitó durante 6 días a temperatura ambiente una mezcla del intermediario 87 (0,00121 mol) en TFA (5% en MeOH) (60 ml) (después de 4 días se agregó TFA 0,25 ml) y el disolvente se evaporó (vac.) a temperatura ambiente. El residuo se cristalizó a partir de EtOAc mediante reflujo, el precipitado resultante se separó por filtración y se secó (vac.), resultando en 0,356 g (44,2%) del compuesto 125 .0,2 H₂O.C₂HF₃O₂, punto de fusión 146,9°C.

Ejemplo B30Preparación de

.C₂HF₃O₂

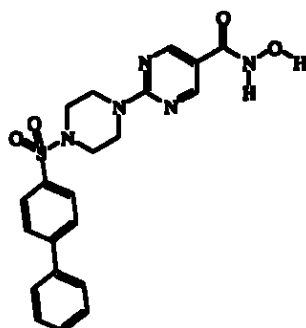
compuesto 126

Se agitó el intermediario 91 (0,00096 mol) en TFA (40 ml, 5% en DCM/ MeOH) a temperatura ambiente durante 4 días y el disolvente se evaporó en parte (vac.) a temperatura ambiente. La precipitación dio como resultado el concentrado y el precipitado se filtró, luego se secó (vac., 50°C), resultando en 0,455 g (78 %) del compuesto 126 .C₂HF₃O₂, punto de fusión 190,7°C.

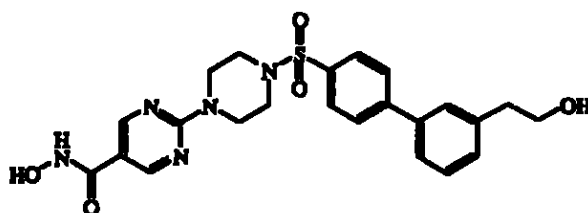
Ejemplo B31Preparación de1.16 C₂HF₃O₂

compuesto 127

Se agregó TFA (0,5 ml) a una mezcla del intermediario 97 (0,0004 mol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,22 g (66%) del compuesto 127. 1.16 C₂HF₃O₂, punto de fusión 243°C.

Ejemplo B32**Preparación de****compuesto 128**

Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas una mezcla del intermediario 100 (0,00021 mol) en TFA (5 ml, 5 % en MeOH) y DCM (1 ml), luego el disolvente se evaporó, resultando en el compuesto 128.

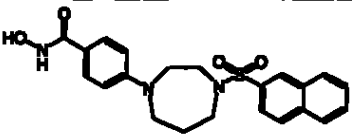
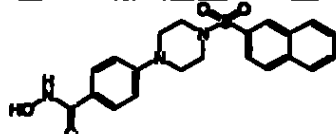
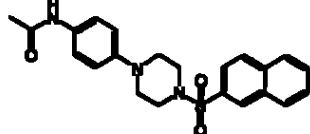
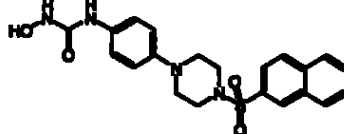
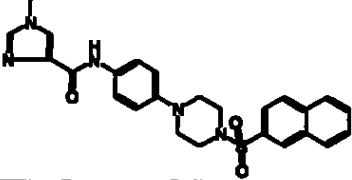
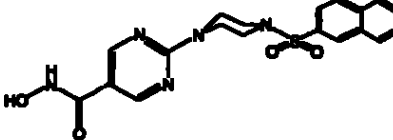
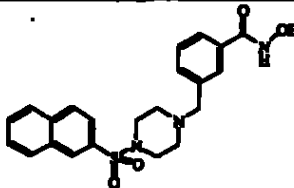
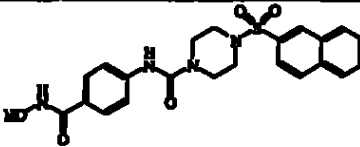
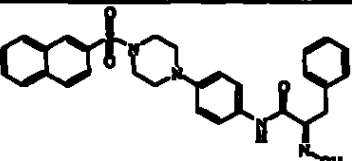
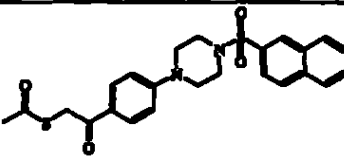
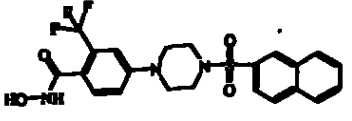
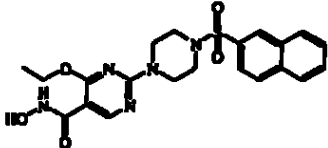
Ejemplo B33**Preparación de****compuesto 129**

Se agitó a temperatura ambiente durante 3 días una mezcla del intermediario 102 (0,0005 mol) en TFA (1,2 ml), MeOH (10 ml) y DCM (2 ml). Se agregó éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, resultando en 0,232 g (94%) del compuesto 129, punto de fusión >260°C.

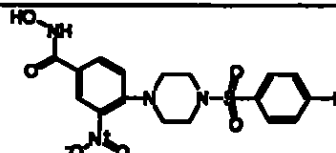
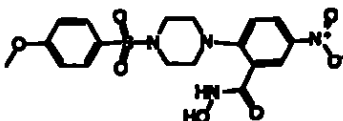
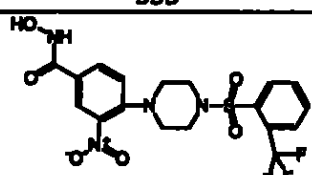
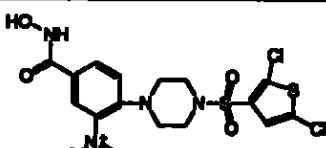
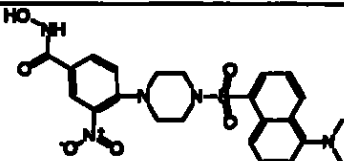
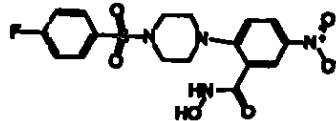
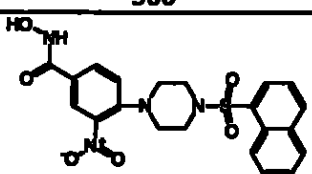
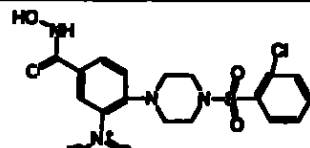
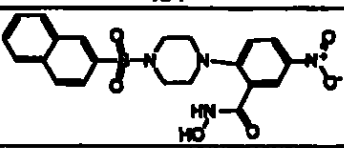
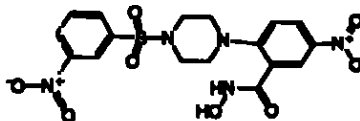
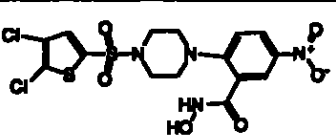
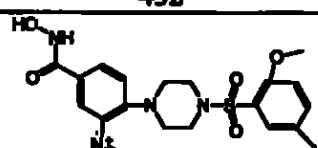
La tabla F-1 muestra los compuestos que fueron preparados de acuerdo con uno de los Ejemplos que aparecieron más arriba. Se utilizaron las siguientes abreviaturas en las tablas: Co. No. representa Compuesto Número, Ej. [Bn^o] se refiere al mismo método que el descrito en los ejemplos Bn^o, C₂HF₃O₂ significa la sal de trifluoracetato. Algunos compuestos han sido caracterizados mediante el punto de fusión (pf), otros compuestos fueron caracterizados por datos Espectrales de Masas [MH⁺] (ms.).

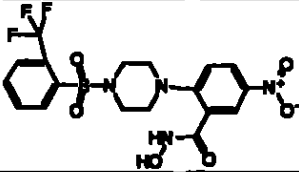
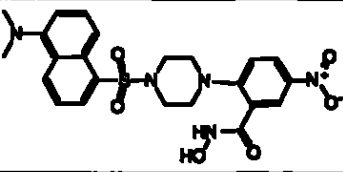
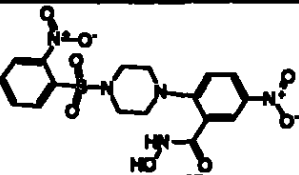
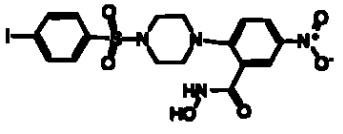
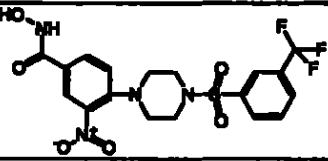
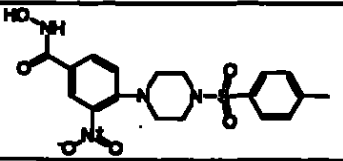
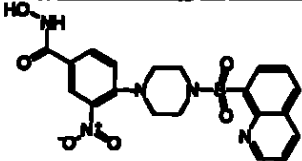
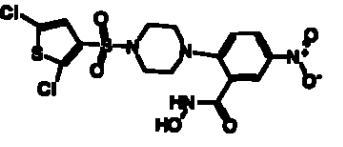
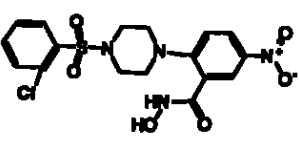
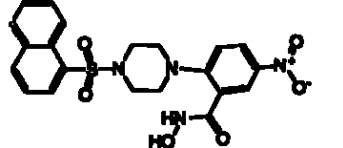
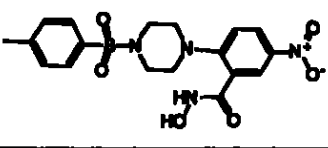
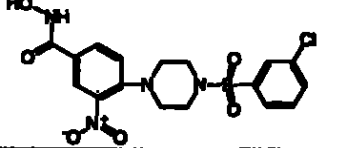
104

TABLA F-1

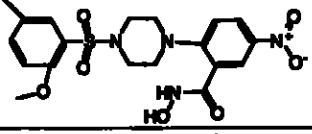
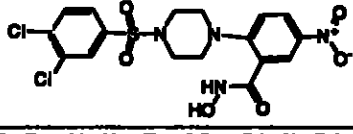
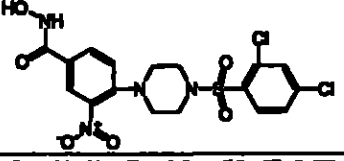
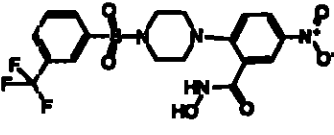
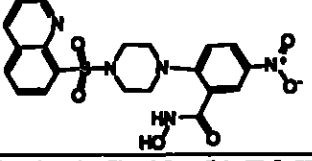
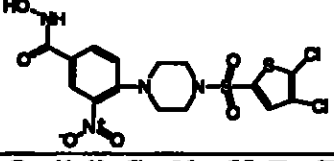
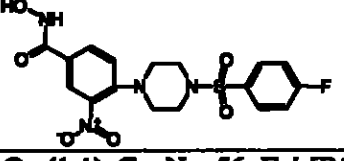
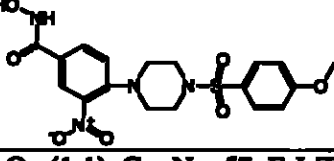
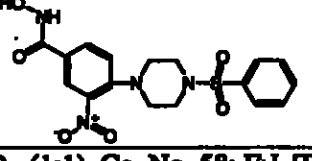
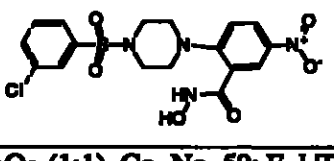
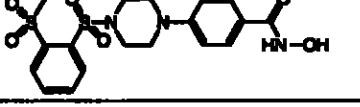
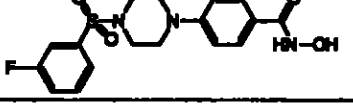
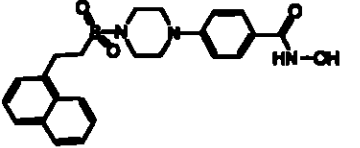
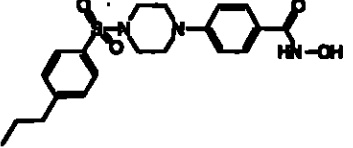
	
Co. No. 1; E ^J [B2]	Co. No. 2; E ^J [B3]
	
Co. No. 3; E ^J [B4]; PF . 200°C	Co. No. 4; Ex. [B5]; PF 210°C
	
Co. No. 5; E [B6]; PF . 252°C	Co. No. 6; E ^J [B7]; PF . 265°C
	
Co. No. 7; E ^J [B8]	Co. No. 8; E ^J [B9]
	
Co. No. 9; E ^J [B10]; PF . 226°C	Co. No. 10; E ^J [B11]; PF 179°C
	
Co. No. 11; E ^J [B12]; PF . 196°C	Co. No. 12; E ^J [B13]; m 197°C

Co. No. 13; E J [B14]; PF. 238°C	Co. No. 14; E J [B15]; MH ⁺ =373
Co. No. 15; E J [B16]	
Co. No. 16; E J [B1]	Co. No. 17; E J [B1]
C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Co. No. 18; E J [B1]	C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Co. No. 19; E J [B1]
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Co. No. 20; E J [B1]; ms. 447	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Co. No. 21; E J [B1]; ms. 457
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Co. No. 22; E J [B1]; ms. 447	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Co. No. 23; E J [B1]; ms. 452
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Co. No. 24; E J [B1]; ms. 452	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Co. No. 25; E J [B1]; ms. 477

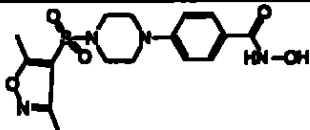
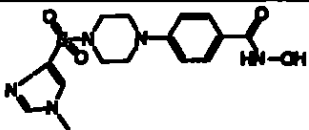
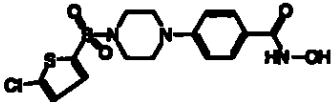
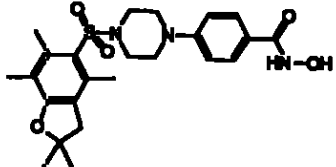
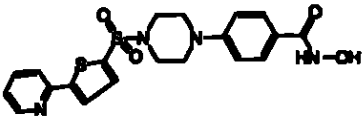
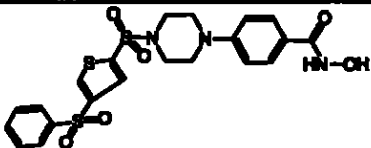
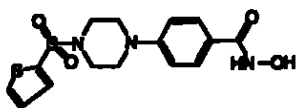
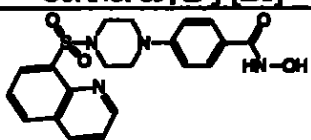
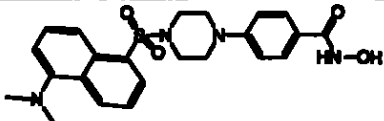
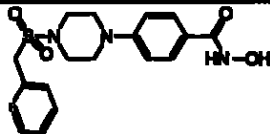
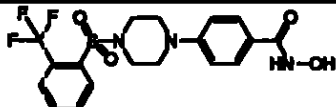
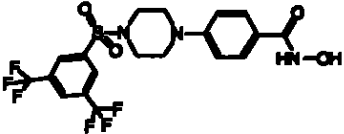
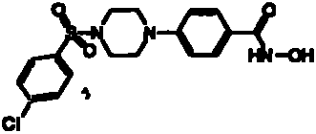
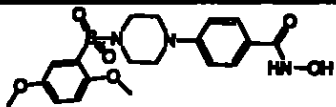
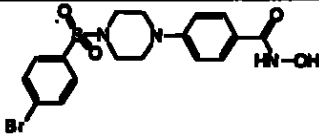
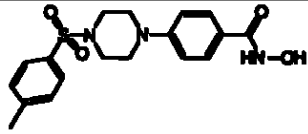
	
