

QT.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-89536

1. EXPEDIENTE N°

4. TÍTULO "NUEVOS INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA"

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211/58 // A61K31/506 // A61K31/496 // A61K31/4523.

1. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

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

BOGOTÁ, D.C. 9 SEP 2006

SS

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación: 04809536 00000000 Folios: 145
Fecha (AMD): 2004-09-09 17:21:06
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.
Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.
Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: 3264270

Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270

Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ANGIBAUD, Patrick, René; PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance; VAN
BRANDT, Sven, Franciscus, Anna; ROUX, Bruno; TEN HOLTE, Peter;
VERDONCK, Marc, Gustaaf Celine; MEERPOEL, Lieven y DYATKIN, Alexey,
Borisovich.

Dirección: Janssen-Cilag, 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-
les-Moulineaux Cedex 9, France; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse, Bélgica y Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and
Development, L.L.C., Welsh y McKean Roads, Spring House, PA 19477, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Francia, Bélgica y Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02514

Fecha: 11-03-03

Publicación Internacional No. WO 03/076400 A1

Fecha: 18-09-03

⑥

Título (54) "NUEVOS INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 211/58 // A61K31/506 // A61K31/496 // A61K31/4523

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

13-03-02

60/363,799

SI



NO



⑨

Comprobante de Pago No. 04-64.978

Fecha: 18-08-04

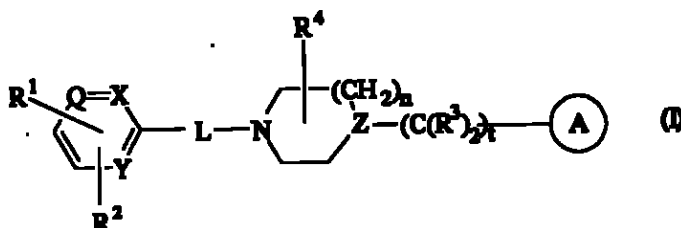
10

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 RCT 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 y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04089536 00000000
Fecha (ORD) : 2004-09-09 17:21:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000174009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 64,978
FECHA : AGOSTO 18 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Mr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	20721311	18/08/2004	9,600,000.00

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	0 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Expediente No		04089536	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	X	N
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

No contienen Arte Final

4

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PRD 2024-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 03/02514	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11/03/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 13/03/2002
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

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

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

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

1. Bases del reporte

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

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

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

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

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

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

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

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

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

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

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02514

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D211/58 C07D 401/04 C07D207/14 C07D403/04 A61K 31/4545,
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)

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 Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	W0 01 A (METHYLGENE INC) 31 de Mayo de 2001 (2001-05-31) todo el documento	1-11
A	W0 98 55449 A (QUEENSLAND INST MED RES; FAIRLIE DAVID (AU); PARSONS PETER G (AU);) 10 de Diciembre de 1998 (1998-12-10) todo el documento	1-11
P,X	W0 03 011851 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 de Febrero de 2003 (2003-02-13) ejemplos 148, 165, 168, 170 reivindicaciones	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

'B' 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 de correo de ISA

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

Funcionario autorizado

de Nooy, A

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02514

6

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

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

1. ☐ Reivindicaciones Noa.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1, 3, 4, 6-9, 11-12

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

Ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

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

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

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

Comentario sobre Protesta

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

CONTINUACION DE LA INFORMACION ADICIONAL DE PCT/ISA/ 210

Continuación de la Casilla I.2

Reivindicaciones Nos.: 1, 3, 4, 6-9, 11-12

Las presentes reivindicaciones 1, 3, 4, 6-9, 11, 12 se relacionan con un número extremadamente grande de posibles compuestos. Se encuentra apoyo dentro del significado del Artículo 6 PCT y/o revelación dentro del significado del Artículo 5 PCT, sin embargo, para una proporción muy pequeña de los compuestos reivindicados únicamente. En el presente caso, a las reivindicaciones les falta apoyo y a la solicitud le falta revelación, lo que hace que una búsqueda significativa sobre todo el alcance reivindicado es imposible. Por consiguiente, se ha llevado a cabo la búsqueda para aquellas partes de las reivindicaciones que parece que están sustentadas y reveladas, es decir aquellas partes que se relacionan con los compuestos de la reivindicación 1 donde R1 es como se define en la reivindicación 2, es decir, -C(O)NH(OH).

Se llama la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, relacionadas con invenciones respecto de las cuales no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional no es necesario que estén sujetas a un examen preliminar Internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se le notifica al solicitante que la política de la EPO al actuar como Autoridad de Examen Preliminar Internacional generalmente es no llevar a cabo un examen preliminar en asuntos que no se han buscado. Este es el caso prescindiendo de si las reivindicaciones han sido enmendadas o no siguiendo el recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD 2024-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 03/02514	International filing date (day/month/year) 11/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/03/2002
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

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

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid 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.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D211/58 C07D401/04 C07D207/14 C07D403/04 A61K31/4545
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)

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, 11
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, 11
P, X	WO 03 011851 A (HOFFMANN LA ROCHE) 13 February 2003 (2003-02-13) examples 148, 165, 168, 170 claims	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 doubt 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

"Z" 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. 5816 Palantien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/02514

11

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1, 3, 4, 6-9, 11-12
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1, 3,4,6-9, 11-12

Present claims 1,3,4,6-9,11,12 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of claim 1 where R1 is as defined in claim 2, that is, $-C(O)NH(OH)$.

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

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02514

13

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
WO 03011851	A	13-02-2003	WO 03011851 A2	13-02-2003
			US 2003013757 A1	16-01-2003

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

18 de Septiembre de 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/076400 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 211/58
401/04, 207/14, 403/04, A61K 31/4545, A61P 35/00,
C12Q 1/34

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/02514

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

(72) Inventores: e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): ANGIBAUD, Patrick, René [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). PILATTE, Isabelle, Noëlle, Colette [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). ROUX, Bruno [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). TEN HOLTE, Peter [NL/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). DYATKIN, Alexey, Borisovich [RU/RU] Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C., Welch y McKean Roads, Spring House, PA 19477 (US).

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

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

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

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

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

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

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

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

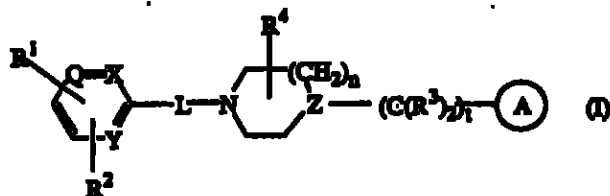
Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— 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, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "NUEVOS INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA"

(57) Resumen: Esta invención comprende los compuestos novedosos de la fórmula (I) en la cual n, t, R¹, R², R³, R⁴, L, Q, X, Y, Z y tienen los significados definidos, que presentan una actividad enzimática inhibidora sobre la histona deacetilasa; su preparación, composiciones que los contienen, y su uso como medicamento.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/076400 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 211/58,
401/04, 207/14, 403/04, A61K 31/4545, A61P 35/00,
C12Q 1/34

(21) International Application Number: PCT/EP03/02514

(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

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

(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, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, 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): ANGIBAUD,
Patrick, René [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille
Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux
Cedex 9 (FR). PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance
[FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins,
TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR).
VAN BRANDT, Sven, Franchessa, Anna [BE/BE];
Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (BE). ROUX, Bruno [FR/FR]; Janssen-Cilag
S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787
Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). TEN HOLTE, Peter
[NL/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE). VERDONCK, Marc, Gustaaf,
Celine [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhout-
seweg 30, B-2340 Beerse (BE). MEERPOEL, Lieven
[BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE). DYATKIN, Alexey, Borisovich
[RU/US]; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research
and Development, L.L.C., Welsh and McKean Roads,
Spring House, PA 19477 (US).

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

Declarations under Rule 4.17:

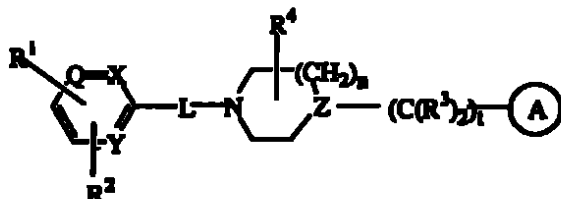
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, 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
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

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

[Continued on next page]

(54) Title: NEW INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE



(I)

(57) Abstract: This invention comprises the novel
compounds of formula (I) wherein n, 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 03/076400 A1

16

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PRD 2024-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/02514	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, C07D211/58, C07D211/58		
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 02.09.2003	Fecha de terminación de este reporte 01.06.2004	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel +31 70 340 -2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 349 - 3016	Funcionario autorizado de Nooy, A Teléfono No. +31 70 340-2338	

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

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

1-56 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-12 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:

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

1. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 1,3,4,6-9,11-12 (todo en particular)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar):
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☒ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. 1,3,4,6-9,11-12 (todo en particular) están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

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)	Si : Reivindicaciones 1-12
	No : Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones 1-12
	No : Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Si : Reivindicaciones 1-12
	No : Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial

Las presentes reivindicaciones 1, 3, 4, 6-9, 11, 12 se relacionan con un número extremadamente grande de posibles compuestos. Se encuentra apoyo dentro del significado del Artículo 6 PCT y/o revelación dentro del significado del Artículo 5 PCT, sin embargo, únicamente para una proporción muy pequeña de los compuestos reivindicados. En el presente caso, a las reivindicaciones les falta apoyo y a la solicitud le falta revelación, lo que hace que una búsqueda significativa sobre todo el alcance reivindicado sea imposible. Por consiguiente, se ha llevado a cabo la búsqueda para aquellas partes de las reivindicaciones que parece que están sustentadas y reveladas, es decir aquellas partes que se relacionan con los compuestos de la reivindicación 1 donde R1 es como se define en la reivindicación 2, es decir, -C(O)NH(OH).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a la novedad, nivel 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 1-12 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 1-12 difiere de estos compuestos conocidos en que ellos contienen un anillo de piperidinilo o de piperazinilo conectado directamente a un anillo heteroaromático.