$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 26; E J [B1]; ms. 533	$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 27; E J [B1]; ms. 437
	
$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 28; E J [B1]; ms. 475	$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 29; E J [B1]; ms. 482
	
$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 30; E J [B1]; ms. 500	$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 31; E J [B1]; ms. 425
	
$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 32; E J [B1]; ms. 457	$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 33; E J [B1]; ms. 441
	
$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 34; E J [B1]; ms. 457	$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 35; E J [B1]; ms. 452
	
$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 36; E J [B1]; ms. 483	$.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 37; E J [B1]; ms. 451

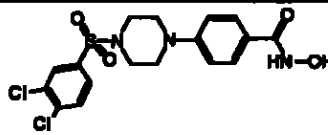
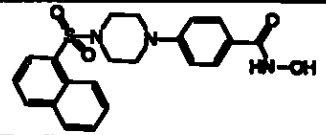
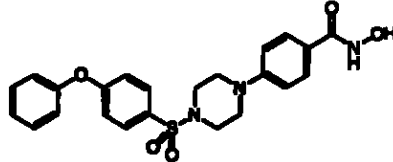
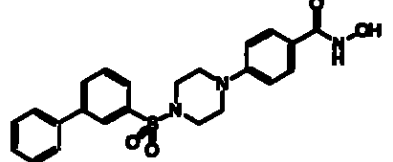
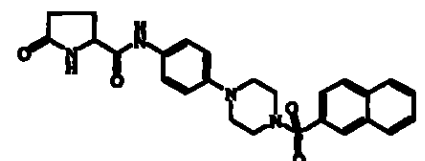
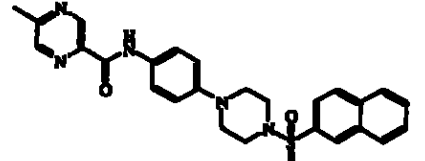
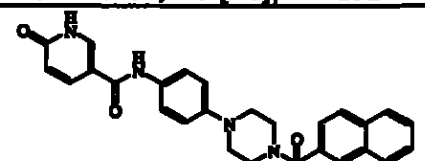
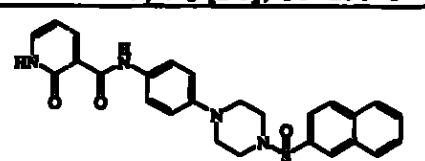
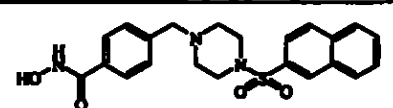
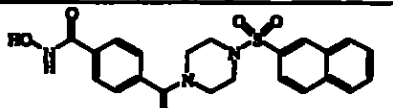
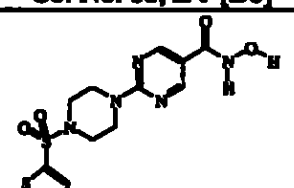
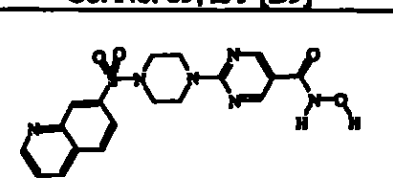
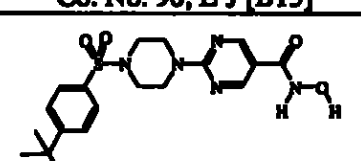
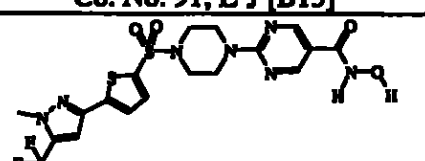
 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 38; E J [B1]; ms. 475	 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 39; E J [B1]; ms. 500
 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 40; E J [B1]; ms. 452	 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 41; E J [B1]; ms. 533
 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 42; E J [B1]; ms. 475	 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 43; E J [B1]; ms. 421
 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 44; E J [B1]; ms. 458	 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 45; E J [B1]; ms. 481
 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 46; E J [B1]; ms. 441	 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 47; E J [B1]; ms. 457
 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 48; E J [B1]; ms. 421	 $.C_2HF_3O_2$ (1:1), Co. No. 49; E J [B1]; ms. 441

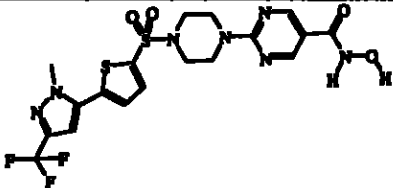
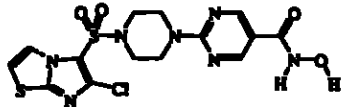
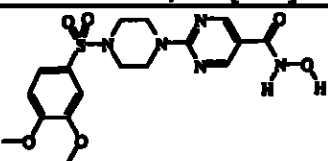
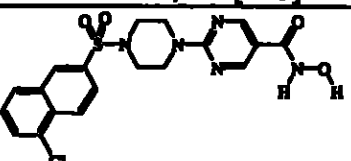
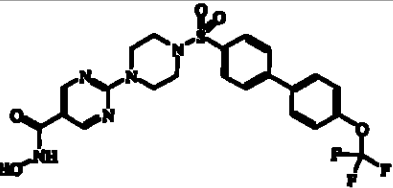
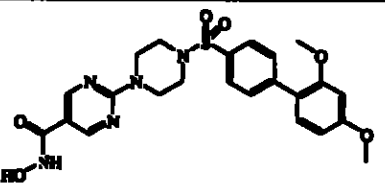
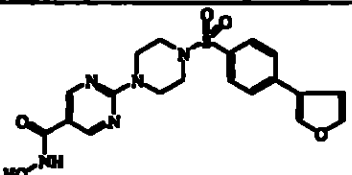
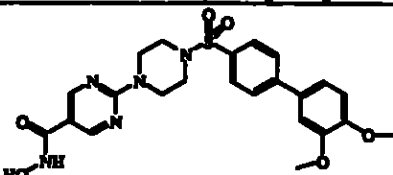
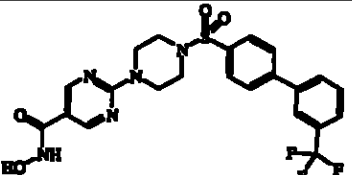
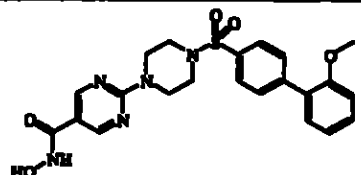
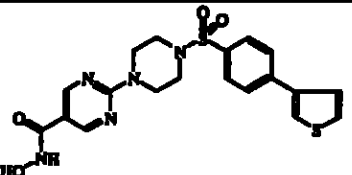
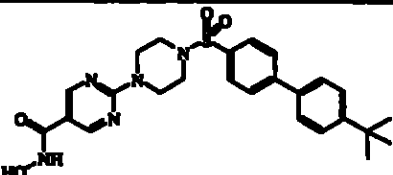
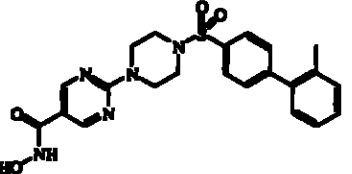
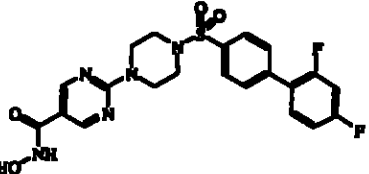
108

 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 50; E J [B1]; ms. 451	 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 51; E J [B1]; ms. 477
 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 52; E J [B1]; ms. 475	 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 53; E J [B1]; ms. 475
 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 54; E J [B1]; ms. 458	 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 55; E J [B1]; ms. 481
 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 56; E J [B1]; ms. 425	 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 57; E J [B1]; ms. 437
 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 58; E J [B1]; ms. 407	 <chem>C2HF3O2</chem> (1:1), Co. No. 59; E J [B1]; ms. 441
 Co. No. 60; E J [B1]	 Co. No. 61; E J [B1]; PF. 228°C
 Co. No. 62; E J [B1]	 Co. No. 63; E J [B1]; PF 230°C

108

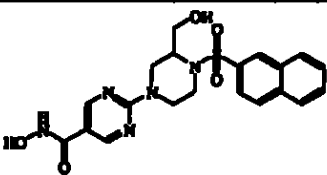
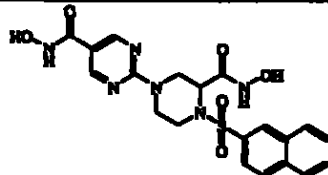
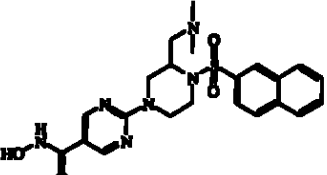
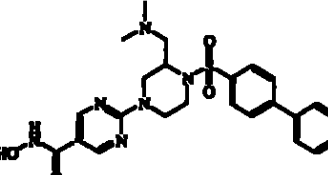
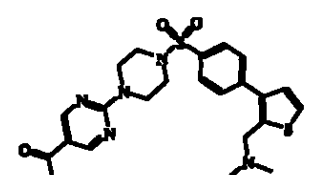
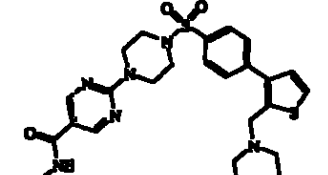
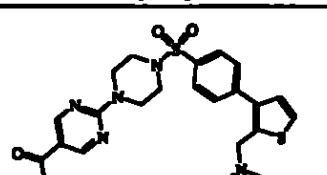
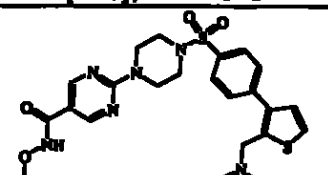
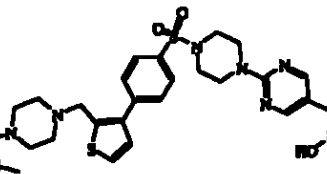
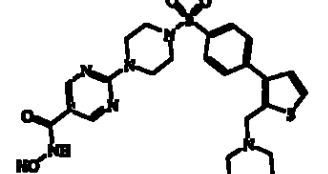
	
Co. No. 64; E j [B1]	Co. No. 65; E j [B1]; PF 252°C
	
Co. No. 66; E j [B1]; PF 231°C	Co. No. 67; E j [B1]; PF 226°C
	
Co. No. 68; E j [B1]	Co. No. 69; E j [B1]
	
Co. No. 70; E j [B1]; 228°C	Co. No. 71; [B1]
	
Co. No. 72; E j [B1]	Co. No. 73; E j [B1]
	
	Co. No. 74; E j [B1]; PF 234°C
	
Co. No. 75; E j [B1]	Co. No. 76; E j [B1]; PF 224°C
	
	Co. No. 77; E j [B1]
	
Co. No. 78; E j [B1]; PF 221°C	Co. No. 79; E j [B1]; PF 219°C

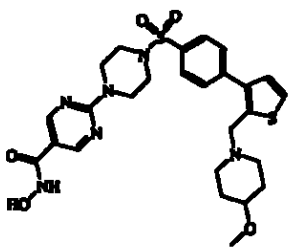
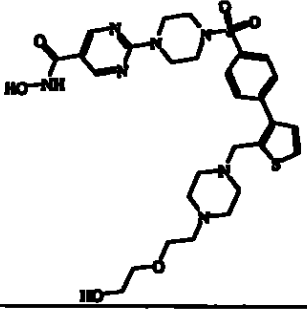
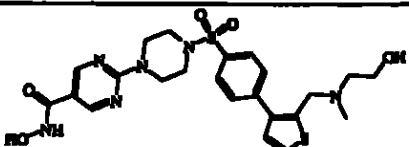
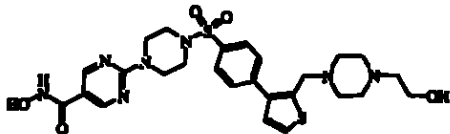
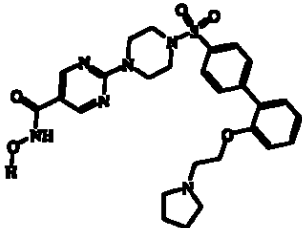
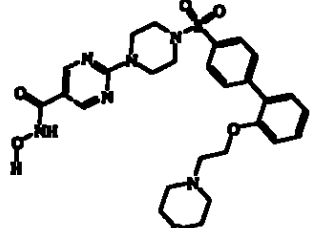
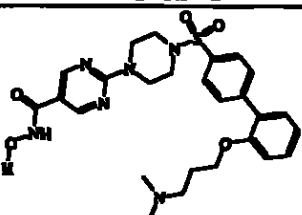
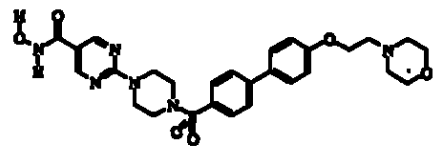
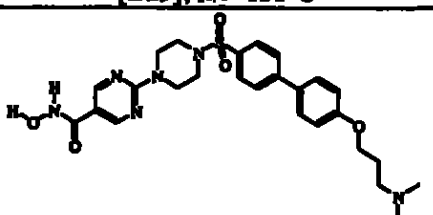
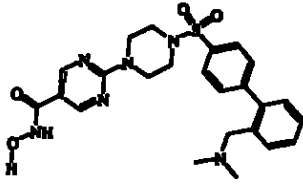
	
Co. No. 80; E J [B1]	Co. No. 81; E J [B1]
	
Co. No. 82; E J [B1]; PF 222°C	Co. No. 83; E J [B1]; PF 214°C
	
Co. No. 84; E J [B6]; PF 232°C	Co. No. 85; E J [B6]; PF 250°C
	
Co. No. 86; E J [B6]; PF 264°C	Co. No. 87; E J [B6]; PF >260°C
	
Co. No. 88; E J [B8]	Co. No. 89; E J [B9]
	
Co. No. 90; E J [B15]	Co. No. 91; E J [B15]
	
Co. No. 92; E J [B15]	Co. No. 93; E J [B15]

	
Co. No. 94; E J [B15]	Co. No. 95; E J [B15]
	
Co. No. 96; E J [B15]	Co. No. 97; E J [B15]
	
Co. No. 98; E J [B16]	Co. No. 99; E J [B16]
	
Co. No. 100; E J [B16]	Co. No. 101; E J [B16]
	
Co. No. 102; E J [B16]	Co. No. 103; E J [B16]
	
Co. No. 104; E J [B16]	Co. No. 105; E J [B16]
	
Co. No. 106; E J [B16]	Co. No. 107; E J [B16]

Co. No. 108; E J [B16]	Co. No. 109; E J [B16]
Co. No. 110; E J [B16]	Co. No. 111; E J [B16]
Co. No. 112; E J [B16]	Co. No. 130; E J [B16]
Co. No. 131; E J [B16]	Co. No. 132; E J [B16]
Co. No. 133; E J [B16]	Co. No. 134; E J [B16]
.C ₂ H ₂ F ₃ O ₂ ; Co. No. 135; E J [B16]	Co. No. 136; E J [B16]
Co. No. 137; E J [B16]	.1.6 C ₂ H ₂ F ₃ O ₂ ; Co. No. 138; E J [B16]

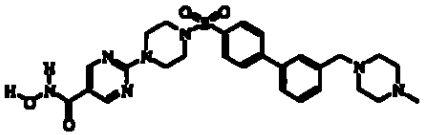
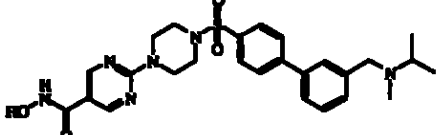
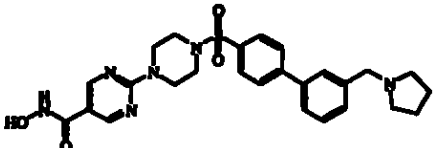
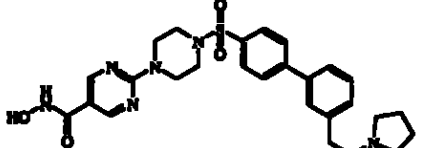
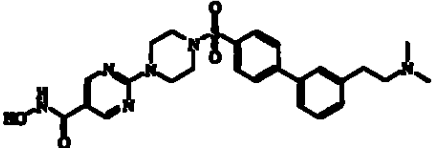
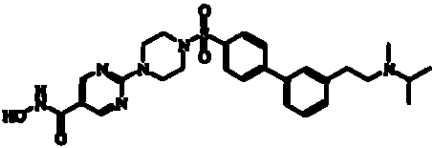
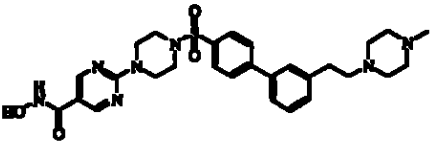
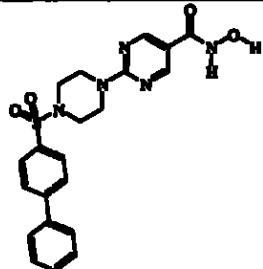
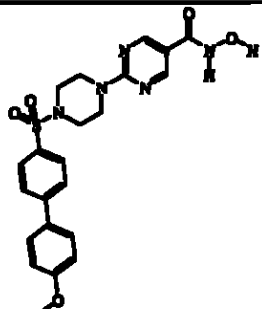
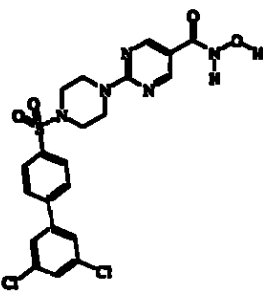
Co. No. 139; E J [B16]	.1.5 C ₂ F ₃ O ₂ ; Co. No. 140; E J [B16]
Co. No. 113; E J [B17]; PF 200°C	(S,S); Co. No. 114; E J [B18]; PF 225°C
Co. No. 141; E J [B18]; PF 240°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 115; E J [B19]; PF 135°C
Co. No. 116; E J [B20]; PF 249°C	Co. No. 142; E J [B20]; PF 183°C
.2 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 117; E J [B21]; 80°C	Co. No. 118; E J [B22]; PF 210°C
Co. No. 119; E J [B23]; PF 225°C	Co. No. 120; E J [B24]; PF >260°C

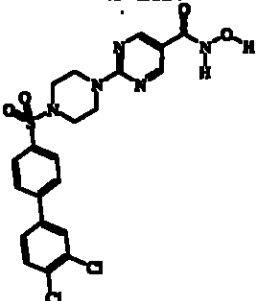
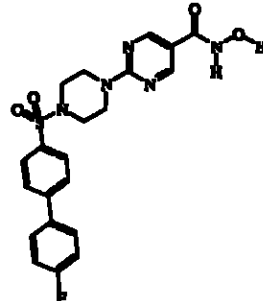
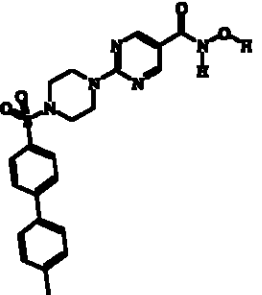
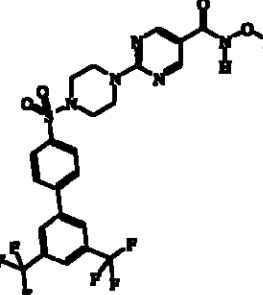
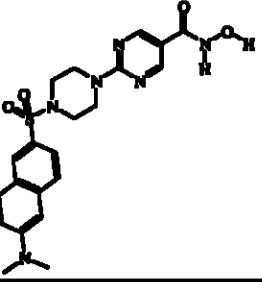
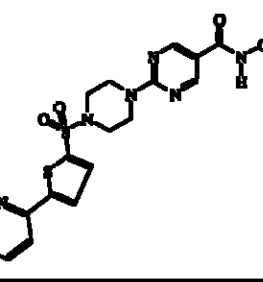
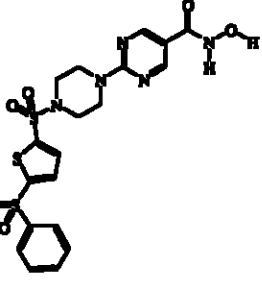
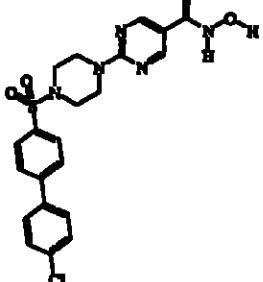
	
Co. No. 121; E j [B25]; . PF 220°C	Co. No. 122; E j [B26]; PF 166°C
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 123; E j [B27]; PF 114°C	.0.82 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 143; E j [B27]; PF 153°C
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 124; E j [B28]; PF 192°C	.0.65 H ₂ O.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 144; E j [B28]; PF 145°C
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 145; E j [B28]	.H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 146; E j [B28]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No.147; E j [B28]; PF 214.2°C	.H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 148; E j [B28]; PF 196.3°C

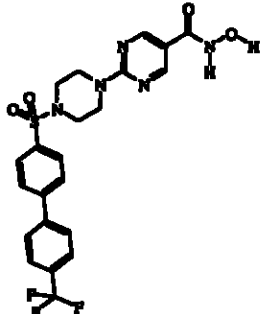
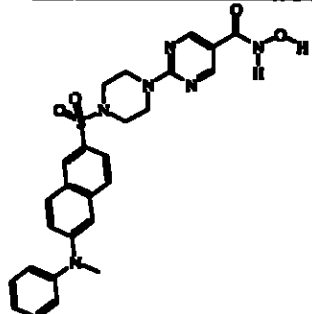
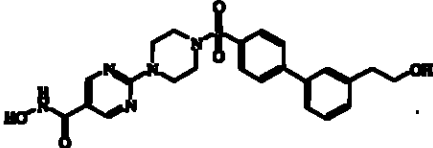
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 149; E J [B28]; PF 205°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 150; E J [B28]; PF 202.4°C
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 151; E J [B28]; PF 200°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 152; E J [B28]; PF 234°C
	
0.2 H ₂ O.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 125; E J [B29]; PF 146.9°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 153; E J [B29]
	
.0.6 H ₂ O.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 154; E J [B29]; PF 151°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No.155; E J[B29]; PF 40°C
	
.0.3 H ₂ O . 1.2 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 156; E J [B29]; PF 240°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 126; E J [B30]; PF 190.7

.0.5 H ₂ O .1.2 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 157; E J [B30]; PF 155°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 158; E J [B30]; PF 165°C
.0.3 H ₂ O .1.5 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 159; E J [B30]; PF 163°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 160; E J [B30]; PF 182°C
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 161; E J [B30]; PF >260°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 162; E J [B30]; PF 164°C
.0.6 H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 163; E J [B30]	.0.7 H ₂ O.1.5.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 164; E J [B30]; PF 139°C
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 165; E J [B30]; PF 197°C	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 166; E J [B30]; PF 183°C
.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 167; E J [B30]	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 168; E J [B30]

177

	
. 1.1 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 169; E J [B30]; PF 184°C	. 0.94 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 170; E J [B30]; PF 130°C
	
. 1.03 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 171; E J [B30]; PF 205°C	. 1.16 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 127; E J [B31]; PF 243°C
	
. 1.18 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 172; E J [B31]; PF 254°C	. 1.17 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 173; E J [B31]; PF 224°C
	
. C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 174; E J [B31]; PF 164°C	Co. No. 128; E J [B32]
	
Co. No. 175; E J [B32]	Co. No. 176; E J [B32]

	
Co. No. 177; E J [B32]	Co. No. 178; E J [B32]
	
Co. No. 179; E J [B32]	Co. No. 180; E J [B32]
	
Co. No. 181; E J [B32]	Co. No. 182; E J [B32]
	
Co. No. 183; E J [B32]	Co. No. 184; E J [B32]

	
Co. No. 185; E J [B32]	Co. No. 186; E J [B32]
	
Co. No. 129; E J [B33]; PF >260°C	

C. Ejemplo farmacológico:

El ensayo in vitro para la inhibición de la histona-desacetilasa (véase 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 utilizando un ensayo colorimétrico para toxicidad celular o supervivencia (Mosmann Tim, Journal of Immunological Methods 65: 55-63, 1983) (véase ejemplo C.2).

La solubilidad cinética en medio acuoso mide la capacidad de un compuesto para permanecer en solución acuosa luego de dilución (véase ejemplo C.3).

Las soluciones de materia prima DMSO son diluidas con un disolvente tampón acuoso único en 3 pasos consecutivos. Para cada dilución se mide la turbidez con un nefelómetro.

La penetrabilidad de un fármaco expresa su capacidad de moverse de un medio hacia dentro o a través de otro. Específicamente su capacidad de moverse a través de la membrana intestinal hacia dentro del torrente sanguíneo y/o desde el torrente sanguíneo hacia dentro del objetivo. La penetrabilidad (véase ejemplo C.4) puede medirse a través de la formación de una bicapa fosfolipídica de membrana artificial inmovilizada con filtro. En el ensayo de membrana artificial inmovilizada con filtro, se forma un "sandwich" con una placa de 96 pocillos y una placa de filtro de 96 pocillos, de modo que cada pocillo compuesto es dividido en dos cámaras con una solución donante en el fondo y una solución aceptora en la parte superior, separadas por un disco de micro-filtro de 125 μm (poros de 0,45 μm), revestido con 2% (peso/v) de solución de dodecano de dioleoilfosfatidilcolina, bajo condiciones que bicapas multi-lamelares se forman dentro de los canales del filtro cuando el sistema contacta una solución tampón acuosa. La penetrabilidad de los compuestos a través de esta membrana artificial se mide en cm/s . El propósito consiste en observar la penetración de los fármacos a través de una membrana artificial paralela a 2 pH diferentes: 4,0 y 7,4. La detección de los compuestos se efectúa con espectrometría de UV a longitud de ondas óptima entre 250 y 500 nm.

El metabolismo de los fármacos significa que un compuesto xenobiótico o endobiótico soluble en lípidos es transformado enzimáticamente en (a) metabolito(s) polar(es), hidrosoluble(s) y excretable(s). El órgano principal para el metabolismo de los fármacos es el hígado. Los productos metabólicos son a menudo menos activos que el fármaco progenitor o inactivo. Sin embargo, algunos metabolitos pueden tener actividad aumentada o efectos tóxicos. Por lo tanto, el metabolismo de los fármacos puede incluir tanto procesos de "destoxicación" como de "toxicación". Uno de los sistemas de enzimas principales que determina la capacidad del organismo de tratar con fármacos y químicos se

representa por las monooxigenasas del citocromo P450, que son enzimas dependientes de NADPH. La estabilidad metabólica de los compuestos puede determinarse in vitro con el uso de tejido humano subcelular (véase ejemplo C.5). Aquí, la estabilidad metabólica de los compuestos es expresada como % del fármaco metabolizado después de 15 minutos de incubación de estos compuestos con microsomas. La cuantificación de los compuestos se determinó mediante análisis de LC-MS.

El supresor tumoral p53 activa transcripcionalmente una cantidad de genes incluido el gen WAF1/CIP1 como respuesta al daño de ADN. 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 proliferantes (PCNA) en células normales aunque no células transformadas y parece ser un inhibidor universal de la actividad de CDK. Una consecuencia de la unión p21WAF1 a CDK y la inhibición de la misma consiste en evitar la fosforilación dependiente de CDK y posterior inactivación de la proteína Rb, lo cual es esencial para la progresión del ciclo celular. La inducción de p21WAF1 como respuesta al contacto celular con un inhibidor de HDAC es por lo tanto un indicador potente y específico de la inhibición de la progresión del ciclo celular en ambos puntos de control G1 y G2.

La capacidad de los compuestos para inducir p21WAF1 se midió con el ensayo de inmunoabsorbencia ligada a las enzimas p21WAF1 (WAF1 ELISA de Oncogeno). El ensayo de p21WAF1 es un inmunoensayo de enzimas "sandwich" que emplea tanto anticuerpos monoclonales de ratón como policlonales de conejo. Un anticuerpo policlonal de conejo, específico para la proteína WAF1 humana, ha sido inmovilizado sobre la superficie de los pocillos de plástico provistos en el kit. Cualquier p21WAF presente en la muestra a ser ensayada se unirá al anticuerpo de captura. El anticuerpo monoclonal detector biotinilado

también reconoce la proteína p21WAF1 humana, y se ligará a cualquier p21WAF1, la cual ha sido retenido por el anticuerpo de captura. El anticuerpo detector, a su vez, está unido mediante estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante. La peroxidasa de rábano picante cataliza la conversión del sustrato cromogénico tetra-metilbenzidina a partir de una solución incolora a una solución azul (o amarilla después de la adición de reactivo de interrupción), la intensidad de la cual es proporcional a la cantidad de proteína p21WAF1 unida 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 p21 WAF1 (provisto liofilizado) (véase ejemplo C.6).

Los inhibidores de HDAC específicos no deberían inhibir otras enzimas como las proteínas CYP P450 abundantes. Las proteínas CYP P450 (expresadas en *E. coli*) 3A4, 2D6 en 2C9 convierten sus sustratos específicos en una molécula fluorescente. La proteína CYP3A4 convierte la 7-benciloxi-trifluormetilcumarina (BFC) en 7-hidroxi-trifluormetilcumarina. La proteína CYP2D6 convierte la 3-[2-(N,N-diethyl-N-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metilcumarina (AMMC) en clorhidrato de 3-[2-(N,N-diethylamino)etil]-7-hidroxi-4-metilcumarina y la proteína CYP2C9 convierte la 7-metoxi-4-trifluormetilcumarina (MFC) en 7-hidroxi-trifluormetilcumarina. Los compuestos que inhiben la reacción enzimática darán como resultado una disminución de la señal fluorescente (véase ejemplo C.7).