La materia objeto de las reivindicaciones 1-12 es por lo tanto nueva (Artículo 33(2) PCT).

Nivel inventivo

El documento D1, que se considera 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 1-12 difiere en que contienen un anillo de piperidinilo o de piperazinilo directamente conectado a un anillo heteroaromático, 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 1-12 de la presente solicitud comprende un paso inventivo (Artículo 33(3) PCT) por las siguientes razones: en D1 no hay incentivo para usar piperidinilo o piperazinilo en los compuestos, esto tampoco es obvio para la persona experta.

PCT

21

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PRD 2024-PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/EP 03/02514	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 C07D211/58, C07D211/58			
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 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 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. 5818 Patanlaan 2 NL-2260 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo 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 03/02514**

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

1-58 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 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:

23

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02514**

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1,3,4,6-9,11-12 (all in part)
because:
 - ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☒ the claims, or said claims Nos. 1,3,4,6-9,11-12 (all in part) are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

4

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/02514

29

Re Item III

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

Present claims 1,3,4,6-9,11,12 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the examination has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of claim 1 where R1 is as defined in claim 2, that is, -C(O)NH(OH).

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 1-12, 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 1-12 differs from these known compounds in that they contain a piperidinyl or a piperazinyl ring directly connected to a heteroaromatic ring.

The subject-matter of claims 1-12 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 1-12 differs in that they contain a piperidinyl or a piperazinyl ring directly connected to a heteroaromatic ring, 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.

25

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

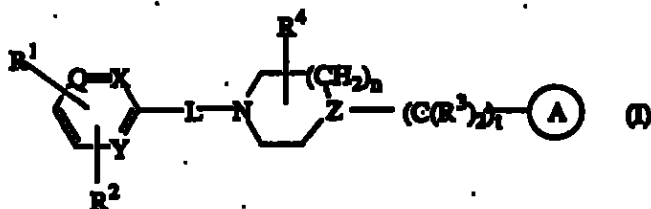
International application No. PCT/EP 03/02514

The solution to this problem proposed in claims 1-12 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 or piperazyl in the compounds, this is also not obvious for the skilled man.

NUEVOS INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA

RESUMEN-OBJETOY FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de la Fórmula (I):



en la cual n, t, R¹, R², R³, R⁴, L, Q, X, Y, Z y  tienen los significados definidos, que presentan una actividad enzimática inhibidora sobre la histona deacetilasa; su preparación, composiciones que los contienen, y su uso como medicamento.

NUEVOS INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA

La presente invención se refiere a compuestos que tienen una actividad enzimática inhibidora de la HDAC (histona deacetilasa). También se refiere a procesos para su preparación, a composiciones que los comprenden, como también a su utilización, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir la HDCA y como medicamento, por ejemplo como medicamento para inhibir las condiciones proliferativas, tales como el cáncer o la psoriasis.

En todas las células eucariotas, el ADN en la cromatina se asocia con las histonas de manera de formar nucleosomas. Cada uno de los nucleosomas consiste en un octámero proteínico consistente en dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. El ADN se enrolla alrededor de este núcleo proteínico, y los amino ácidos básicos de las histonas interactúan con los grupos fosfato, negativamente cargados, del ADN. La modificación post-traductiva más común de estas histonas nucleares es la acilación, reversible, de los grupos epsilon-amino de los residuos N-terminales conservados, sumamente básicos. El estado constante de la acilación de las histonas es establecido por el equilibrio dinámico entre la(s) histona acetiltransferasa(s) y la histona desacetilasa(s), competitivas, que en la presente reciben la designación "HDAC". La acetilación y desacetilación de las histonas ha sido ligada al control transcripcional. La reciente clonación de los genes que codifican diferentes histona acetiltransferasas e histona deacetilasas ha provisto una posible explicación para la relación entre la acetilación de la histona y el control transcripcional. La posible acetilación de las histonas puede resultar en la remodelación de la cromatina y como tal actúa como un mecanismo de control para la transcripción de los genes. Por lo general, la hiperacetilación de las histonas facilita la expresión de los genes, mientras que la desacetilación está correlacionada con la represión transcripcional. Las histonas acetiltransferasas han demostrado actuar como co-activadores

C209.410
JAC/JCC

transcripcionales, mientras que las histona deacetilasas han demostrado pertenecer a los caminos de represión transcripcionales.

El equilibrio dinámico entre la acetilación y deacetilación de las histonas es esencial para el crecimiento normal de las células. La inhibición de la histona deacetilada resulta en la detención del ciclo de la célula, diferenciación celular, apoptosis e inversión del fenotipo transformado. Por ello la inhibición del HDAC puede tener un gran potencial terapéutico en el tratamiento de las enfermedades o condiciones proliferativas de las células (Marks et al., Nature Reviews; Cancer 1: 194 – 202, 2001).

El estudio de los inhibidores de las histona deacetilasas (HDAC) indica que de hecho estas enzimas juegan un rol importante en la proliferación y diferenciación de las células. El Inhibidor Trichostatin A (TSA) ocasiona la detención del ciclo de las células tanto en la fase G1 como en la fase G2, invierte el fenotipo transformado de diferentes cepas de células, e induce la diferenciación de las células leucémicas de Friend y de otras. Se ha informado que el TSA (y el SAHA, ácido suberoilánilida hidroxámico) inhiben el crecimiento de las células, inducen una diferenciación terminal, e impiden la formación de tumores en los ratones (Finnin et al., Nature, 401; 188 – 193, 1999).

También se ha informado que el Trichostatin A es útil en el tratamiento de la fibrosis, por ejemplo la fibrosis del hígado y la cirrosis del hígado. (Geerts et al., Solicitud de Patente Europea EP 0 827 742, publicada el 11 de marzo de 1998).

En la Solicitud de Patente WO 01/38322, publicada el 31 de mayo de 2001, se revela entre otros, inhibidores de las histona deacetilasa de la Fórmula General $Cy-L^1-Ar-Y^1-C(O)-NH-Z$, y se proveen composiciones y métodos para tratar las enfermedades y condiciones proliferativas de las células.

La Solicitud de Patente WO 01/70675, publicada el 27 de septiembre de 2001 revela inhibidores de la histona acetilasa de la Fórmula $Cy^2-Cy^1-X-Y^1-W$, y

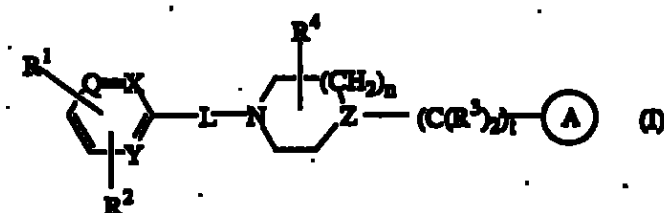
además provee composiciones y métodos para tratar las enfermedades y condiciones proliferativas de las células.

El problema a ser resuelto consiste en proveer inhibidores de la histona deacetilasa con una elevada actividad enzimática y que también provea propiedades ventajosas tales como una actividad celular y una mayor biodisponibilidad, preferentemente una biodisponibilidad oral, y que tengan efectos secundarios nulos o escasos.

Los novedosos compuestos de la presente invención resuelven el problema recién descrito. Los compuestos difieren de los del arte anterior en cuanto a su estructura.

Los compuestos de la presente invención muestran una excelente actividad enzimática inhibidora *in vitro* de la histona deacetilasa. Los compuestos de la presente tienen propiedades ventajosas en cuanto a la actividad celular y propiedades específicas en cuanto a la inhibición de la progresión de las células, en los puntos de chequeo G1 y G2 (capacidad de inducción de p21). Los compuestos de la presente invención muestran una buena estabilidad metabólica y una elevada biodisponibilidad, y mas particularmente, muestran una buena biodisponibilidad oral.

La invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I):



sus formas *N*-óxido, sus sales farmacéuticamente aceptables obtenidas mediante la adición de ácidos, y sus formas estereoquímicamente isómeras, en la cual:

n vale 0, 1, 2 ó 3, y, cuando *n* = 0, entonces se tiene un enlace directo;

t vale 0, 1, 2, 3 ó 4, y, cuando *t* = 0, entonces se tiene un enlace directo;

cada uno de los Q es nitrógeno o



cada uno de los X es nitrógeno ó



cada uno de los Y es nitrógeno ó



cada uno de los Z es nitrógeno o



R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alcanodil}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{SR}^9$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^9$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{alcanodil}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{SR}^9$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{N}(\text{OH})\text{R}^9$ u otro grupo Zn-quelante,

siendo R^7 y R^8 , independientemente entre si, seleccionados de entre hidrógeno, hidroxil, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), hidroxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), aminoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o aminoarilo;

R^9 es independientemente seleccionado de entre hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquilcarbonilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), arilalquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$) pirazinilo, piridinona, pirrolidinona o metilimidazolilo;

R^{10} es independientemente seleccionado entre hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$);

R^2 es hidrógeno, halo, hidroxil, amino, nitró, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$), trifluorometilo, di(alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$))amino, hidroxiamino o naftalensulfonil pirazinilo;

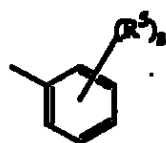
-L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado de entre alcanodil ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquiloxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$), amino, carbonilo o aminocarbonilo;

cada uno de los R^3 independientemente de los demás representa un átomo de hidrógeno, y un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado entre arilo;

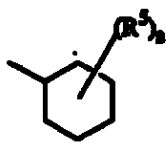
R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6), arilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino alquilo(C_1-C_6), aminocarbonilalquilo(C_1-C_6), hidroxicarbonilalquilo (C_1-C_6), hidroxilaminocarbonilo, alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6) ó di (alquilo (C_1-C_6))aminoalquilo (C_1-C_6);



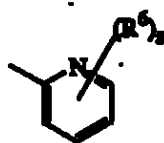
es un radical seleccionado entre:



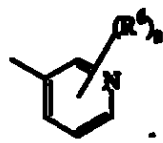
(a-1)



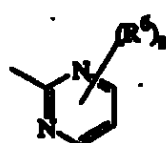
(a-2)



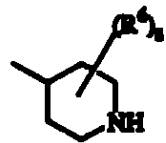
(a-3)



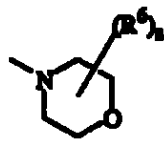
(a-4)



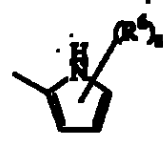
(a-5)



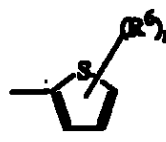
(a-6)



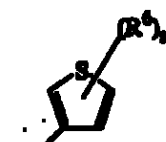
(a-7)



(a-8)



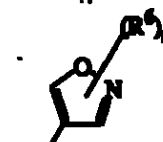
(a-9)



(a-10)



(a-11)



(a-12)



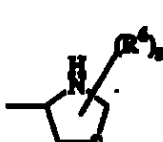
(a-13)



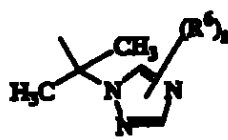
(a-14)



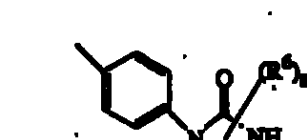
(a-15)



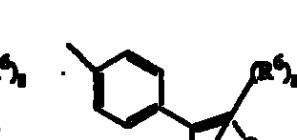
(a-16)



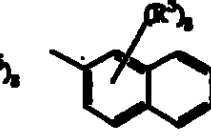
(a-17)



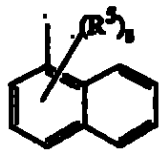
(a-18)



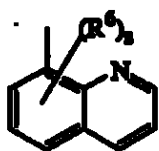
(a-19)



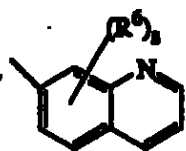
(a-20)



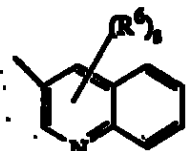
(a-21)



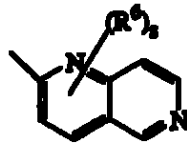
(a-22)



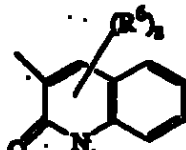
(a-23)



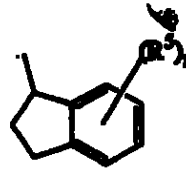
(a-24)



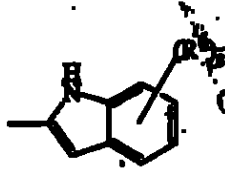
(a-25)



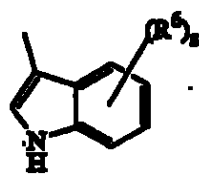
(a-26)



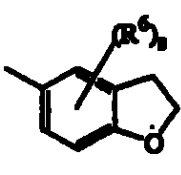
(a-27)



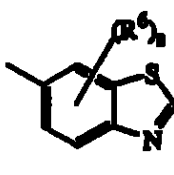
(a-28)



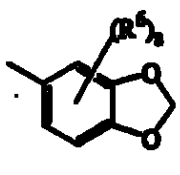
(a-29)



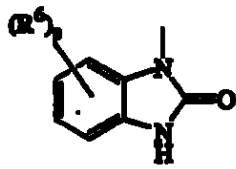
(a-30)



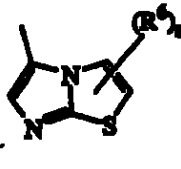
(a-31)



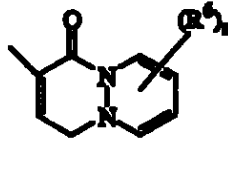
(a-32)



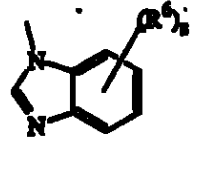
(a-33)



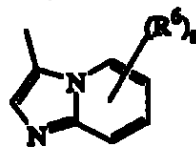
(a-34)



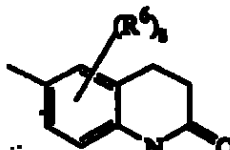
(a-35)



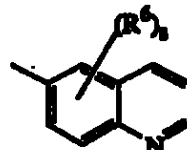
(a-36)



(a-37)



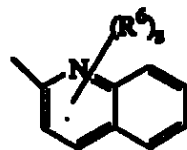
(a-38)



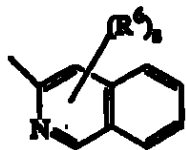
(a-39)



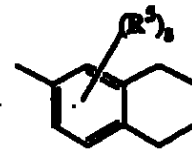
(a-40)



(a-41)



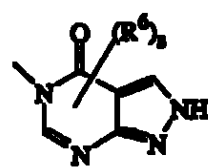
(a-42)



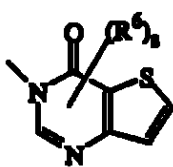
(a-43)



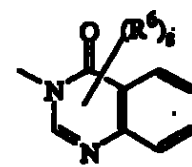
(a-44)



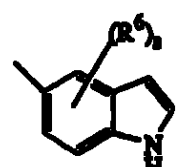
(a-45)



(a-46)



(a-47)



(a-48)

alquilo(C₁-C₆), hidroxialquilo(C₁-C₆)(alquilo(C₁-C₆)) amino alquilo(C₁-C₆), o di(hidroxialquilo(C₁-C₆))aminoalquilo(C₁-C₆), furanilo, furanilo sustituido por hidroxil(C₁-C₆), benzofuranilo, imidazolilo, oxazolilo, oxazolilo sustituido por arilo y alquilo(C₁-C₆); alquiltriazol (C₁-C₆), tetrazolilo, pirrolidinilo, pirrolilo, piperidinilalquilo(C₁-C₆), morfolinilo, alquilmorfolinilo (C₁-C₆), morfolinil alquilo(C₁-C₆), morfolinilalquilo(C₁-C₆), morfolinil alquilamino(C₁-C₆), morfolinil alquilaminoalquilo(C₁-C₆), piperazinilo, alquilpiperazinilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)piperazinilalquil(C₁-C₆)oxi; piperazinilalquilo(C₁-C₆); naftalenilsulfonil piperazinilo; naftalensulfonil piperidinilo; naftalenilsulfonilo; alquilo(C₁-C₆) piperazinilalquilo (C₁-C₆); alquilo(C₁-C₆)piperazinilalquilo (C₁-C₆)amino; alquilo (C₁-C₆)piperazinil alquilo(C₁-C₆)aminoalquil(C₁-C₆); alquilo(C₁-C₆)piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo(C₁-C₆)oxi; aminosulfonilpiperazinilo; amino sulfonil piperazinilalquilo (C₁-C₆); di(alquilo(C₁-C₆)aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilo(C₁-C₆)aminosulfonilpiperazinilalquilo (C₁-C₆); hidroxialquilo(C₁-C₆)piperazinilo; hidroxil alquilo(C₁-C₆) piperazinilalquilo (C₁-C₆) ; alquilo (C₁-C₆)oxipiperidinilo; alquilo (C₁-C₆)oxipiperidinilalquil(C₁-C₆); piperidinilaminoalquilo(C₁-C₆)amino; piperidinil aminoalquilo (C₁-C₆) amino alquilo(C₁-C₆); (alquilo(C₁-C₆)piperidinil)(hidroxil alquilo (C₁-C₆)) amino alquilo(C₁-C₆); alquilo (C₁-C₆) piperidinil)(hidroxialquilo (C₁-C₆))amino alquilo(C₁-C₆); hidroxialquilo (C₁-C₆)oxialquilo(C₁-C₆) piperazinilo; hidroxialquilo (C₁-C₆)piperidinilalquilo(C₁-C₆); (hidroxialquilo(C₁-C₆)amino: (hidroxialquilo(C₁-C₆) (alquilo(C₁-C₆)amino alquilo (C₁-C₆); hidroxialquilo(C₁-C₆)aminoalquilo (C₁-C₆) ; di(hidroxil alquilo(C₁-C₆) aminoalquilo(C₁-C₆); pirrolidinil alquilo(C₁-C₆); pirrolidinilalquilo(C₁-C₆)oxi; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₆) o trihaloalquilo (C₁-C₆); piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo (C₁-C₆)oxi, ariloxi o arilo; pirimidinilo; tetrahidropiridinilpiperazinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinil alquilo(C₁-C₆); quinolinilo; indol; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres

sustituyentes seleccionados entre halo, amino, nitro, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₆) oxi, hidroxialquilo (C₁-C₄), trifluormetilo, trifluormetiloxi, hidroxialquilo(C₁-C₄) oxi, alquilo(C₁-C₄)sulfonilo, alquilo(C₁-C₄)oxi, alquilo(C₁-C₄)oxicarbonilo, amino alquilo(C₁-C₄)oxi, di(alquilo(C₁-C₄))aminoalquilo(C₁-C₄)oxi, di (alquilo(C₁-C₄)amino, di(alquilo(C₁-C₄)aminocarbonilo, di(alquilo(C₁-C₄) aminoalquilo(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄) amino alquilo (C₁-C₄) amino alquilo(C₁-C₄), di(alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄)amino, di(alquilo(C₁-C₄)amino(alquilo (C₁-C₄)aminoalquilo (C₁-C₄), di(alquilo (C₁-C₄)amino alquilo(C₁-C₄) amino, di(alquilo(C₁-C₄)amino alquilo (C₁-C₄) amino alquilo(C₁-C₄), aminosulfonilamino(alquilo(C₁-C₄)amino, aminosulfonil amino (alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo (C₁-C₄), di(alquilo (C₁-C₄)aminosulfonil amino(alquilo (C₁-C₄))amino, di((C₁-C₄))aminosulfonilamino(alquilo(C₁-C₄))aminoalquilo(C₁-C₈), clano, piperidinialquilo(C₁-C₄)oxi, pirrolidinialquilo (C₁-C₄)oxi, aminosulfonil piperazinilo, aminosulfonilpiperazinil alquilo(C₁-C₄), di(alquilo(C₁-C₄) aminosulfonil piperazinilo, di(alquilo(C₁-C₄)aminosulfonilpiperazinilalquilo(C₁-C₄), hidroxi alquilo(C₁-C₄) piperazinilo, hidroxialquilo(C₁-C₄) piperazinilalquilo(C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄)oxipiperidinilo, alquilo (C₁-C₄) oxipiperidinilalquilo (C₁-C₄), hidroxi alquilo (C₁-C₄)oxialquilo(C₁-C₄)piperazinilo, hidroxialquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)piperazinil alquilo(C₁-C₄), (hidroxialquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, (hidroxialquilo(C₁-C₄)) (alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄), di(hidroxialquilo(C₁-C₄))amino, di(hidroxi alquilo(C₁-C₄))aminoalquilo(C₁-C₄), furanilo, furanilo sustituido por -CH=CH-CH=CH-, pirrolidinilalquilo(C₁-C₄), pirrolidinilalquilo(C₁-C₄)oxi, morfolinilo, morfolinilalquilo(C₁-C₄)oxi, morfolinil alquilo(C₁-C₄), morfolinilalquilo(C₁-C₄)amino, morfolinilalquilo(C₁-C₄), piperazinilo, alquilo(C₁-C₄)piperazinilo, alquilo(C₁-C₄)piperazinil alquilo(C₁-C₄)oxi, piperazinilalquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄)piperazinilalquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) piperazinilalquilo(C₁-C₄)amino, alquilo(C₁-C₄)piperazinilalquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄), tetrahidro pirimidinilpiperazinilo, tetrahidro pirimidinilpiperazinilalquilo(C₁-C₄), piperidinilaminoalquilo(C₁-C₄)amino, piperidinilaminoalquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-

C₄), (alquilo (C₁-C₄)piperidinil)(hidroxialquil(C₁-C₄))amino, alquilo(C₁-C₄)piperidinil)(hidroxialquil(C₁-C₄))aminoalquil(C₁-C₄)aminoalquil(C₁-C₄), piperidinilalquil(C₁-C₄)oxi, hidroxialquil(C₁-C₄)amino, hidroxialquil(C₁-C₄)aminoalquil (C₁-C₄), di(alquilo(C₁-C₄))aminoalquilo(C₁-C₄)amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonil piperazinilalquil(C₁-C₄)oxi, o tofenilalquil(C₁-C₄)amino;

cada uno de los R⁵ y R⁶ puede ser colocado en el nitrógeno como reemplazo del hidrógeno;

arilo en lo que precede es fenilo, fenilo sustituido con uno o mas sustituyentes cada uno de ellos independientemente entre si seleccionado entre halo, alquilo (C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)oxi, trifluometilo, clano o hidroxicarbonilo.

El término "Inhibidor de una histona deacetilasa" es utilizado para identificar un compuesto, que es capaz de interactuar con una histona deacetilasa y de inhibir su actividad, mas particularmente su actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática de la histona deacetilasa significa inhibir la capacidad de reducir la capacidad de una histona deacetilasa para remover un grupo acetilo de una histona. Es preferible que dicha inhibición sea específica, es decir, que el inhibidor de la histona deacetilasa reduzca la capacidad de una histona deacetilasa para remover un grupo acetilo de una histona con una concentración que es inferior a la concentración del inhibidor que es necesaria para producir algún otro efecto biológico, no relacionado.

Tal como se los utiliza en las definiciones precedentes y en lo que sigue, halo representa genéricamente fluor, cloro, bromo e iodo; alquilo (C₁-C₄) define radicales de hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, y similares; alquilo (C₁-C₆) incluye alquilo (C₁-C₄) y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 ó 6 átomos de carbono tales como por ejemplo pentilo, 2-metil-butilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares, alcanodillo

(C₁-C₆) define radicales de hidrocarburos lineales o ramificados, bivalentes, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como por ejemplo metileno, 1,2-etanodilo, 1,3-propanodilo, 1,4-butanodilo, 1,5-pentanodilo, 1,6-hexanodilo y los isómeros ramificados de los mismos tales como 2- metilpentanodilo, 3- metilpentanodilo, 2,2-dimetilbutanodilo, 2,3-dimetilbutanodilo y similares; trihaloalquilo(C₁-C₆) define alquilo(C₁-C₆) que con tiene tres sustituyentes halo, iguales o diferentes entre si, tal como por ejemplo trifluormetilo; alquenodil (C₂-C₆) define radicales hidrocarburos de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen un enlace doble y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como por ejemplo etanodilo, 2-propenodilo, 3-butenodilo, 2-pentenodilo, 3-pentenodilo, 3-metil-2-butenodilo, y similares; aminoarilo define arilo sustituido con amino;

Cicloalquilo C₃-C₁₀ define grupos hidrocarburos cíclicos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares.

La expresión "otro grupo Zn-quelante" se refiere a un grupo que es capaz de interactuar con un ión de Zn, que puede estar presente en un sitio enzimático ligante.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables abarcan las sales obtenidas por adición de ácidos, farmacéuticamente aceptables, y las sales obtenidas por adición de bases, farmacéuticamente aceptables. Las sales por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, mencionadas en lo que precede, tienen por abarcar las formas de sal por adición de ácido, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, que los compuestos de la Fórmula (I) son capaces de formar. Los compuestos de la Fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden ser convertidas en sus sales por adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, mediante el tratamiento de dicha forma básica con un ácido

adecuado. Los ácidos adecuados comprenden por ejemplo los ácidos inorgánicos tales como los ácidos halohídricos, por ejemplo el ácido clorhídrico o el ácido bromhídrico; ácidos nítrico, ácido fosfórico o similar, y ácidos similares; o los ácidos orgánicos tales como por ejemplo el ácido acético, ácido trifluoracético, propanolco, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, el ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-amino-salicílico, pamolco y ácidos similares.

Los compuestos de la Fórmula (I) que tienen propiedades ácidas pueden ser convertidos en su sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento de dicha forma ácida con una base orgánica o inorgánica, adecuada. Las formas de sal adecuadas comprenden por ejemplo las sales de amonio, las sales de los metales alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, y similares, las sales obtenidas con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y las sales obtenidas con amino ácidos tales como por ejemplo arginina, lisina, y similares.

La expresión "sales por adición de ácidos o bases" también abarca los hidratos y las formas por adición de solvente, que los compuestos de la Fórmula I son capaces de formar. Los ejemplos de dichas formas abarcan por ejemplo los hidratos, glicolatos y similares.

La expresión "formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la Fórmula (I)", tal como se utiliza en la presente, define todos los compuestos posibles que contienen los mismos átomos ligados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tri-dimensionales, que no son intercambiables, que los compuestos de la Fórmula (I) pueden poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la designación química de un compuesto

abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la Fórmula (I), tanto en forma pura como en forma de una mezcla con otros, están destinados a recaer dentro de los alcances de la presente invención.