Ejemplo C.1: Ensayo In Vitro para la Inhibición de histona-desacetilasa:

Se incubaron extractos nucleares de HeLa (proveedor: Biomol) a 60 ug/ml con 2×10^{-6} M de sustrato de péptido radiorotulado. Como sustrato para medir la actividad de HDAC se utilizó un péptido sintético, es decir, los aminoácidos 14-21 de histona H4. El sustrato es biotinilado en la parte de la terminal NH_2 con un espaciador de ácido 6-aminohexanoico, y es protegido en la parte de la terminal

COOH mediante un grupo amida y específicamente [^3H]acetilado en lisina 16. El sustrato, biotin-(6-aminoheptanoico)Gly-Ala-([^3H]-acetil-Lys-Arg-His-Arg-Lys-Val-NH₂), se agregó en un tampón que contenía Hepes 25 mM, sacarosa 1 M, BSA 0,1 mg/ml y Triton X-100 al 0,01% a pH 7,4. Después de 30 min se terminó la reacción de desacetilación mediante la adición de HCl y ácido acético. (Concentración final 0,035 mM y 3,8 mM respectivamente). Después de detener la reacción, se extrajo el ^3H -acetato con acetato de etilo. Después del mezclado y centrifugación, la radioactividad en una alícuota de la fase superior (orgánica) se contó en un contador β .

Para cada experimento, controles (que contenían extracto nuclear de HeLa y DMSO sin compuesto), una incubación de testigo (que contenía DMSO pero no extracto nuclear de HeLa o compuesto) y muestras (que contenían compuesto disuelto en DMSO y extracto nuclear de HeLa) se operaron en paralelo. En primera instancia, los compuestos fueron ensayados a una concentración de 10^{-5}M . Cuando los compuestos mostraron actividad a 10^{-5}M , se hizo una curva de concentración- respuesta en donde los compuestos fueron ensayados a concentraciones entre 10^{-5}M y 10^{-12}M . En cada ensayo el valor del testigo fue sustraído de los valores de control y de las muestras. La muestra de control representó el 100% de desacetilación del sustrato. Para cada muestra se expresó la radioactividad como un porcentaje del valor medio de los controles. Cuando los valores IC_{50} apropiados (concentración del fármaco, necesaria para reducir la cantidad de metabolitos a 50% del control) estos se computaron utilizando análisis probit para datos calificados. En la presente, los efectos de los compuestos de ensayo son expresados como pIC_{50} (el valor log negativo del valor IC_{50}). Todos los compuestos ensayados mostraron actividad enzimática a una concentración de ensayo de 10^{-5}M y 144 compuestos tenían una $\text{pIC}_{50} \geq 5$ (véase tabla F-2).

Ejemplo C.2: Determinación de actividad antiproliferativa en células A2780

Todos los compuestos ensayados fueron disueltos en DMSO y se prepararon diluciones adicionales en un medio de cultivo. Las concentraciones de DMSO finales nunca excedieron el 0,1 % (v/v) en ensayos de proliferación celular. Los controles contenían células A2780 y DMSO sin compuesto y los testigos contenían DMSO pero sin células. Se disolvió MTT a 5 mg/ml en PBS. Se preparó un tampón de glicina formado por glicina 0,1 M y NaCl 0,1 M regulado hasta pH 10,5 con NaOH (1 N) (todos los reactivos eran de Merck).

Las células de carcinoma de ovario A2780 humanas (una gentil donación del Dr. T.C. Hamilton [Fox Chase Cancer Centre, Pensilvania, Estados Unidos de América]) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 ug/ml de gentamicina y suero de ternero fetal al 10%. Las células se mantuvieron rutinariamente como cultivos de monocapa a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% humedecida. Se hizo pasaje de las células una vez por semana utilizando una solución de tripsina/ EDTA a una relación dividida de 1:40. Todos los medios y suplementos fueron obtenidos de Life Technologies. Las células estaban libres de contaminación de micoplasma según lo determinado utilizando el kit de Cultivo de Tejido de Micoplasma Gen-Probe (proveedor: BioMérieux).

Las células fueron sembradas en placas de cultivo de 96 pocillos NUNC™ (Proveedor: Life Technologies) y se dejaron adherir al plástico durante la noche. Las densidades utilizadas para la colocación en placas eran 1500 células por pocillo en un volumen total de 200 ul de medio. Después de la adhesión de las células a las placas, se cambió el medio y se agregaron los fármacos y/o disolventes a un volumen final de 200 ul. Después de cuatro días de incubación, se reemplazó el medio por 200 ul de medio fresco y se evaluó la densidad celular y la viabilidad utilizando un ensayo basado en MTT. A cada pocillo, se le agregó una solución de MTT 25 ul y las células fueron adicionalmente incubadas durante

2 horas a 37°C. Luego, el medio fue cuidadosamente aspirado y el producto de MTT-formazan azul fue solubilizado mediante la adición de 25 μ l de tampón de glicina seguido por 100 μ l de DMSO. Las placas de microensayo se agitaron durante 10 min en una agitadora de microplacas y se midió la absorbancia a 540 nm utilizando un espectrofotómetro de 96 pocillos Emax (Proveedor: Sopachem). Dentro de un experimento, los resultados para cada condición experimental son la media de 3 pocillos de replicación. Para propósitos de cribado inicial, los compuestos fueron ensayados a una única concentración fija de 10^{-6} M. Para los compuestos activos, los experimentos fueron repetidos para establecer las curvas de concentración- respuesta completas. Para cada experimento, los controles (que no contenían fármaco) y una incubación de testigo (que no contenía células o fármacos) se operaron en paralelo. El valor del testigo fue sustraído de todos los valores de controles y muestras. Para cada muestra, el valor medio para el crecimiento celular (en unidades de absorbancia) se expresó como un porcentaje del valor medio para el crecimiento celular del control. Cuando fuese apropiado, los valores de IC_{50} (concentración del fármaco, necesaria para reducir el crecimiento celular al 50% del control) se computaron utilizando análisis probit para datos calificados (Finney, D.J., Probit Analyses, 2da Ed. Capítulo 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge 1962). En la presente, los efectos de los compuestos de ensayo son expresados como pIC_{50} (el valor log negativo del valor IC_{50}). La mayoría de los compuestos ensayados mostraron actividad celular a una concentración de ensayo de 10^{-6} M y 129 compuestos tuvieron una $pIC_{50} \geq 5$ (véase la tabla F-2)

Ejemplo C.3: Solubilidad cinética en medios acuosos

En el primer paso de dilución, 10 μ l de una solución inicial concentrada del compuesto activo, solubilizados en DMSO (5 mM), se agregaron a 100 μ l de tampón de citrato de fosfato pH 7,4 y se mezcló. En el segundo paso de dilución,

se dispensó adicionalmente una alícuota (20 ul) del primer paso de dilución en 100 ul de tampón de citrato de fosfato pH 7,4 y se mezcló. Finalmente, en el tercer paso de dilución, se diluyó adicionalmente una muestra (20 ul) del segundo paso de dilución en 100 ul de tampón de citrato de fosfato pH 7,4 y se mezcló. Todas las diluciones se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos. Inmediatamente después del último paso de dilución, se midieron la turbidez de los tres pasos de dilución consecutivos con un nefelómetro. La dilución se llevó a cabo por triplicado para cada compuesto para excluir errores ocasionales. Con base en las mediciones de la turbidez, se realizó un ranking 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 no es clara y la segunda dilución es clara. Los compuestos con baja solubilidad obtuvieron un puntaje de 1 y para estos compuestos tanto la primera como la segunda dilución no son claras. Se midió la solubilidad de 112 compuestos fue medida. De estos compuestos, 42 mostraron un puntaje de 3, treinta y dos tuvieron un puntaje de 2 y 38 demostraron un puntaje de 1 (véase la tabla F-2).

Ejemplo C.4: Análisis de penetrabilidad de membrana artificial en paralelo

Las muestras iniciales (alícuotas de 10 ul de una solución inicial de 5 mM en 100% DMSO) se diluyeron en un pocillo profundo o placa de Pre-mezcla que contenía 2 ml de un sistema tampón acuoso pH 4 o pH 7,4 (PSR4 System Solution Concentrate (pION)). Antes de agregar las muestras a la placa de referencia, se agregaron 150 ul de tampón a los pocillos y se llevó a cabo una medición de UV de testigo. A continuaciones descartó el tampón y la placa se utilizó como placa de referencia. Todas las mediciones se llevaron a cabo en placas resistentes a UV (proveedor: Costar o Greiner).

Después de la medición de testigo de la placa de referencia, se agregaron 150 ul de las muestras diluidas a la placa de referencia y se agregaron 200 ul de las muestras diluidas a placa donante 1. Una placa de filtro aceptora 1 (proveedor: Millipore, tipo: MAIP N45) se revistió con 4 ul de la solución formadora de membrana artificial (1,2-Dioleoil-sn-Glycer-3-Fosfocolina en Dodecano que contenía 0,1% 2,6-Di-ter-butil-4-metilfenol y se colocó sobre la placa donante 1 para formar un "sandwich". El tampón (200 ul) fue dispensado en los pocillos aceptores en la parte superior. El sandwich fue cubierto con una tapa y se almacenó durante 18 h a temperatura ambiente en la oscuridad.

Una medida de testigo de la placa aceptora 2 se llevó a cabo mediante la adición de 150 ul de tampón a los pocillos, seguida por una medición de UV. Después de la medición del testigo de la placa aceptora 2, se descartó el tampón y se transfirieron 150 ul de la solución aceptora desde la placa de filtro aceptora 1 a la placa aceptora 2. Luego la placa de filtro aceptora 1 fue retirada del sandwich. Después de la medición del testigo de la placa donante 2 (véase más arriba), se transfirieron 150 ul de la solución donante desde la placa donante 1 a la placa donante 2. Los espectros de UV de la placa donante 2, la placa aceptora 2 y los pocillos de la placa de referencia fueron barridos (con un SpectraMAX 190). Todos los espectros fueron procesados para calcular la penetrabilidad con el Software PSR4p Command. Todos los compuestos se midieron por triplicado. Se utilizaron Carbamezapine, griseofulvina, acicloguanisina, atenolol, furosemida y clorotiazida como patrones en cada experimento. Los compuestos fueron clasificados en 3 categorías como teniendo una baja penetrabilidad (efecto medio $< 0,5 \times 10^{-6}$ cm/s; puntaje 1), una penetrabilidad media (1×10^{-6} cm/s $>$ efecto medio $\geq 0,5 \times 10^{-6}$ cm/s; puntaje 2) o una elevada penetrabilidad ($\geq 0,5 \times 10^{-6}$ cm/s; puntaje 3). Catorce de los 22 compuestos ensayados mostraron al menos un puntaje de 3 en uno o ambos pH medidos. Tres compuestos mostraron al

menos un puntaje de 2 en uno de los pH medidos y 5 compuestos mostraron solamente un puntaje de 1 en uno de los pH medidos.

Ejemplo C.5: Estabilidad metabólica

Se prepararon preparaciones de tejido sub-celular de acuerdo con Gorrod y otros (Xenobiotica 5: 453-462, 1975) mediante separación centrífuga después de la homogeneización mecánica de tejido. Se roció tejido de hígado en tampón de Tris-HCl 0,1 M (pH 7,4) enfriado con hielo para lavar el exceso de sangre. Luego, el tejido se secó con papel secante, se pesó y se cortó en fragmentos grandes utilizando tijeras quirúrgicas. Los pedazos de tejido fueron homogeneizados en 3 volúmenes de tampón de fosfato 0,1 M enfriado con hielo utilizando un Potter-S (Braun, Italia) equipado con una mano de mortero de Teflon o un homogeneizador Sorvall Omni-Mix, durante 7 x 10 seg. En ambos casos, el recipiente se mantuvo en/sobre hielo durante el proceso de homogeneización.

Los homogenatos del tejido fueron centrifugados a 9000 x g durante 20 minutos a 4 °C utilizando una centrífuga Sorvall o Ultracentrífuga Beckman. El sobrenadante resultante se almacenó a -80°C y es designado "S9".

La fracción S9 puede ser adicionalmente centrifugada a 100.000 x g durante 60 minutos (4 °C) utilizando una ultracentrífuga Beckman. El sobrenadante resultante se aspiró con cuidado, se distribuyó en alícuotas y se designó como "citósol". El gránulo fue resuspendido en tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,4) en un volumen final de 1 ml por 0,5 g de peso de tejido original y se designó como "microsomas".

Todas las fracciones sub-celulares fueron distribuidas en alícuotas, congeladas inmediatamente en nitrógeno líquido y almacenadas a -80 °C hasta su utilización.

Para las muestras objeto del ensayo, la mezcla de incubación contenía PBS (0,1 M), compuesto (5 uM), microsomas (1 mg/ml) y un sistema generador

de NADPH (glucosa-6-fosfato 0,8 mM, cloruro de magnesio 0,8 mM y 0,8 Unidades de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Las muestras de control contenían el mismo material pero los microsomas fueron reemplazados por microsomas inactivados por calor (10 min a 95 grados Celsius). La recuperación de los compuestos en las muestras de control fue siempre del 100%.

Las mezclas fueron preincubadas durante 5 min a 37 grados Celsius. La reacción se inició en tiempo cero ($t = 0$) mediante la adición de NADP 0,8 mM y las muestras fueron incubadas durante 15 min ($t = 15$). La reacción fue terminada mediante la adición de 2 volúmenes de DMSO. Luego, las muestras fueron centrifugadas durante 10 min a $900 \times g$ y los sobrenadantes fueron almacenados a temperatura ambiente durante no más de 24 horas antes del análisis. Todas las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado. El análisis de los sobrenadantes se llevó a cabo con análisis LC-MS. La elución de las muestras se llevó a cabo en un Xterra MS C18 (50 x 4,6 mm, 5 μ m, Waters, Estados Unidos). Se utilizó un sistema de HPLC Alliance 2790 (Proveedor: Waters, Estados Unidos). La elución fue con tampón A (acetato de amonio 25 mM (pH 5,2) en H_2O / acetonitrilo (95/5), siendo el disolvente B acetonitrilo y el disolvente C metanol a un índice de flujo de 2,4 ml/ min. El gradiente empleado fue para aumentar la concentración de la fase orgánica de 0 % más del 50 % B y 50 % C en 5 min hasta 100 % B en 1 min en forma lineal y se mantuvo la concentración de la fase orgánica fija durante 1,5 min. adicionales. El volumen de inyección total de las muestras fue de 25 μ l.

Se utilizó como detector un espectrómetro de masas cuadrípolo triple Quattro (proveedor: Micromass, Manchester, Reino Unido). La fuente y la temperatura de desolvatación se fijaron en 120 y 350°C respectivamente y se utilizó nitrógeno como nebulizador y gas de secado. Los datos fueron adquiridos en modalidad de barrido positiva (reacción de iones única). El voltaje del cono se fijó en 10 V y el tiempo de permanencia fue de 1 seg.

Se expresó la estabilidad metabólica como % de metabolismo del compuesto después de 15 min de incubación en presencia de microsomas activos (E(act)) (% de metabolismo = 100% -

$$((\text{Corriente Iónica Total (TIC) de E(act) a } t=15) \times 100).$$

$$\text{TIC de E(act) a } t=0$$

Los compuestos que tenían un porcentaje de metabolismo inferior al 20% fueron definidos como estables altamente metabólicos. Los compuestos que tenían un metabolismo entre el 20 y el 70% fueron definidos como estables en forma intermedia y los compuestos que mostraron un porcentaje de metabolismo superior al 70 fueron definidos como estables metabólicos bajos. Siempre se incluían tres compuestos de referencia siempre que se llevó a cabo un cribado de estabilidad metabólica. Se incluyó Verapamil como un compuesto con baja estabilidad metabólica (% de metabolismo = 73%). Se incluyó Cisapride como un compuesto con estabilidad metabólica media (% de metabolismo 45%) y propanol se incluyó como un compuesto con estabilidad metabólica intermedia a alta (25 % de metabolismo). Estos compuestos de referencia se utilizaron para validar el ensayo de estabilidad metabólica.

Se ensayaron cinco compuestos. Tres compuestos tenían un porcentaje de metabolismo inferior al 20% y dos compuestos tenían un porcentaje de metabolismo entre el 20 y el 70%.

Ejemplo C.6: capacidad de inducción de p21

Se ha aplicado el siguiente protocolo para determinar el nivel de expresión de la proteína p21 en células de carcinoma de ovario A2780 humanas. Las células A2780 (20000 células /180 ul) se sembraron en placas de 96 micropocillos en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 ug/ml de gentamicina y 10% suero de ternera fetal. 24 Horas antes de la lisis de las células, los compuestos fueron agregados a concentraciones finales de 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} y

10^{-8} M. Todos los compuestos ensayados fueron disueltos en DMSO y se prepararon diluciones adicionales en medio de cultivo. 24 Horas después de la adición del compuesto, los sobrenadantes fueron eliminados de las células. Las células se lavaron con 200 μ l de PBS enfriado con hielo. Los pocillos fueron aspirados y se agregaron 30 μ l de tampón de lisis (Tris.HCl 50 mM (pH 7,6), NaCl 150 mM, 1% Nonidet p40 y 10% glicerol. Las placas fueron incubadas durante la noche a -70°C .

La cantidad apropiada de pocillos de microtítulo fue eliminada de la bolsa de lámina y se colocó en un sostenedor de pocillos vacío. Se preparó una solución de elaboración (1x) del Tampón de Lavado (20x concentrado de lavado de placas: 100 ml solución concentrada 20 veces de PBS y surfactante. Contiene 2% de cloroacetamida). El patrón p21WAF liofilizado fue reconstituido con H_2O destilada y adicionalmente diluida con diluyente de muestra (provisto en el kit)

Las muestras fueron preparadas diluyendo 1:4 en diluyente de la muestra. Las muestras (100 μ l) y los patrones p21WAF1 (100 μ l) se colocaron en pipetas en los pocillos apropiados y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Los pocillos se lavaron 3 veces con 1x tampón de lavado y luego 100 μ l de reactivo de anticuerpo detector (una solución de anticuerpo p21WAF1 monoclonal biotinilado) se pipeteó en cada pocillo. Los pocillos fueron incubados a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se lavaron tres veces con 1x de tampón de lavado. El conjugado 400x (conjugado de estreptavidina de peroxidasa: solución concentrada 400 veces) se diluyó y se agregaron 100 μ l de la solución 1x a los pocillos. Los pocillos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min y luego se lavaron 3 veces con tampón de lavado 1x y 1 vez con H_2O destilada. La solución de sustrato (sustrato cromogénico) (100 μ l) se agregó a los pocillos y los pocillos se incubaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Se agregó la solución de detención a cada pocillo en el

mismo orden que la solución de sustrato previamente agregada. Se midió la absorbancia en cada pocillo utilizando un lector de placas espectrofotométrico a longitudes de ondas duales de 450/ 595 nm.

Para cada experimento, los controles (que no contenían fármaco) y una incubación testigo (que no contenía células o fármacos) se llevaron a cabo en paralelo. El valor del testigo fue sustraído de todos los valores de control y de muestra. Para cada muestra, el valor para la inducción de p21WAF1 (en unidades de absorbancia) se expresó como el porcentaje del valor para p21WAF1 presente en el control. El porcentaje de inducción superior al 130% fue definido como inducción significativa. Se ensayaron treinta y cuatro compuestos en este ensayo. Veintiocho mostraron inducción significativa.

Ejemplo C.7: Capacidad de inhibición de P450

Todos los compuestos ensayados fueron disueltos en DMSO (5 mM) y una dilución adicional hasta 5×10^{-4} M se preparó en acetonitrilo. Se prepararon diluciones adicionales en tampón de ensayo (tampón de fosfato de NaK 0,1M pH 7,4) y la concentración de disolvente final nunca superó el 2%.

El ensayo para la proteína CYP3A4 comprende por pocillo 15 pmol P450/ mg de proteína (en tampón de NaKfosfato 0,01 M + 1,15% KCl), un sistema generador de NADPH (Glucosa-6-fosfato 3,3 mM, 0,4 U/ml de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADP 1,3 mM y $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 3,3 mM en tampón de ensayo) y compuesto en un volumen de ensayo total de 100 μl . Después de una pre-incubación de 5 min a 37°C, se inició la reacción enzimática con la adición de 150 μM del sustrato de sonda fluorescente BFC en tampón de ensayo. Después de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente la reacción se terminó después de la adición de 2 volúmenes de acetonitrilo. Las determinaciones fluorescentes se llevaron a cabo a una longitud de onda de excitación de 405 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm. Se incluyó cetoconazol (valor IC_{50}

= 3×10^{-8} M) como compuesto de referencia en este experimento. El ensayo para la proteína CYP2D6 comprende por pocillo 6 pmol P450/mg de proteína (en tampón de fosfato de NaK 0,01M + 1,15% KCl), un sistema generador de NADPH (Glucosa-6-fosfato 0,41 mM, 0,4 U/ml de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADP 0,0082 mM y $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0,41 mM en tampón de ensayo) y compuesto en un volumen de ensayo total de 100 μl . Después de una pre-incubación de 5 min a 37°C , se inició la reacción enzimática con la adición de 3 μM del sustrato de sonda fluorescente AMMC en tampón de ensayo. Después de una incubación de 45 minutos a temperatura ambiente la reacción se terminó después de la adición de 2 volúmenes de acetonitrilo. Las determinaciones fluorescentes se llevaron a cabo a una longitud de onda de excitación de 405 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Se incluyó Quinidina (valor $\text{IC}_{50} < 5 \times 10^{-8}$ M) como compuesto de referencia en este experimento.

El ensayo para la proteína CYP2C9 comprende por pocillo 15 pmol P450/mg de proteína (en tampón de fosfato de NaK 0,01M + 1,15% KCl), un sistema generador de NADPH (Glucosa-6-fosfato 3,3 mM, 0,4 U/ml de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADP 1,3 mM y $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 3,3 mM en tampón de ensayo) y compuesto en un volumen de ensayo total de 100 μl . Después de una pre-incubación de 5 min a 37°C , se inició la reacción enzimática con la adición de 200 μM del sustrato de sonda fluorescente MFC en tampón de ensayo. Después de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente la reacción se terminó después de la adición de 2 volúmenes de acetonitrilo. Las determinaciones fluorescentes se llevaron a cabo a una longitud de onda de excitación de 405 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm. Se incluyó Sulfafenazol (valor $\text{IC}_{50} = 6,8 \times 10^{-7}$ M) como compuesto de referencia en este experimento.

Para los propósitos de cribado inicial, los compuestos fueron ensayados a una concentración fija única de 1×10^{-6} M. Para los compuestos activos, los



experimentos fueron repetidos para establecer curvas de concentración-respuesta completas. Para cada experimento, los controles (sin fármaco) y una incubación testigo (que no contenía enzima o fármacos) se operaron en paralelo. Todos los compuestos fueron ensayados por cuadruplicado. El valor del testigo fue sustraído de todos los valores de control y de muestra. Para cada muestra, el valor medio de actividad de P450 de la muestra (en unidades de fluorescencia relativa) se expresó como un porcentaje del valor medio de actividad de P450 del control. El porcentaje de inhibición se expresó como 100% menos el valor medio de actividad de P450 de la muestra. Cuando resulte apropiado, se calcularon los valores de IC₅₀ (concentración del fármaco, necesaria para reducir la actividad de P450 al 50% del control). Cuatro compuestos fueron analizados en este ensayo. Solo se pudo determinar para un compuesto un valor de IC₅₀ de 7,9 X 10⁻⁸ M con la proteína CYP3A4.

Ejemplo C.8: Un modelo de xenoinjerto de ratón 2780

Los ratones inmunodeficientes fueron inyectados subcutáneamente con células de carcinoma de ovario A 2780 (10⁷ células/200 ul/ ratón). Posteriormente, fueron tratados por vía oral con 10, 20 y 40 mpk de compuesto una vez al día entre el día 4 y el día 32. El compuesto se disolvió en 0,9 % NaCl, 20% β-ciclodextrina. En el día 32, los tumores fueron cosechados y se determinó el peso del tumor individual de cada ratón. Cada experimento incluyó 10 ratones.

Dos estudios de xenoinjerto A2780 independientes dosificando el compuesto No. 6 por vía oral a 10, 20 y 40 mpk una vez al día mostraron un fuerte efecto antitumoral en todas las dosis, con una inhibición máxima una vez a 20 mpk y una vez a 40 mpk.

Tabla F-2: La Tabla F-2 indica los resultados de los compuestos que fueron ensayados de acuerdo con el ejemplo C.1, C.2 y C.3.

Co. No.	Actividad	de	Actividad celular	Puntaje	de
---------	-----------	----	-------------------	---------	----

	Enzima pIC50	pIC50	Solubilidad
1	6,482	<5	
2	7,147	5,713	1
3	<5	<5	1
4	<5	<5	2
5	<5	<5	
6	8,186	7,336	2
7	<5		
8	7,587	5,642	3
9	<5	5,411	
10	6,7	<5	1
11	<5	5,995	
12	<5	5,086	
13	<5	6,355	1
14	6,621	5,237	3
15	7,332	6,971	2
16	<5	<5	
17	<5	6,117	1
18	<5	5,389	1
19	<5	<5	1
20	>5		
21	6,38		
22	<5		
23	>5		
24	>5		
26	>5		

28	5,265		
29	>5		
30	>5		
32	5,835		
33	>5		
37	5,624		
42	>5		
43	>5		
44	>5		
49	>5		
52	>5		
55	>5		
56	<5		
57	>5		
58	>5		
60	6,247	5,344	3
61	6,255	5,555	2
62	5,409	6,416	1
63	6,215	5,731	1
64	5,753	5,05	3
65	5,775	<5	3
66	6,197	5,877	1
67	5,177	6,068	1
68	6,908	5,911	1
69	5,978	<5	3
70	5,914	5,391	3
71	6,449	5,608	3

72	6,346	6,026	1
73	6,212	5,402	1
74	5,841	5,584	2
75	<5	5,163	
76	6,227	5,867	1
77	5,937	5,149	
78	6,306	5,904	2
79	6,238	5,368	1
80	5,961	5,909	1
81	6,873	5,887	1
82	5,821	5,968	3
83	6,157	5,886	1
84	<5	<5	
85	<5	<5	
86	<5	<5	
87	<5	<5	
88	6,481	5,547	3
89	6,423	5,217	
90	7,467	5,953	3
91	7,688	6,106	3
92	7,876	6,141	
93	7,464	6,342	3
94	7,497	6,661	2
95	7,363	5,957	3
96	7,49	6,475	3
97	7,938	6,903	
98	7,054	6,448	2

99	7,316	6,617	3
100	8,171	7,237	2
101	6,671	6,994	
102	7,162	6,452	2
103	7,586	6,826	2
104	8,152	7,233	
105	6,494	6,098	1
106	7,797	6,589	2
107	7,663	6,841	2
108	8,117	6,679	1
109	7,176	6,588	2
110	7,713	6,352	2
111	7,561	6,357	1
112	7,54	6,482	3
113	<5	<5	
114	7,428	6,125	3
115	<5	5,695	
116	7,159	6,065	1
117	<5	5,759	
118	6,741	5,276	3
119	5,215	<5	
120	6,491	5,994	1
121	6,833	5,557	3
122	7,06	<5	
123	6,787	5,589	3
124	8,358	7,32	3
125	8,659	7,031	2

126	8,456	6,989	1
127	8,482	7,162	3
128	8,078	7,09	2
129	7,107	6,687	3
130	6,159	6,124	2
131	6,058	6,263	2
132	7,162	6,336	
133	7,869	5,899	2
134	7,862	6,501	2
135	7,631	6,542	3
136	7,288	6,29	1
137	7,169	5,951	2
138	7,545	6,604	2
139	7,612	7,258	
140	7,739	7,001	
141	7,125	6,004	
142	8,01	6,543	3
143	7,002	5,879	3
144	8,428	7,089	3
145	8,06	6,555	1
146	8,565	6,926	
147	6,765	6,159	1
148	7,94	6,755	1
149	8,175	6,843	2
150	8,011	6,784	2
151	8,152	6,864	3
152	8,156	6,785	3

153	8,7	6,561	
154	8,869	7,194	1
155	7,939	7,06	
156	8,568	7,523	
157	8,228	7,017	3
158	7,784	6,351	2
159	8,61	7,018	3
160	8,272	6,556	2
162	8,215	6,933	3
162	7,83	7,039	1
163	8,553	7,37	
164	8,308	7,316	2
165	7,947	7,255	1
166	7,969	7,212	1
167	7,579	6,968	3
168	8,766	7,195	3
169	8,338	7,14	3
170	8,227	7,185	3
171	8,45	7,327	3
172	8,566	7,191	3
173	8,423	7,152	3
174	8,212	7,095	3
175	7,691	7,162	1
176	6,513	6,082	2
177	6,428	6,511	1
178	7,99	7,122	1
179	7,146	6,925	2

201

180	<5	<5	
181	7,098	6,925	3
182	7,634	7,06	1
183	7,631	5,634	2
184	7,22	7,202	1
185	6,417	6,795	1
186	6,539	6,253	2

D. Ejemplo de composición: tabletas revestidas con película

Preparación de núcleo de tabletas

Se mezcla bien una mezcla de 100 g de un compuesto de la fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón y luego se humedece con una solución de 5 g de dodecilsulfato de sodio y 10 g de polivinil-pirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Luego, se agregan 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. La totalidad se mezcla bien y se comprime en tabletas, resultando en 10.000 tabletas, comprendiendo cada una 10 mg de un compuesto de la fórmula (I).

Revestimiento

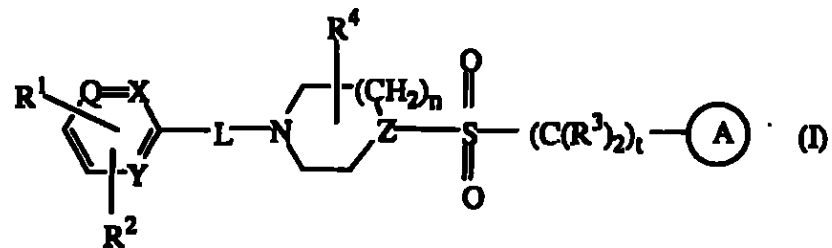
A una solución de 10 g de metilcelulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se agrega una solución de 5 g de etilcelulosa en 150 ml de diclorometano. Luego, se agregan 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propantriol 10 g de polietilenglicol se muelen y disuelven en 75 ml de diclorometano. La solución última mencionada se agrega a la primera y luego se agregan 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y la totalidad es homogeneizada. Los núcleos de las tabletas son revestidos con la mezcla así obtenida en un aparato de revestimiento.