Las formas de *N*-óxido de los compuestos de la Fórmula (I) están destinados a comprender aquellos compuestos de la Fórmula (I) en las cuales uno o mas átomos de nitrógeno están oxidados en forma del denominado *N*-óxido, particularmente aquellos *N*-óxidos en los cuales uno o mas de los nitrógenos de piperidina, piperazina o piridazino, están *N*-oxidados.

Algunos de los compuestos de la Fórmula (I) también existen en sus formas tautómeras. Si bien no se menciona explícitamente, dichas formas indicadas en la Fórmula anteriormente mencionada están destinadas a ser incluidas dentro de los alcances de la presente invención.

En lo que sigue, cada vez que se utilizan las expresiones "histona deacetilasa" y "HDAC", las mismas tienen por objeto referirse a una familia de enzimas que remueven los grupos acetilo de los grupos epsilon-amino de los residuos lisina en la terminal-N de una histona. A menos que el contexto indique otra cosa, la expresión "histona" tiene por objeto referirse a cualquier proteína de histona, lo cual incluye el H1, H2A, H2B, H3, H4, y H5, de cualquier especie. Las proteínas o productos genéticos de HDAC humano, incluyen a título no limitativo, los siguientes: HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9 y HDAC-10. La histona deacetilasa también puede ser derivada de una fuente protozoario o fungal.

Un primer grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la Fórmula (I) en los cuales rigen una o mas de las siguientes restricciones:

a).- n vale 1 ó 2;

b).- t vale 0, 1, 2 ó 4;

c).- cada uno de los Q es



d).- R¹ es -C(O)NH(OH);

r).- R² es hidrógeno o nitro;

f).- -L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodilo (C₁-C₈);

g).- R⁴ es hidrógeno;

h).-



es un radical seleccionado de entre el grupo consistente en: (a-1),(a-2),(a-3),(a-5),(a-6),(a-11),(a-18), (a-20), (a-21), (a-32), (a-33), (a-47) ó (a-51);

i).- cada uno de los s vale independientemente entre si, 0, 1, 2 ó 4;

j).- cada uno de los R⁵ y R⁶ es independientemente entre si seleccionado entre hidrógeno, halo; trihaloalquilo(C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido con arilo y cicloalquiloC₃-C₁₀; alquilo(C₁-C₈)carbonilo; benzofuranilo; naftalenilsulfonilo; piridinilo sustituido por arilo; fenilo; o fenilo sustituido por un sustituyente independientemente seleccionado entre hidroxí alquilo(C₁-C₄) ó morfoliniloalquilo(C₁-C₄).

Un segundo grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la Fórmula (I) en los cuales rigen una o mas de las siguientes restricciones:

a).- n vale 1;

b).- t vale 0, 1 ó 2;

c).- cada uno de los Q es



d).- cada uno de los X es nitrógeno;

e).- cada uno de los Y es nitrógeno;

f).- R¹ es -C(O)NH(OH);

g).- R² es hidrógeno;

f).- -L- es un enlace directo;

l).- cada uno de los R³ representa independientemente entre si un átomo de hidrógeno ;

j).- R⁴ es hidrógeno;

k).-



es un radical seleccionado de entre el grupo consistente en (a-6),(a-11), (a-20), (a-47) ó (a-51);

l).- cada uno de los s vale independientemente entre si, 0, 1 ó 4;

m).- cada uno de los R⁵ y R⁶ es independientemente entre si seleccionado entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) oxi, naftalenilsulfonilo; o fenilo sustituido por hidroxialquilo(C₁-C₄) ó morfolliloalquilo(C₁-C₄).

Un tercer grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la Fórmula (I) en los cuales rigen una o mas de las siguientes restricciones:

a).- R¹ es -C(O)NH(OH);

b).- -L- es un enlace directo;

Un cuarto grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la Fórmula (I) en los cuales rigen una o mas de las restricciones siguientes:

a).- t es 1, 2, 3, ó 4;

b).- R^1 es $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)$ -alcanonodilo(C_1-C_6) SR^9 , $-NR^{10}C(O)N(OH)R^9$, $-NR^{10}C(O)$ alcanodilo(C_1-C_6) SR^9 , $-NR^{10}C(O)C=N(OH)R^9$ u otro grupo Zn-quelante, siendo R^7 y R^8 independientemente entre si, seleccionados de entre el grupo consistente en: hidrógeno, hidroxil, hidroxialquilo(C_1-C_6) o aminoalquilo (C_1-C_6);

c).- R^2 es hidrógeno, halo, hidroxil, amino, nitro, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)oxi, trifluorometilo ó di (alquilo(C_1-C_6))amino;

d) -L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodilo (C_1-C_6), alcanodiloxi (C_1-C_6) ó carbonilo;

e).- R^4 es hidrógeno, hidroxil, amino, hidroxialquilo(C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)oxi, arilalquilo(C_1-C_6), aminocarbonilo, aminoalquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)aminoalquilo (C_1-C_6) ó di(alquilo(C_1-C_6))amino alquilo(C_1-C_6);

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-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) y (a-51);

g).- cada uno de los s vale independientemente entre si 0, 1, 2, 3 ó 4;

h).- R^5 representa hidrógeno, halo; hidroxil; amino; nitro; trihaloalquilo (C_1-C_6); trihaloalquilo (C_1-C_6)oxi; alquilo (C_1-C_6); alquilo(C_1-C_6)oxi; alquilo(C_1-C_6) carbonilo; alquilo (C_1-C_6) oxicarbonilo; alquilo (C_1-C_6) sulfonilo; hidroxialquilo (C_1-C_6); ariloxi; di(alquilo (C_1-C_6)) amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido por hidroxialquilo (C_1-C_6); benzofuranilo; imidazolilo, oxazolilo; oxazolilo sustituido por arilo y alquilo (C_1-C_6); alquilo(C_1-C_6) triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo;

morfolinilo; alquilo (C₁-C₆) morfolinilo; piperazinilo; alquilo (C₁-C₆) piperazinilo; hidroxialquilo (C₁-C₆) piperazinilo;

alquilo (C₁-C₆) oxipiperidinilo; pirazolilo; pirazolilo sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) o trihaloalquilo (C₁-C₆); piridinilo; piridinilo sustituido por alquilo(C₁-C₆)oxi, arloxi o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo, o fenilo sustituido por uno o mas sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) oxi o trifluormetilo;

i).- R⁹ es hidrógeno, halo; hidroxil; amino; nitro; trihaloalquilo (C₁-C₆); trihalo alquilo(C₁-C₆)oxi; alquilo(C₁-C₆); alquilo(C₁-C₆)oxi; alquilo (C₁-C₆)carbonilo; alquilo (C₁-C₆) oxycarbonilo; alquilo(C₁-C₆)sulfonilo; hidroxil alquilo(C₁-C₆); arloxi; di (alquilo (C₁-C₆)) amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido por uno o mas sustituyentes independientemente entre si seleccionados entre halo, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)oxi o trifluormetilo.

Un grupo de compuestos preferidos es el que consiste en aquellos compuestos de la Fórmula (I) en la cual:

t vale 1, 2, 3, ó 4;

R¹ es -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)-alcanodililo(C₁-C₆)SR⁹, -NR¹⁰C(O)N(OH)R⁹, -NR¹⁰C(O)alcanodililo (C₁-C₆)SR⁹, -NR¹⁰OC(O)C=N(OH)R⁹ u otro grupo Zn.- quelante en el cual R⁷ y R⁸ son cada uno de ellos independientemente entre si seleccionados entre hidrógeno, hidroxil, hidroxialquilo(C₁-C₆) o aminoalquilo (C₁-C₆);

R² es hidrógeno, halo, hidroxil, amino, nitro, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) oxi, trifluormetilo ó di(alquilo (C₁-C₆))amino;

-L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado de entre el grupo consistente en: alcanodililo (C₁-C₆), alcanodiiloxi (C₁-C₆), amino o carbonilo

R^4 es hidrógeno, hidroxil, amino, hidroxialquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) oxi, aril alquilo (C_1-C_6), aminocarbonilo, amino alquilo (C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6) ó di(alquilo (C_1-C_6) aminoalquilo(C_1-C_6);



es un radical seleccionado de entre el grupo consistente en: (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) y (a-51);

cada uno de los s vale independientemente entre si 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^5 representa hidrógeno, halo; hidroxil; amino; nitro; trihaloalquilo (C_1-C_6); trihaloalquilo (C_1-C_6)oxi; alquilo(C_1-C_6); alquilo(C_1-C_6) oxi; alquilo (C_1-C_6) carbonilo; alquilo (C_1-C_6)oxicarbonilo; alquilo(C_1-C_6) sulfonilo; hidroxialquilo(C_1-C_6); ariloxi; di(alquilo(C_1-C_6)) amino; clano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido por hidroxialquilo (C_1-C_6); benzofuranilo; imidazolilo, oxazolilo; oxazolilo sustituido por arilo y alquilo(C_1-C_6); alquilo (C_1-C_6) triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquilo(C_1-C_6) morfolinilo; piperazinilo; alquilo (C_1-C_6) piperazinilo; hidroxialquilo (C_1-C_6) piperazinilo; alquilo (C_1-C_6) oxipiperidinilo; pirazolilo; pirazolilo sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados entre alquilo (C_1-C_6) o trihaloalquilo (C_1-C_6); piridinilo; piridinilo sustituido por alquilo (C_1-C_6) oxi, ariloxi o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo, o fenilo sustituido por uno o mas sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)oxi o trifluormetilo;

R^6 representa hidrógeno, halo; hidroxil; amino; nitro; trihaloalquilo (C_1-C_6); trihaloalquilo(C_1-C_6)oxi; alquilo(C_1-C_6); alquilo(C_1-C_6)oxi; alquilo (C_1-C_6)carbonilo; alquilo(C_1-C_6) oxicarbonilo; alquilo(C_1-C_6)sulfonilo; hidroxil alquilo(C_1-C_6); ariloxi; di(alquilo(C_1-C_6)) amino; clano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido por uno o mas

sustituyentes independientemente entre si seleccionados entre halo, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)oxi o trifluormetilo.

Otro grupo mas de compuestos preferidos es el que consiste en aquellos compuestos de la Fórmula (I) en la cual n vale 1 ó 2; cada uno de los Q es:



R¹ es -C(O)NH(OH); R² es hidrógeno o nitró; -L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodiilo (C₁-C₆); R⁴ es hidrógeno;



es un radical seleccionado entre (a-1), (a-2), (a-3), (a-5), (a-6), (a-11), (a-18), (a-20), (a-21), (a-32), (a-33), (a-47) ó cada uno de los s vale independientemente entre si 0, 1, 2, ó 4; cada uno de los R⁵ y R⁶ es independientemente entre si seleccionado entre hidrógeno, halo; trihaloalquilo(C₁-C₆); alquilo(C₁-C₆); alquilo(C₁-C₆) sustituido por arilo y cicloalquilo C₃-C₁₀; alquilo(C₁-C₆)oxi; alquilo(C₁-C₆)carbonilo; benzofuranilo; naftalenilsulfonilo; piridinilo sustituido por ariloxi; fenilo; o fenilo sustituido por un sustituyente independientemente seleccionado entre hidroalquilo(C₁-C₄) ó morfolinilalquilo(C₁-C₄).

Y un grupo de compuestos mas preferidos es el que consiste en aquellos compuestos de la Fórmula (I) en la cual n vale 1; cada uno de los Q es:



cada uno de los X es nitrógeno, cada uno de los Y es nitrógeno, R¹ es -C(O)NH(OH); R² es hidrógeno; -L- es un enlace directo; cada uno de los R³ representa independientemente entre si un átomo de hidrógeno; R⁴ es hidrógeno:



es un radical seleccionado entre (a- 6), (a - 11), (a-20), (a-47) ó (a-51); cada uno de los s vale independientemente entre si 0, 1 ó 4; y cada R³ y R⁶ son independientemente entre si seleccionados entre hidrógeno, alquilo(C₁-C₆),

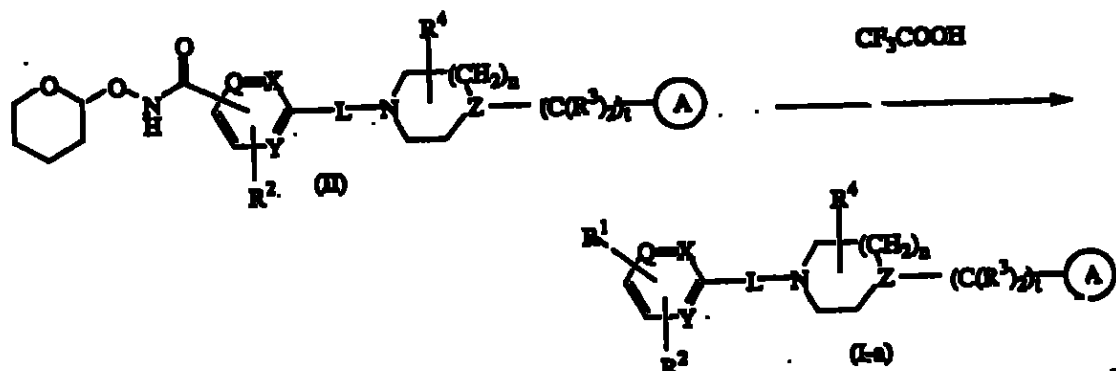
alquilo(C₁-C₈)oxi, naftalenilsulfonilo; o arilo sustituido por hidroxialquilo(C₁-C₄) ó morfolinilalquilo(C₁-C₄).

Los compuestos mas preferidos son los compuestos No. 3, No. 4, No. 8, No. 5, No. 7, No. 6 y No 9

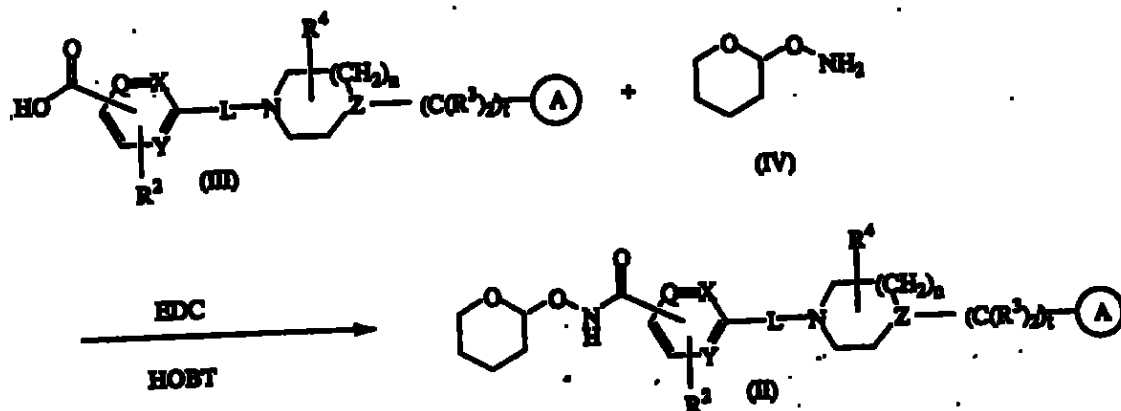
0,91 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 3	0,86 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 4
C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 8	0,83 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 5
0,79 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 7	0,83 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 6
0,47 H ₂ O.1,99 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 9	

Los compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, pueden ser preparados de manera convencional. A título de ejemplo se indica una vía general para la síntesis:

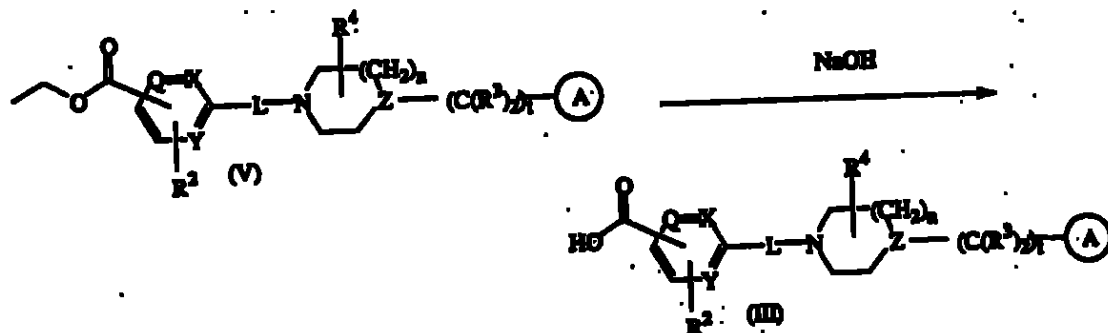
a).- los ácidos hidroxámicos de la Fórmula (I) en la cual R^1 es $-C(O)NH(OH)$, recibiendo dichos compuestos la designación de "compuestos de la Fórmula (I-a)", pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto intermediario de la Fórmula (II) con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido trifluoracético. Dicha reacción es llevada a cabo en un solvente adecuado, tal como por ejemplo metanol.



b).- los compuestos intermediarios de la Fórmula (II) pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto intermediario de la Fórmula (III) con un compuesto intermediario de la Fórmula (V) en la presencia de reactivos adecuados tales como EDC (monoclorhidrato de *N*-(etilcarbonimidol)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, y HOBT (1-hidroxi-1*H*-benzotriazol). La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado tal como una mezcla de DCM y THF.



c).- los compuestos intermedarios de la Fórmula (III) pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto intermedario de la Fórmula (V) con una base adecuada tal como hidróxido de sodio en la presencia de un solvente adecuado tal como etanol.



Los compuestos de la Fórmula (I) también pueden ser preparados de manera conveniente mediante técnicas de síntesis de fase sólida. En términos generales, la síntesis de fase sólida implica hacer reaccionar un compuesto intermedario en una síntesis con un soporte polimérico. Este compuesto intermedario, soportado por polímero, puede ser seguidamente llevado a través de una cantidad de pasos de síntesis. Después de cada uno de los pasos, se filtra la resina y se la lava muchas veces con diversos solventes a efectos de eliminar las impurezas. En cada uno de los pasos, la resina puede ser dividida para hacerla reaccionar con diversos compuestos intermedarios en el paso siguiente, con lo cual se posibilita la síntesis de una gran cantidad de compuestos. Después del paso final en la resina, la resina es tratada con un reactivo o proceso para desdoblar la resina de la muestra. Pueden encontrarse una explicación mas detallada de las técnicas utilizadas en la química de las fases sólidas en por ejemplo "The Combinatorial Index" (B. Bunin, Academic Press) y en Novabiochem's 1999 Catalogue & Peptide Synthesis Handbook (Novabiochem AG, Suiza); estas dos referencias son incorporadas en la presente, a título de referencia.