206

REIVINDICACIONES

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

1. Un compuesto de la fórmula (I),



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

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

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

cada Q es nitrógeno o ;

cada X es nitrógeno o ;

cada Y es nitrógeno o ;

cada z es nitrógeno o ;

R^1 es $-C(O)NR^7R^8$, $-N(H)C(O)R^9$, $-C(O)$ -alcanodiolC₁₋₆SR⁹, $-NR^{10}C(O)N(OH)R^9$, $-NR^{10}C(O)$ alcanodiolC₁₋₆SR⁹, $-NR^{10}C(O)C=N(OH)R^9$ u otro grupo quelante de Zn en donde R^7 y R^8 son en forma individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, amino alquiloC₁₋₆ o aminoarilo;

R^9 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆, arilalquiloC₁₋₆, alquilpiraziniloC₁₋₆, piridinona, pirlidinona o metilimidazolilo;

R^{10} se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquiloC₁₋₆;

R^2 es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, trifluorometilo, di(alquiloC₁₋₆)amino, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo;

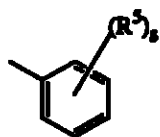
-L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodiolC₁₋₆, amino, carbonilo o aminocarbonilo;

cada R^3 representa un átomo de hidrógeno y un átomo de hidrógeno puede estar reemplazado con arilo;

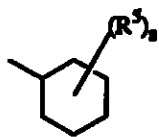
R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, arilalquiloC₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, aminoalquiloC₁₋₆, aminocarbonil alquiloC₁₋₆, hidroxicarbonilalquiloC₁₋₆, hidroxiaminocarbonilo, alquiloxicarboniloC₁₋₆, alquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆ o di(alquiloC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆;



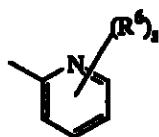
es un radical seleccionado entre



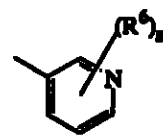
(a-1)



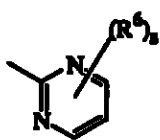
(a-2)



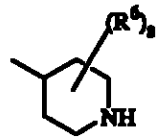
(a-3)



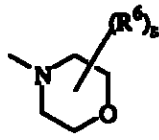
(a-4)



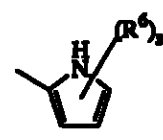
(a-5)



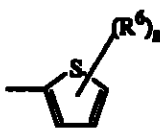
(a-6)



(a-7)



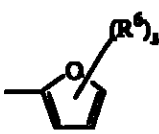
(a-8)



(a-9)



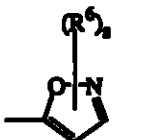
(a-10)



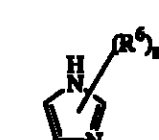
(a-11)



(a-12)



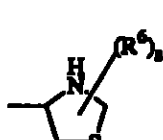
(a-13)



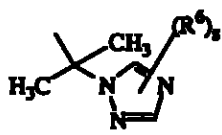
(a-14)



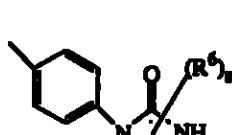
(a-15)



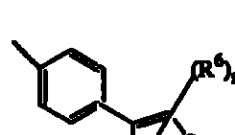
(a-16)



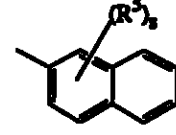
(a-17)



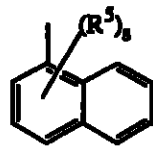
(a-18)



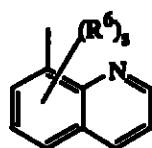
(a-19)



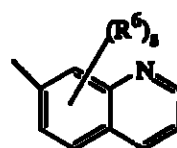
(a-20)



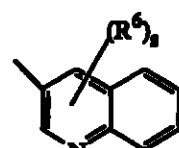
(a-21)



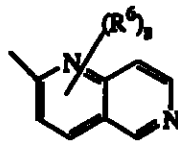
(a-22)



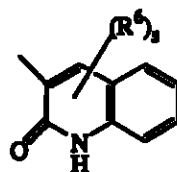
(a-23)



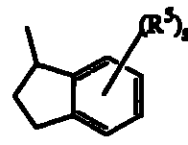
(a-24)



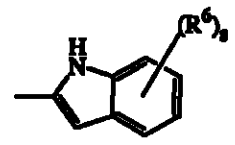
(a-25)



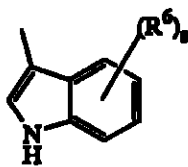
(a-26)



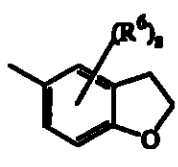
(a-27)



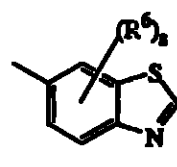
(a-28)



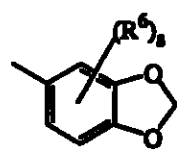
(a-29)



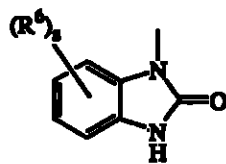
(a-30)



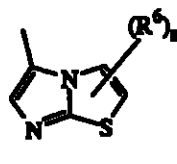
(a-31)



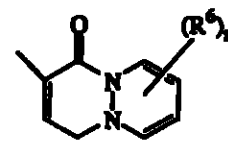
(a-32)



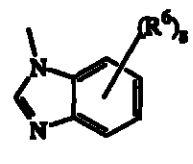
(a-33)



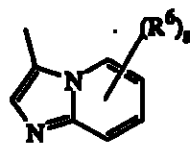
(a-34)



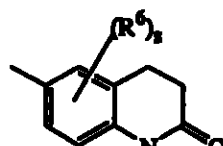
(a-35)



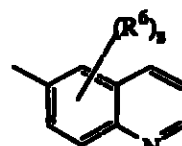
(a-36)



(a-37)



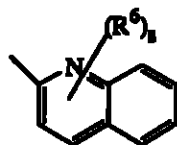
(a-38)



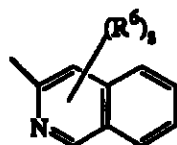
(a-39)



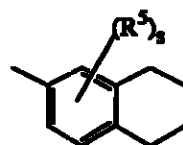
(a-40)



(a-41)



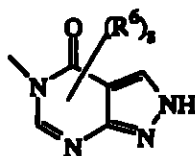
(a-42)



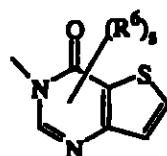
(a-43)



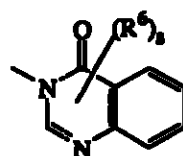
(a-44)



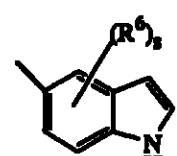
(a-45)



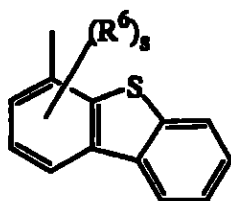
(a-46)



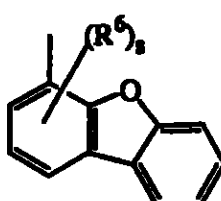
(a-47)



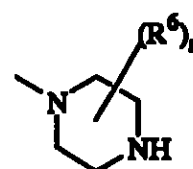
(a-48)



(a-49)



(a-50)



(a-51)

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

cada R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre hidrógeno, halo; hidroxi; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo $oxiC_{1-6}$; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con arilo y cicloalquilo C_{3-10} ; alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilo $oxiC_{1-6}$ alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo oxi carbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cianoalquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo $oxiC_{1-6}$; hidroxialquilamino C_{1-6} ; aminoalquilo $oxiC_{1-6}$; di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo; di(hidroxialquilo C_{1-6})amino; (aril)(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo $oxiC_{1-6}$; di(alquilo C_{1-6})aminoalquilamino C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminoalquilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; arilo oxi ; arilo oxi alquilo C_{1-6} ; arilalquenodilo C_{2-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})amino; aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} piperazinilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} piperazinilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo $oxiC_{1-6}$ alquilo oxi piperazinilalquilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilpiperazinilalquilo C_{1-6} , alquilo oxi piperidinilalquilo C_{1-6} , alquilo oxi piperidinilalquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , o di(hidroxialquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquilo C_{1-6} ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C_{1-6} ; alquiltriazolilo C_{1-6} ; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; piperidinilalquilo $oxiC_{1-6}$; morfolinilo; alquilmorfolinilo C_{1-6} ; morfolinilalquilo $oxiC_{1-6}$;

morfolinilalquiloC₁₋₆; morfolinilalquilaminoC₁₋₆; morfolinilalquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆;
 piperazinilo; alquilpiperaziniloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆;
 piperazinilalquiloC₁₋₆; naftalenilsulfonilpiperazinilo; naftalenilsulfonilpiperidinilo;
 naftalenilsulfonilo; alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆alquilaminoC₁₋₆;
 alquilpiperazinilC₁₋₆alquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆sulfonilo;
 aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆;
 di(alquilC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆;
 hidroxialquilC₁₋₆piperazinilo; hidroxialquilC₁₋₆piperazinilalquiloC₁₋₆; alquiloXipiperidiniloC₁₋₆;
 alquiloXipiperidinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆; piperidinilaminoalquilaminoC₁₋₆; piperidinilaminoalquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆;
 (alquilpiperidinilC₁₋₆)(hidroxialquilC₁₋₆)aminoalquilaminoC₁₋₆; (alquilpiperidinilC₁₋₆)(hidroxialquilC₁₋₆)aminoalquilaminoC₁₋₆alquilC₁₋₆;
 hidroxialquiloXilC₁₋₆alquilpiperazinilC₁₋₆; hidroxialquiloXilC₁₋₆alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆;
 (hidroxialquilC₁₋₆)(alquilC₁₋₆)amino; (hidroxialquilC₁₋₆)(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆;
 hidroxialquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆; di(hidroxialquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆; pirrolidinilalquiloC₁₋₆;
 pirrolidinilalquiloXilC₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquiloC₁₋₆ o trihaloalquiloC₁₋₆;
 piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloXilC₁₋₆, ariloXil o arilo; pirimidinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinilo;
 tetrahidropirimidinilpiperazinilalquiloC₁₋₆; quinolinilo; indolilo; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, amino, nitro, alquiloC₁₋₆, alquiloXilC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₄, trifluórometilo, trifluórometiloXil, hidroxialquiloXilC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄, alquiloXilC₁₋₄alquiloXilC₁₋₄, alquiloXilcarboniloC₁₋₄, aminoalquiloXilC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloXilC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminocarbonilo, di(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)amino(alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)amino(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilC₁₋₄, 4(alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilC₁₋₄(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, aminosulfonilamino(alquilC₁₋₄)amino, aminosulfonilamino(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilamino(alquilC₁₋₄)amino, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilamino(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₆, ciano, piperidinilalquiloXilC₁₋₄, pirrolidinilalquiloXilC₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆.

4, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilC₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄, hidroxialquilpiperaziniloC₁₋₄,



hidroxialquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquiloxipiperidiniloC₁₋₄, alquiloxipiperidinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloxiC₁₋₄alquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxialquiloxiC₁₋₄alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, (hidroxialquilC₁₋₄)(alquilC₁₋₄)amino, (hidroxialquilC₁₋₄)(alquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(hidroxialquilC₁₋₄)amino, di(hidroxialquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, furanilo, furanilo sustituido con $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloxiC₁₋₄, morfolinilo, morfolinilalquiloxiC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, morfolinilalquilaminoC₁₋₄, morfolinilalquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, piperazinilo, alquilpiperaziniloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloxiC₁₋₄, piperazinilalquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquilaminoC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₈, tetrahidropirimidinilpiperazinilo, tetrahidropirimidinilpiperazinilalquiloC₁₋₄, piperidinilaminoalquilaminoC₁₋₄, piperidinilaminoalquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, (alquilpiperidinilC₁₋₄)(hidroxialquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄, (alquilpiperidinilC₁₋₄)(hidroxialquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, piridinilalquiloxiC₁₋₄, hidroxialquilaminoC₁₋₄, hidroxialquilaminoC₁₋₄alquiloC₁₋₄, di(alquilC₁₋₄)aminoalquilaminoC₁₋₄, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloxiC₁₋₄ o tiofenilalquilaminoC₁₋₄; la porción central

también puede estar puenteado, es decir, formando una porción bicíclica con un puente de metileno, etileno o propileno;

cada R⁵ y R⁶ puede estar colocado en el nitrógeno en reemplazo del hidrógeno; arilo en lo que antecede es fenilo, o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquiloC₁₋₈, alquiloxiC₁₋₈, trifluórometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

R⁷ y R⁸ son en forma individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquiloC₁₋₈, aminoalquiloC₁₋₈ o aminoarilo;

R^2 es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , trifluórometilo, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, aminoalquilo C_{1-6} , aminocarbonil alquilo C_{1-6} , hidroxycarbonilalquilo C_{1-6} , hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} o di(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ;



es un radical seleccionado entre

(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)

cada R^5 y R^6 es seleccionado independientemente entre 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} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cianoalquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; hidroxialquilamino C_{1-6} ; aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-6})aminocarbonilo; di(hidroxialquil C_{1-6})amino; di(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-6})aminoalquilamino C_{1-6} ; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxi; arilalquenodilo C_{2-6} ; di(alquil C_{1-6})amino; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquil C_{1-6})aminoalquil C_{1-6} (alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} piperazinilalquilo C_{1-6} o di(hidroxialquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; furanilo; imidazolilo; alquiltriazolilo C_{1-6} ; tetrazolilo; piperidinilalquilo C_{1-6} ; morfolinilo; alquilmorfolinilo C_{1-6} ; morfolinilalquilo C_{1-6} ; morfolinilalquilo C_{1-6} ; alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; alquilpiperazinil C_{1-6} sulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C_{1-6} ; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C_{1-6} ; di(alquil C_{1-6})aminosulfonilpiperazinilo; di(alquil C_{1-6})aminosulfonilpiperazinilalquilo C_{1-6} ; hidroxialquil C_{1-6} piperazinilo; hidroxialquil C_{1-6} piperazinilalquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} piperidinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} alquilpiperazinilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;

(hidroxialquiloC₁₋₆)(alquiloC₁₋₆)amino; (hidroxialquiloC₁₋₆)(alquiloC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆; pirrolidinilalquiloC₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o trihaloalquiloC₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloC₁₋₆ o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, amino, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₄, trifluórometilo, trifluórometilo, hidroxialquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₄, aminoalquiloC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, piperidinilalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilo, di(alquiloC₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₄, (hidroxialquiloC₁₋₄)(alquiloC₁₋₄)amino, (hidroxialquiloC₁₋₄)(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloC₁₋₄, di(hidroxialquiloC₁₋₄)amino, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₄ o tiofenilalquiloC₁₋₄.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde

t es 0;

R¹ es -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)-alcanodiolC₁₋₆SR⁹, -NR¹⁰C(O)N(OH)R⁹, -NR¹⁰C(O)alcanodiolC₁₋₆SR⁹, -NR¹⁰C(O)C=N(OH)R⁹ u otro grupo quelante de Zn en donde R⁷ y R⁸ son en forma individual e independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquiloC₁₋₆ o aminoalquiloC₁₋₆;

R² es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, trifluórometilo o di(alquiloC₁₋₆)amino;

-L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodiolC₁₋₆, amino o carbonilo;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, arilalquiloC₁₋₆, aminocarbonilo, aminoalquiloC₁₋₆, alquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆ o di(alquiloC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆;



es un radical seleccionado entre (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^5 es hidrógeno, halo; hidroxi; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-8} ; trihaloalquilo $oxiC_{1-8}$; alquilo C_{1-8} ; alquilo $oxiC_{1-8}$; alquilcarbonilo C_{1-8} ; alquilo $xicarboniloC_{1-8}$; alquilsulfonilo C_{1-8} ; hidroxialquilo C_{1-8} ; arilo xi ; 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} ; alquiltriazolilo C_{1-8} ; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquilmorfolinilo C_{1-8} ; piperazinilo; alquilpiperazinilo C_{1-8} ; hidroxialquil C_{1-8} piperazinilo; alquilo $xipiperidiniloC_{1-8}$; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-8} o trihaloalquilo C_{1-8} ; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo $oxiC_{1-8}$, arilo xi o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-8} , alquilo $oxiC_{1-8}$ o trifluórometilo;