Los compuestos de la Fórmula (I) y algunos de los compuestos Intermediarios pueden tener por los menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S.

Los compuestos de la Fórmula (I) preparados mediante el proceso que se describe más arriba pueden ser mezclas racémicas de enantiómeros, que se pueden separar el uno del otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en este arte. Los compuestos racémicos de la Fórmula (I) pueden ser convertidos en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por medio de su reacción con un ácido quiral apropiado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan subsecuentemente, por ejemplo, por medio de cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de ese modo del álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la Fórmula (I) comprende la cromatografía líquida utilizando una fase quiral estacionaria. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras mencionadas también pueden ser derivadas de las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados correspondientes, siempre que la reacción ocurra estereoespecíficamente. Si se desea un estereoisómero específico, es preferible que los compuestos mencionados se sintetizen utilizando métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplean ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas poseen valiosas propiedades farmacológicas ya que tienen un efecto inhibitorio sobre la histona deacetilasa (HDAC).

La invención proporciona un método para inhibir el crecimiento anormal de las células, incluyendo las células transformadas, mediante la administración de

una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. El crecimiento anormal de las células se refiere al crecimiento de las células en forma independiente de los mecanismos regulatorios normales (por ejemplo la pérdida de la inhibición de contacto). Esto incluye la inhibición del crecimiento de los tumores, tanto directamente causando una detención del crecimiento, una diferenciación terminal y/o apoptosis de las células cancerosas, como indirectamente, inhibiendo la neovascularización de los tumores.

Esta invención también proporciona un método para inhibir el crecimiento de los tumores mediante la administración de una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ejemplo, a un mamífero (y más precisamente a un humano) que necesite de dicho tratamiento. En particular, esta invención proporciona un método para inhibir el crecimiento de los tumores mediante la administración de una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención. Algunos ejemplos de los tumores que pueden ser inhibidos, pero a los cuales no se limita, son el cáncer de pulmón (por ejemplo el adenocarcinoma y el cáncer de pulmón que incluye células no-pequeñas), los cánceres pancreáticos (por ejemplo un carcinoma pancreático, tal como el carcinoma pancreático exocrino), los cánceres de colon (por ejemplo los carcinomas colorectales, tales como el adenocarcinoma de colon y el adenoma de colon), el cáncer de próstata incluyendo la enfermedad en etapa avanzada, los tumores hematopoyéticos de linaje linfático (por ejemplo la leucemia linfocítica aguda, linfoma B-célula, linfoma de Burkitt), las leucemias mieloides (por ejemplo leucemia mieloide aguda (AML)), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico (MDS), los tumores de origen mesenquimatoso (por ejemplo fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de la piel (por ejemplo queratoacantomas), el carcinoma de mama (por ejemplo cáncer de

mama 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 los tumores a la radioterapia mediante la administración del compuesto de acuerdo con la invención antes, durante o después de la irradiación del tumor para tratar el cáncer;

b) el tratamiento de las artropatías y de las condiciones osteopatológicas como la artritis reumatoide, la osteoartritis, la artritis juvenil, la gota, la poliartritis, la artritis soriática, la espondilitis anquilosante y la eritematosis de lupus sistémico;

c) la inhibición de la proliferación constante de las células musculares incluyendo los desórdenes proliferativos vasculares, la aterosclerosis y la restenosis;

d) el tratamiento de las condiciones inflamatorias y dérmicas tales como la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, la rinitis alérgica, la enfermedad Injerto vs. receptor, la conjuntivitis, el asma, el ARDS, la enfermedad de Behcets, el rechazo de transplantes, la urticaria, la dermatitis alérgica, la alopecia areata, la escleroderma, el exantema, el eczema, la dermatomiositis, el acné, la diabetes, la eritematosis de lupus sistémico, la enfermedad de Kawasaki, la esclerosis múltiple, el enfisema, la fibrosis quística y la bronquitis crónica;

e) el tratamiento de la endometriosis, fibroides uterinas, sangrado uterino disfuncional y hiperplasia endometrial;

f) el tratamiento de la vascularización ocular, incluyendo los vasos retinales y coroidales vasculópatos afectados;

g) el tratamiento de la disfunción cardíaca;

h) la inhibición de las condiciones inmunosupresivas tales como el tratamiento de las infecciones del SIDA;

l) el tratamiento de la disfunción renal;

j) la supresión de los desórdenes endocrinos;

k) la inhibición de la disfunción de la gluconeogénesis;

l) el tratamiento de una neuropatología, por ejemplo el mal de Parkinson o una neuropatología que resulta en un desorden cognitivo, como el mal de Alzheimer o la poliglutamina relacionada con las enfermedades neuronales;

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

n) el tratamiento de la atrofia muscular espinal;

o) el tratamiento de otras condiciones patológicas que acepten ser tratadas por medio de la potenciación de la expresión de un gen;

p) la terapia de incrementación de genes;

Por lo tanto, la presente invención revela los compuestos de la fórmula (I) para ser utilizados como medicamento, tanto como el uso de los mismos para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una o más de las condiciones arriba mencionadas.

Los compuestos de la Fórmula (I), las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptadas y las formas estereoisoméricas pueden tener valiosas propiedades de diagnóstico ya que es posible utilizarlas para detectar o identificar un HDAC en una muestra biológica que comprenda la detección o la medición de la formación de un complejo entre un compuesto clasificado y un HDAC

Los métodos de detección o identificación pueden utilizar compuestos que son clasificados con agentes clasificadores como los radioisótopos, las enzimas,

las sustancias fluorescentes, las sustancias luminosas, etc. Algunos ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{131}I , ^{125}I , ^3H y ^{14}C . Las enzimas usualmente se hacen detectables por medio de la conjugación de una sustancia apropiada la cual, a su vez, cataliza una reacción detectable. Algunos ejemplos incluyen la beta-galactosidasa, la beta-glucosidasa, la fosfatasa alcalina, la peroxidasa y la malato deshidrogenasa, preferentemente la peroxidasa de rábano. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, el luminol, los derivados del luminol, la luciferina, la eucorina y la luciferasa.

Las muestras biológicas pueden definirse como tejidos corporales o fluidos corporales. Algunos ejemplos de fluidos corporales son el fluido cerebroespinal, la sangre, el plasma, el suero, la orina, el esputo, la saliva y otros similares.

En vista de sus útiles propiedades farmacológicas, los compuestos sujeto pueden ser formulados en varias formas farmacéuticas con propósitos de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad efectiva de un compuesto en particular, en base o forma de sal de adición ácida, es combinada a título de ingrediente activo en una mezcla íntima con un agente farmacéutico aceptable, el cual puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas tengan la forma unitaria de dosis apropiada, preferentemente, para la administración oral, rectal, percutánea o por medio de inyección parenteral. Por ejemplo, al preparar las composiciones en la forma de dosis oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como agua, glicol, aceites, alcoholes y otros similares en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o agentes sólidos como almidones, azúcares,

caolín, lubricantes, agentes desintegrantes y otros similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas o tabletas.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente agentes farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el agente usualmente comprende agua estéril, al menos en gran parte, además de otros ingredientes, para ayudar a su solubilidad, por ejemplo puede ser preparada de modo tal que el agente comprenda solución salina, solución glucosa o una mezcla de soluciones salina y glucosa. También es posible preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse agentes líquidos apropiados, agentes de suspensión u otros similares. En las composiciones apropiadas para la administración percutánea, el agente comprende opcionalmente un agente de que promueve la penetración y/o un agente humectante apropiado, combinado opcionalmente con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en menores proporciones que no causen un efecto deteriorante significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a través de la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diferentes maneras, por ejemplo, en forma de un parche transdérmico, tal como un tratamiento puntual o como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas referidas en una forma unitaria de dosis para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "dosis unitaria", tal como se la utiliza en la especificación y las reivindicaciones aquí mencionados, se refiere a unidades físicamente discretas apropiadas para las dosis unitarias, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el agente farmacéutico

requerido. Algunos ejemplos de dichas formas unitarias de dosis incluyen las tabletas (incluyendo las tabletas marcadas y las recubiertas), las cápsulas, las píldoras, los paquetes de polvo, las obleas, las soluciones o suspensiones inyectables, las cucharitas, las cucharadas y otros similares, y múltiples segregados de éstos.

Las personas con pericia en el arte serán capaces de determinar fácilmente la cantidad efectiva sobre la base de los resultados de las pruebas presentadas de aquí en adelante. En general se considera que una cantidad terapéuticamente efectiva sería de 0,005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida en forma de dos, tres, cuatro o más sub-dosis en intervalos apropiados durante el día. Dichas sub-dosis pueden ser formuladas como formas unitarias de dosis, por ejemplo, conteniendo de 0,5 a 500 mg, y en particular de 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma unitaria de dosis.