R^6 es hidrógeno; halo; hidroxi; amino; nitro; trihaloalquilo C_{1-8} ; trihaloalquilo $oxiC_{1-8}$; alquilo C_{1-8} ; alquilo $oxiC_{1-8}$; alquilcarbonilo C_{1-8} ; alquilo $xicarboniloC_{1-8}$; alquilsulfonilo C_{1-8} ; hidroxialquilo C_{1-8} ; arilo xi ; di(alquil C_{1-8})amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_{1-8} , alquilo $oxiC_{1-8}$ o trifluórometilo; o



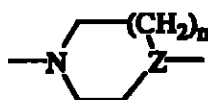
la porción central también puede estar puenteado, es decir formando una porción bicíclica con un puente de etileno.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde n es 1 ó 2; t es 0, 1 ó 2; cada z es nitrógeno; R¹⁰ es hidrógeno; R² es hidrógeno, nitro, alquiloxiC₁₋₆, trifluórometilo, di(alquilC₁₋₆)amino, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo; -L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodiiloC₁₋₆, carbonilo o aminocarbonilo; cada R³ representa un átomo de hidrógeno; R⁴ es hidrógeno, hidroxialquiloC₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxiaminocarbonilo o di(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆;



es un radical seleccionado entre (a-1), (a-7), (a-9), (a-10), (a-12), (a-14), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-30), (a-34), (a-49) o (a-50); cada s es independientemente 0, 1, 2 ó 5; cada R⁵ y R⁶ es independientemente seleccionado entre hidrógeno, halo; nitro; trihaloalquiloC₁₋₆, trihaloalquiloxiC₁₋₆; alquiloC₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆; alquilsulfoniloC₁₋₆; (aril)(alquilC₁₋₆)amino; arilsulfonilo; ariloxi; arilalquenodiiloC₂₋₆; di(alquilC₁₋₆)amino; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilC₁₋₆)aminoalquilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆piperazinilalquiloC₁₋₆, hidroxialquilC₁₋₆piperazinilalquiloC₁₋₆, hidroxialquiloxiC₁₋₆alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆, di(alquilC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆, alquiloxi piperidinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆, morfolinilalquiloC₁₋₆, hidroxialquilC₁₋₆(alquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, o di(hidroxialquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆; furanilo; oxazolilo; pirrolilo; pirazolilo; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxiC₁₋₆; quinolinilo; indolilo; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, amino, alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₄, trifluórometilo,

di(alquiloC₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilalquiloC₁₋₆, alquiloXipiperidinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆, morfolinilalquiloC₁₋₆, hidroxialquilC₁₋₆(alquiloC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆, o di(hidroxialquilC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆; furanilo; oxazolilo; pirrolilo; pirazolilo; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloXilC₁₋₆; quinolinilo; indolilo; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, amino, alquiloC₁₋₆, alquiloXilC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₄, trifluórometilo, trifluórometiloXil, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloXilC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄(alquiloC₁₋₄)amino, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, hidroxialquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, hidroxialquiloXilC₁₋₄alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, di(hidroxialquilC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloXilC₁₋₄, morfolinilalquiloXilC₁₋₄, morfolinilalquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄, o la porción central



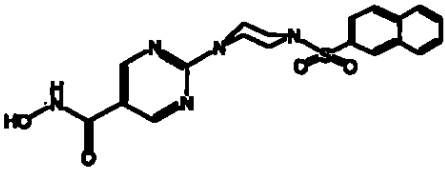
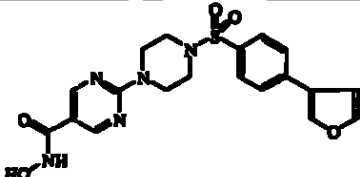
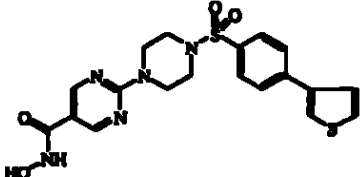
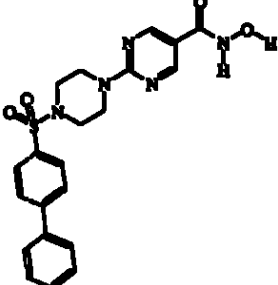
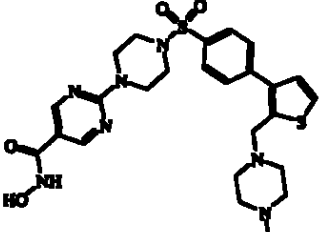
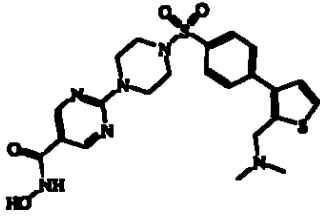
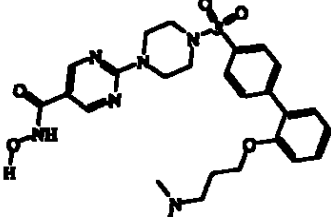
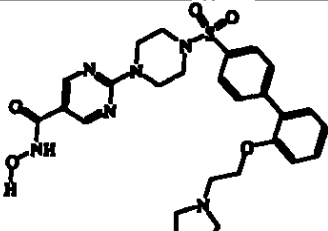
también puede estar puenteado, es decir, formando una porción bicíclica con un puente de metileno.

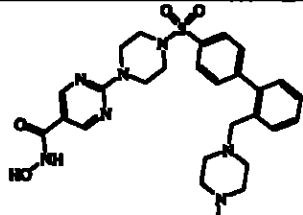
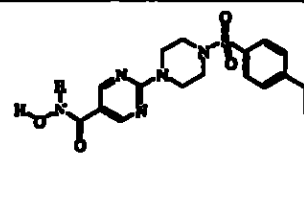
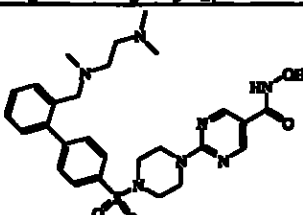
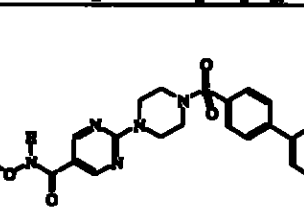
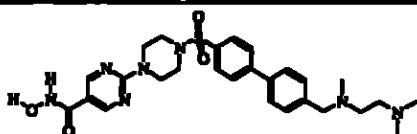
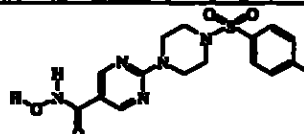
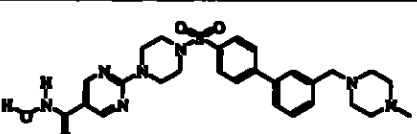
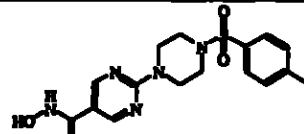
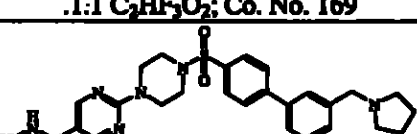
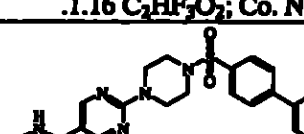
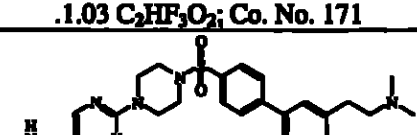
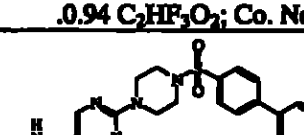
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 4 y 5 en donde n es 1; t es 0; cada Z es nitrógeno; R¹ es -C(O)NH(OH); R² es hidrógeno; -L- es un enlace directo; cada R³ representa un átomo de hidrógeno; R⁴ es hidrógeno;



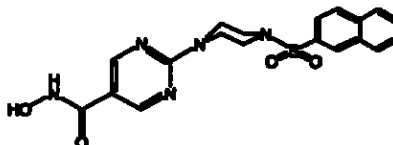
es un radical seleccionado entre (a-1) ó (a-20); cada s es independientemente 0 ó 1; cada R⁵ y R⁶ son seleccionados independientemente entre hidrógeno; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquiloC₁₋₆)aminoalquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆piperazinilalquiloC₁₋₆; furanilo; fenilo; fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente entre di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloXilC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)amino, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, di(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄(alquiloC₁₋₄)aminoalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloC₁₋₄, pirrolidinilalquiloXilC₁₋₄ o alquilpiperazinilC₁₋₄alquiloC₁₋₄.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 4, 5 y 6 seleccionado entre los compuestos No. 6, No. 100, No. 104, No. 128, No. 144, No. 124, No. 154, No. 125, No. 157, No. 156, No. 159, No. 163, No. 164, No. 168, No. 169, No. 127, No. 171, No. 170, No. 172 y No. 173.

	
Co. No. 6	Co. No. 100
	
Co. No. 104	Co. No. 128
	
.0.65 H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 144	.C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 124
	
.0.6 H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 154	.0.2 H ₂ O .C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 125

	
.05 H ₂ O .12 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 157	.03 H ₂ O .12 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 156
	
.03 H ₂ O .15 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 159	.06 H ₂ O . C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 163
	
.07 H ₂ O .15 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 164	. C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 168
	
.1:1 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 169	.1:16 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 127
	
.1.03 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 171	.0.94 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 170
	
.1.18 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 172	.1.17 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 173

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en donde el compuesto es el compuesto No. 6.



5

Compuesto 6

9. Una composición farmacéutica que comprende portadores farmacéuticamente aceptables y como un ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a lo reivindicado en la reivindicación 1 a 8.

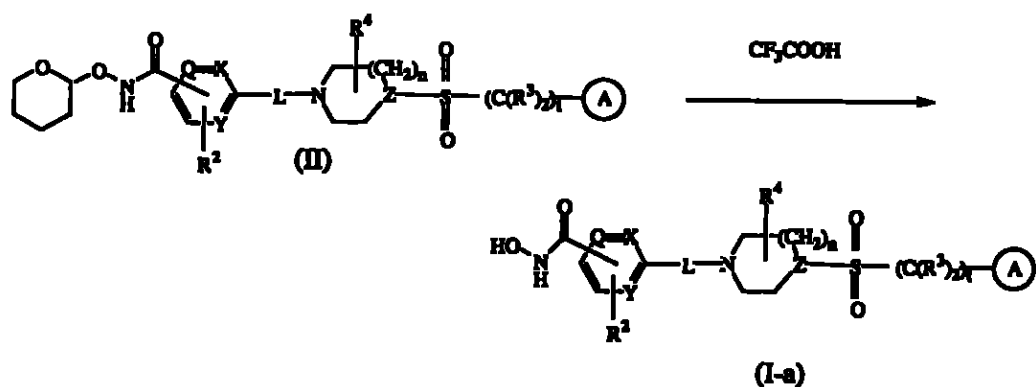
10. Un proceso para preparar una composición farmacéutica según lo reivindicado en la reivindicación 9 en donde los portadores farmacéuticamente aceptables y un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1 a 8 se mezclan íntimamente.

11. Un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como una medicina.

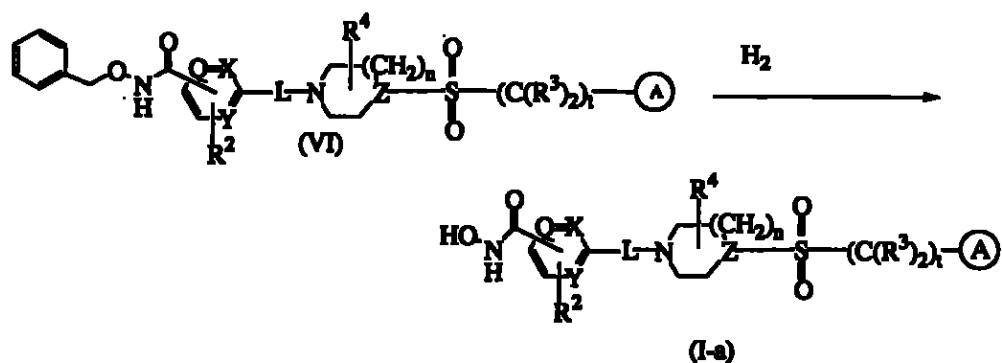
12. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

13. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

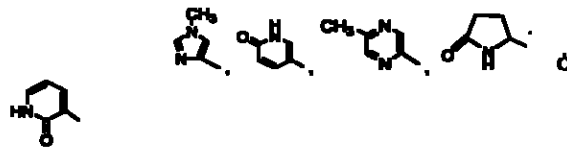
a) se hace reaccionar un intermediario de la fórmula (II) con un ácido apropiado, como ser por ejemplo, ácido trifluoracético, resultando en un ácido hidroxámico de la fórmula(I-a), en donde R^1 es $-C(O)NH(OH)$



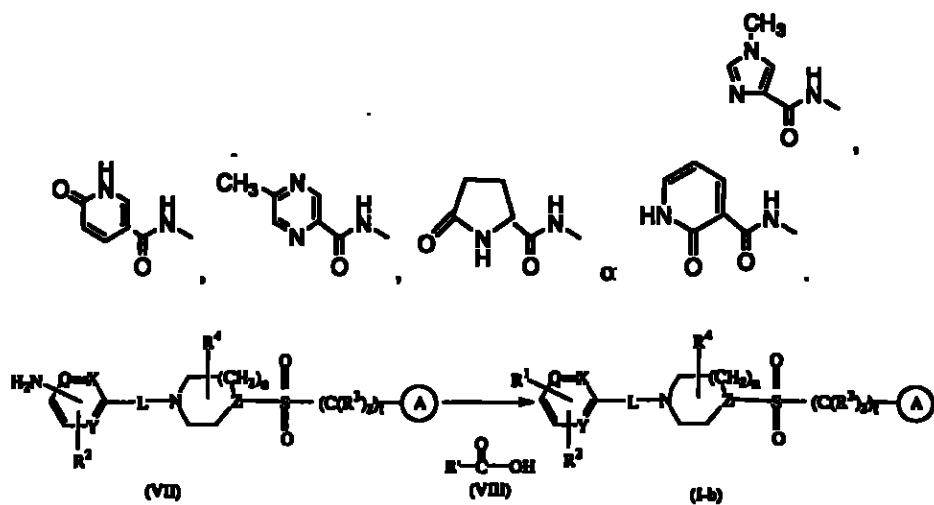
b) hidrogenación catalítica de un intermediario de la fórmula(VI) con hidrógeno en presencia de un catalizador, como ser, por ejemplo, paladio sobre carbón (10%), con la formación de un ácido hidroxámico de la fórmula(I-a), en donde R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$



c) hacer reaccionar un intermediario de la fórmula(VII) con un intermediario de la fórmula(VIII) en donde R' es



en presencia de N'-(etilcarbonimidol)-N,N-dimetil-1,3-propandiamina, monoclóhidrato (EDC) e hidroxibenzotriazol (HOBT), resultando en un compuesto de la fórmula(I-b) en donde R¹ es



14. Un método para detectar o identificar una HDAC en una muestra biológica que comprende detectar o medir la formación de un complejo entre un compuesto rotulado según lo definido en la reivindicación (I) y una HDAC.

15. Una combinación de agentes anticancerígenos y un inhibidor de HDAC según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

221

VIII-2-1	Declaración: Derecho a solicitar y que se le otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro Internacional, para solicitar y que se le otorgue una patente (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii), en un caso en el que la declaración bajo la Regla 4.17(iv) no es apropiada: Nombre	en relación con la solicitud Internacional No. PCT/EP03/02516 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a solicitar y que se le otorgue una patente en virtud de lo siguiente:
VIII-2-1 (ii)	Exclusión(es) de designaciones preventivas	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, ARTS, Janine
VIII-2-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-2-1		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor DE WINTER, Hans, Louis, Jos
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 VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-2-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor MEERPOEL, Lieven
VIII-2-1 (iv)		una cesión de PILATTE, Isabelle, Nöelle, Constance a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 18 de febrero de 2003 (18.02.2003)
VIII-2-1 (iv)		una cesión de PONCELET, Virginie, Sophie a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 18 de febrero de 2003 (18.02.2003)
VIII-2-1 (iv)		una cesión de DYATKIN, Alexey, Borisovich a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 26 de febrero de 2003 (26.02.2003)
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

226

222

2/10

PRD 2005-PCT

Original (para PRESENTACIÓN) - Impreso el 25.02.2003 02:59:48 PM

VIII-3-1	Declaración: Derecho a reivindicar prioridad Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro Internacional, para reivindicar prioridad de la solicitud anterior especificada a continuación, donde el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud anterior o donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii): Nombre	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP03/02516 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a reivindicar prioridad de una solicitud anterior No. 60/363.799 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-3-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, ARTS, Janine
VIII-3-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-3-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor DE WINTER, Hans, Louis, Jos
VIII-3-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-3-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-3-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor MEERPOEL, Lieven
VIII-3-1 (iv)		una cesión de PILATTE, Isabelle, Nöelle, Constance a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 18 de febrero de 2003 (18.02.2003)
VIII-3-1 (iv)		una cesión de PONCELET, Virginie, Sophie a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 18 de febrero de 2003 (18.02.2003)
VIII-3-1 (iv)		una cesión de DYATKIN, Alexey, Borisovich a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 26 de febrero de 2003 (26.02.2003)
VIII-3-1 (ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

222

203

3/10

PRD 2005-PCT

Original (para PRESENTACION) - impreso el 25.02.2003 02:59:48 PM

VIII-3-2	Declaración: Derecho a reivindicar prioridad Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro Internacional, para reivindicar prioridad de la solicitud anterior especificada a continuación, donde el solicitante no es el solicitante que presentó la solicitud anterior o donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la presentación de la solicitud anterior (Reglas 4.17(ii) y 51bis.1(a)(ii): Nombre	en relación con la solicitud internacional No. PCT/EP03/02516 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho a reivindicar prioridad de una solicitud anterior No. 60/420.989 en virtud de lo siguiente:
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, ARTS, Janine
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor DE WINTER, Hans, Louis, Jos
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. tiene derecho como empleador del inventor MEERPOEL, Lieven
VIII-3-2 (iv)		una cesión de PILATTE, Isabelle, Nöelle, Constance a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 18 de febrero de 2003 (18.02.2003)
VIII-3-2 (iv)		una cesión de PONCELET, Virginie, Sophie a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 18 de febrero de 2003 (18.02.2003)
VIII-3-2 (iv)		una cesión de DYATKIN, Alexey, Borisovich a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con fecha 26 de febrero de 2003 (26.02.2003)
VIII-3-2 (ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

L228

224

Original (para PRESENTACION) - impreso el 25.02.2003 02:59:48 PM

VIII-4-1	Declaración: Inventoría (únicamente para la designación de los Estados Unidos de América) Declaración de Inventoría (Reglas 4.17(iv) y 51bis.1(a)(iv) para la designación de los Estados Unidos de América:	Mediante el presente declaro que creo que soy el inventor original, primero y único (si se menciona sólo un inventor a continuación) o conjunto (si se menciona más de un inventor a continuación) de la materia objeto que se reivindica y para la cual se busca una patente. Esta declaración se dirige a la solicitud internacional No. PCT/EP03/02516- (si se proporciona declaración según la Regla 26ter) Mediante el presente declaro que mi residencia, dirección de correo y ciudadanía son como se declara junto a mi nombre. Mediante el presente declaro que he revisado y entiendo los contenidos de la solicitud Internacional anteriormente identificada, incluyendo las reivindicaciones de dicha solicitud. He identificado en la solicitud de dicha solicitud, en cumplimiento con la Regla 4.10 del PCT, cualquier reivindicación de prioridad extranjera y he identificado a continuación, bajo el encabezamiento "Solicitudes Anteriores" por número de solicitud, país o Miembro de la Organización Mundial del Comercio, día, mes y año de presentación, cualquier solicitud para un certificado de patente o inventor presentado en un país diferente a los Estados Unidos de América, incluyendo cualquier solicitud internacional del PCT que designe al menos un país diferente a los Estados Unidos de América, que tiene una fecha de presentación anterior a la de la solicitud en la cual se reivindica prioridad.
VIII-4-1 -1	Solicitudes anteriores:	

225

		Mediante el presente reconozco el deber de revelar información que es conocida por mí que es importante para la patentabilidad según se define en 37 C.F.R. § 1.56, incluyendo solicitudes para continuación en parte, información importante que estuvo disponible entre la fecha de presentación de la solicitud anterior y la fecha de presentación internacional del PCT de la solicitud de continuación en parte. Mediante el presente declaro que todas las declaraciones hechas en el presente de mi propio conocimiento son verdaderas y que todas las declaraciones hechas sobre información y creencia creo que son verdaderas; y además que esas declaraciones fueron hechas con el conocimiento de que las declaraciones falsas intencionadas y semejantes son castigables con multa o prisión o ambos según la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que dichas declaraciones falsas intencionadas pueden poner en riesgo la validez de la solicitud o patente que se expida de la misma.
VIII-4-1 -1-1 VIII-4-1 -1-2 VIII-4-1 -1-3	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo:	VAN EMELLEN, Kristof Sint-Niklaas, Bélgica Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica BE
VIII-4-1 -1-4 VIII-4-1 -1-5	Ciudadanía: Firma del Inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	 (firma: ilegible)
VIII-4-1 -1-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	28 de marzo de 2003

230

225

VIII-4-1 -2-1 VIII-4-1 -2-2 VIII-4-1 -2-3	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo:	ARTS, Janine Breda, Países Bajos Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica
VIII-4-1 -2-4 VIII-4-1 -2-5	Ciudadanía: Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	BE (firma: ilegible)
VIII-4-1 -2-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	29 de abril de 2003
VIII-4-1 -3-1 VIII-4-1 -3-2 VIII-4-1 -3-3	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo:	BACKX, Leo, Jacobus, Jozef Arendonk, Bélgica JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica
VIII-4-1 -3-4 VIII-4-1 -3-5	Ciudadanía: Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	BE (firma: ilegible)
VIII-4-1 -3-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	25 de abril de 2003

226

VIII-4-1 -4-1 VIII-4-1 -4-2 VIII-4-1 -4-3	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo:	DE WINTER, Hans, Louis, Jos Schilde, Bélgica Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg Beerse Bélgica BE
VIII-4-1 -4-4 VIII-4-1 -4-5	Ciudadanía: Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	 (firma: ilegible)
VIII-4-1 -4-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	15 de abril de 2003
VIII-4-1 -5-1 VIII-4-1 -5-2 VIII-4-1 -5-3	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo:	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna Nijlen, Bélgica Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium BE
VIII-4-1 -5-4 VIII-4-1 -5-5	Ciudadanía: Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	 (firma: ilegible)
VIII-4-1 -5-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	28 de marzo de 2003

228

VIII-4-1 -6-1 VIII-4-1 -6-2 VIII-4-1 -6-3	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo:	VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine Gierle, Bélgica Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium BE
VIII-4-1 -6-4 VIII-4-1 -6-5	Ciudadanía: Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -6-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	15 de abril de 2003
VIII-4-1 -7-1 VIII-4-1 -7-2 VIII-4-1 -7-3	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo:	MEERPOEL, Lieven Beerse, Bélgica Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica BE
VIII-4-1 -7-4 VIII-4-1 -7-5	Ciudadanía: Firma del inventor: (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma ilegible)
VIII-4-1 -7-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	15 de abril de 2003

229

VIII-4-1 -8-1 VIII-4-1 -8-2 VIII-4-1 -8-3	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo:	PILATTE, Isabelle, Nôelle, Constance Louviers, Francia Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 Issy-les- Moulineaux Cedex 9 Francia FR
VIII-4-1 -8-4 VIII-4-1 -8-5 VIII-4-1 -8-6	Ciudadanía: Firma del inventor; (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente) Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -9-1 VIII-4-1 -9-2 VIII-4-1 -9-3 VIII-4-1 -9-4 VIII-4-1 -9-5 VIII-4-1 -9-6	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo: Ciudadanía: Firma del inventor; (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente) Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	PONCELET, Virginie, Sophie Le Manoir sur Selne, Francia Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 Issy-les- Moulineaux Cedex 9 Francia FR (firma: ilegible)

234

230

VIII-4-1 -10-1 VIII-4-1 -10-2 VIII-4-1 -10-3	Nombre: Residencia: (ciudad y Estado de los EE.UU., si es del caso, o país) Dirección de correo:	DYATKIN, Alexey, Borisovich Maple Glen, Pennsylvania Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C Welsh and McKean Roads Spring House PA 19477 USA RU
VIII-4-1 -10-4 VIII-4-1 -10-5	Ciudadanía: Firma del inventor; (si no está contenida en la solicitud, o si la declaración se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del agente)	(firma: ilegible)
VIII-4-1 -10-6	Fecha: (de la firma que no está contenida en la solicitud o de la declaración que se corrige o añade bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional)	31 de enero de 2003

235

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.02.2003 02:58:48 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(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to the international application No. PCT/EP03/02516 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (ii)		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, ARTS, Janine
VIII-2-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-2-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, DE WINTER, Hans, Louis, Jos
VIII-2-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-2-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, MEERPOEL, Lieven
VIII-2-1 (iv)		an assignment from PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from PONCELET, Virginie, Sophie to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-2-1 (iv)		an assignment from DYATKIN, Alexey, Borisovich to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 26 February 2003 (26.02.2003)
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designations of the United States of America

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.02.2003 02:59:48 PM

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 (Rules 4.17(II) and 51bis.1(a)(III)): Name:	in relation to the international application No. PCT/EP03/02516 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/363,799 by virtue of the following:
VIII-3-1 (II)		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, ARTS, Janine
VIII-3-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, BACKX, Leo, Jacobus, Jozef
VIII-3-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, DE WINTER, Hans, Louis, Jos
VIII-3-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Even, Franciscus, Anna
VIII-3-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-3-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, MEERPOEL, Lieven
VIII-3-1 (IV)		an assignment from PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-3-1 (IV)		an assignment from PONCELET, Virginie, Sophie to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-3-1 (IV)		an assignment from DYATKIN, Alexey, Borisovich to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 26 February 2003 (26.02.2003)
VIII-3-1 (IX)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

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(b) and 51bis.1(a)(ii)): Name:	in relation to the international application No. PCT/EP03/02516 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/420,989 by virtue of the following:
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELLEN, Kristof
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, ARTS, Janine
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, BACKX, Le , Jacobus, Jozef
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, DE WINTER, Hans, Louis, Jos
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, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-3-2 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, NEERPOEL, Lieven
VIII-3-2 (iv)		an assignment from PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. , dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-3-2 (iv)		an assignment from PONCELET, Virginie, Sophie to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. , dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-3-2 (iv)		an assignment from DYATKIN, Alexey, Borisovich to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. , dated 26 February 2003 (26.02.2003)
VIII-3-2 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations

234

4/10

PRD 2005-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 26.02.2003 02:59:48 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 61bis.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 international application No. PCT/EP03/02516 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26ter) 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:	

239

235

5/10

PRD 2003-PC

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.02.2003 02:59:48 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 EMELDEN, 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:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
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 of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	March, 28, 2003

244

236

6/10

PAD 2005-PC

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.02.2003 02:59:48 PM

VIII-4-1 -2-1	Name:	ARTS, Janine
VIII-4-1 -2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Breda, Netherlands
VIII-4-1 -2-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -2-4	Citizenship:	NL
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)	
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)	April 29, 2003
VIII-4-1 -3-1	Name:	RACKX, Leo, Jacobus, Josef
VIII-4-1 -3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Arendonk, Belgium
VIII-4-1 -3-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
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)	
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)	April 25, 2003

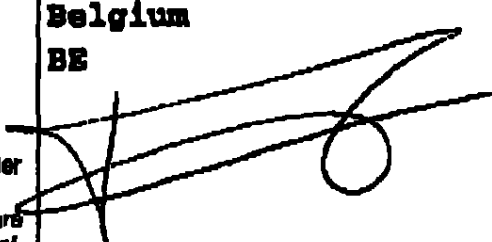
77

237

7/10

PRD 2005-PC

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.02.2003 02:59:48 PM

VIII-4-1 -4-1	Name:	DE WINTER, Hans, Louis, Jon
VIII-4-1 -4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Schilde, Belgium
VIII-4-1 -4-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 Beerse Belgium
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)	April 15, 2003
VIII-4-1 5-1	Name:	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-4-1 -5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Nijlen, Belgium
VIII-4-1 -5-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -5-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1 -5-5	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 -5-6	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)	March 28, 03

242

238

8/10

PRD 2005-P1

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.02.2003 02:59:48 PM

VIII-4-1 -6-1	Name:	VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-4-1 -6-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Gierle, Belgium
VIII-4-1 -6-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30
		2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -6-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1 -6-5	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 -6-6	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)	April 15, 2003.
VIII-4-1 -7-1	Name:	MEERPOEL, Lieven
VIII-4-1 -7-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Beerse, Belgium
VIII-4-1 -7-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30
		2340 Beerse Belgium
VIII-4-1 -7-4	Citizenship:	BE
VIII-4-1 -7-5	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 -7-6	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)	April 15, 2003

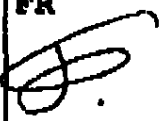
243

239

9/10

PRO 2005-PC

Original (for SUBMISSION) - printed on 25.02.2003 02:59:48 PM

VIII-4-1 -8-1	Name:	PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance
VIII-4-1 -8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Louviers, France
VIII-4-1 -8-3	Mailing address:	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France
VIII-4-1 -8-4	Citizenship:	FR
VIII-4-1 -8-5	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 -8-6	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)	Nov 28, 2003
VIII-4-1 -9-1	Name:	PONCELET, Virginia, Sophie
VIII-4-1 -9-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Le Manoir sur Seine, France
VIII-4-1 -9-3	Mailing address:	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France
VIII-4-1 -9-4	Citizenship:	FR
VIII-4-1 -9-5	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 -9-6	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)	Nov 28, 2003

244

240

10/10

PRD 2005-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 26.02.2003 02:59:48 PM

VIII-4-1 -10-1	Name:	DYATKIN, Alexey, Borisovich
VIII-4-1 -10-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Maple Glen, Pennsylvania
VIII-4-1 -10-3	Mailing address:	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C Welsh and McKean Roads Spring House PA 19477 USA
VIII-4-1 -10-4	Citizenship:	RU
VIII-4-1 -10-5	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 -10-6	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)	03/21/03

245

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 24
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

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

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Oficio N° **00045**

ASUNTO:

Radicación N°	04-89533
Solicitud internacional	PCT/EP03/02516
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:

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de 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 éste fuere una 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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

02 SET. 2004

202044