Como otro aspecto de la presente invención se considera una combinación de un Inhibidor HDAC con otro agente anticancerígeno, especialmente para el uso como medicamento, más específicamente en el tratamiento del cáncer o de enfermedades relacionadas.

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

- los compuestos de coordinación de platino, por ejemplo cisplatino, carboplatino u oxaliplatino;
- los compuestos de taxano, por ejemplo paclitxel o docetaxel;
- los inhibidores de la topoisomerasa I, tales como los compuestos de camptotecina, por ejemplo el irinotecan o topotecan;

- los inhibidores de la topoisomerasa II tales como los derivados anti-tumores de la podofilotoxina, por ejemplo la etoposida o teniposida;
- los alcaloides anti-tumores de vinca, por ejemplo la vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- los derivados anti-tumorales de los nucleósidos, por ejemplo el 5-fluoruracil, gemcitabina o capecitabina;
- los agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo la ciclofosfamida, clorambucilo, camustina o lomustina;
- los derivados anti-tumorales de la antraciclina, por ejemplo la daunorubicina, doxorubicina, idarubicina o mitoxantrona;
- los anticuerpos HER2, por ejemplo el trastuzumab;
- los antagonistas receptores de estrógenos o moduladores receptores de estrógenos selectivos, por ejemplo el tamoxifen, toremifena, droloxifena, faslodex o raloxifena;
- los inhibidores de la aromatasa tales como la exemestana, anastrozole, letrozole y vorozole;
- los agentes diferenciadores tales como los retinoides, vitamina D y agentes bloqueadores del metabolismo ácido retinóico (RAMBA), por ejemplo el accutane;
- los inhibidores de la ADN metilo transferasa, por ejemplo el azacitidine;
- los inhibidores de la quinasa, por ejemplo el flavopiridol, imatinib mesilate o gefitinib;
- los inhibidores de la farnesiltransferasa; o
- los otros inhibidores del HDAC.

El término "compuesto de coordinación de platino" se utiliza aquí para denotar cualquier compuesto de coordinación de platino Inhibidor de crecimiento de células de tumor que proporciona platino en la forma de un ion.

El término "compuestos de taxano" indica una clase de compuestos que poseen el sistema de anillos de taxano y se relacionan con, o derivan de, extractos de determinadas especies de árboles de tejo (*Taxus*).

El término "inhibidores de topoisomerasa" se utiliza para indicar enzimas que son capaces de alterar la topología del ADN en las células eucarióticas. Éstos son críticos para importantes funciones celulares y para la proliferación de células. Existen dos clases de topoisomerasas en las células eucarióticas, tipo I y tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica con un peso molecular de aproximadamente 100.000. La enzima se une con el ADN e introduce un quiebre transitorio de una sola rama, desenrosca la doble hélice (o permite que ésta se desenrosque) y subsecuentemente vuelve a sellar el corte antes de disociarse de la rama del ADN. La topoisomerasa II posee un mecanismo de acción similar que involucra la inducción de los quiebres de rama del ADN o la formación de radicales libres.

El término "compuestos de camptotecina" se utiliza para indicar compuestos que se relacionan o derivan del compuesto relacionado de camptotecina el cual es un alcaloide soluble en agua derivado del árbol chino *Camptotecina acuminata* y del árbol de la India *Notapodites foetida*.

El término "compuestos de podofilotoxina" se utiliza para indicar aquellos compuestos que se relacionan o derivan de la podofilotoxina relacionada, la cual se extrae de la planta de mandrágora.

El término "alcaloides anti-tumores vinca" se utiliza para indicar aquellos compuestos que se relacionan o derivan de los extractos de la planta de vincapervinca (*Vinca rosea*).

El término "agentes alquilantes" abarca un grupo diverso de productos químicos que poseen como rasgo en común la capacidad de proporcionar, bajo condiciones fisiológicas, grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales como el ADN. En la mayoría de los agentes más importantes tales como la mostaza de nitrógenos y las nitrosoureas, las partes activas alquilantes se generan *in vivo* luego de reacciones degradativas complejas, algunas de las cuales son enzimas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son aquellas que alteran los mecanismos fundamentales que conciernen a la proliferación de células, en particular a la síntesis del ADN y a la división celular. La capacidad de los agentes alquilantes para interferir con la función del ADN y su integridad en la rápida proliferación de membranas proporcionan la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.

El término "derivativos anti-tumores de la antraciclina" comprende los antibióticos obtenidos del hongo *Strep. peiticus var. caesius* y sus derivados, caracterizados por poseer una estructura de anillo tetraciclina con un azúcar inusual, daunosamina, unida por un vínculo glicosídico

La amplificación de la proteína humana de crecimiento epidérmico factor receptor 2 (HER 2) en los carcinomas primarios de mama ha demostrado tener relación con un pronóstico clínico desfavorable en determinados pacientes. El trastuzumab es un anticuerpo recombinante monoclonal humanizado IgG1 kappa altamente purificado derivado del ADN que se une con gran afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor HER2.

La mayoría de los cánceres de mama poseen receptores de estrógenos y el crecimiento de estos tumores puede ser estimulado por los mismos. Los términos "antagonistas receptores de estrógenos" y "moduladores selectivos receptores de estrógenos" se utilizan para indicar inhibidores competitivos del

estradiol, uniéndose con el estrógeno receptor (ER). Los moduladores selectivos receptores de estrógenos, cuando se unen con el ER, inducen un cambio en la forma tri-dimensional del receptor, inhibiéndose la unión con el elemento responsivo de estrógeno (ERE) en el ADN.

En las mujeres posmenopáusicas, la principal causa de circulación de estrógeno surge de la conversión de andrógenos adrenales y ováricos (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrona y estradiol) por medio de la enzima aromatasa en los tejidos periféricos. La privación de estrógenos a través de la inhibición o la inactivación de la aromatasa es un tratamiento efectivo y selectivo para algunas pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama dependiente de hormonas.

El término "agente antiestrógeno" se utiliza aquí para incluir no solamente los antagonistas receptores de estrógenos y los moduladores selectivos receptores de estrógenos sino también los inhibidores de aromatasa, tal como expuso en lo que precede.

El término "agentes diferenciadores" abarca los compuestos que pueden, de diferentes maneras, inhibir la proliferación de las células e inducir su diferenciación. Se sabe que la vitamina D y los retinoides desempeñan un rol principal en la regulación del crecimiento y la diferenciación de una amplia variedad de tipos de células normales y malignas. Los agentes bloqueadores del metabolismo ácido retinóico (RAMBA's) aumentan los niveles de los ácidos retinóicos endógenos, con lo cual inhiben el catabolismo del citocromo P450 mediado de los ácidos retinóicos.

Los cambios de metilación del ADN se encuentran entre las anomalías más comunes en la neoplasia humana. La hipermetilación dentro de los promotores de genes seleccionados se asocia usualmente con la inactivación de los genes involucrados. El término "inhibidores de transfase metilo del ADN" se

utiliza para indicar los compuestos que actúan a través de la inhibición farmacológica de la transfase metilo del ADN y la reactivación de la expresión de gen supresora de tumores.

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

El término "inhibidores de la farnesiltransferasa" se utiliza para indicar compuestos que se diseñados para evitar la farnesilación de la Ras y otras proteínas intracelulares. Éstas han demostrado hacer efecto en la proliferación y la supervivencia de las células malignas.

El término "otros inhibidores de HDAC" comprende pero no se limita a:

- los ácidos grasos de cadena corta, por ejemplo butirato, 4-fenilbutirato o ácido valproico;
- los ácidos hidroxámicos, por ejemplo el ácido hidroxámico suberoililililida (SAHA), el biaril hidroxamato A-161906, las aril-N-hidroxicarboxamidas bíciclicas, la piroxamida, CG-1521, PXD-101, el ácido hidroxámico sulfonamida, tricoestatina A (TSA), oxanflatina, scriptaid, ácido m-carboxi cinámico ácido bishidroxámico, o el análogo del ácido trapoxin-hidroxámico;
- los tetrapéptidos cíclicos, por ejemplo la trapoxina, apidicina o depsipeptida;
- las benzamidas, por ejemplo el MS-275 o CI-994, o
- la depudecina.

Para el tratamiento del cáncer los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser administrados a un paciente como se describe más arriba, en conjunción con la irradiación. Los medios de irradiación, la irradiación ionizante y en particular la irradiación gama, especialmente aquella emitida por medio de

aceleradores lineales o por radionuclidos son de uso común hoy en día. La irradiación de un tumor por medio de radionuclidos puede ser externa o interna.

La presente invención también se relaciona con una combinación de acuerdo con la invención de un agente anti-cancerígeno y un inhibidor de HDAC de acuerdo con la invención.

La presente invención también se relaciona con una combinación de acuerdo con la invención para el uso en terapia medicinal, por ejemplo para la inhibición del crecimiento de células de tumor.

La presente invención también se relaciona con una combinación de acuerdo con la invención, para la inhibición del crecimiento de células de tumor.

La presente invención también se relaciona con un método de inhibición del crecimiento de células de tumor en un sujeto humano, el cual comprende la administración al sujeto de una cantidad efectiva de una combinación de acuerdo con la invención.

Esta invención proporciona además un método para la inhibición del crecimiento anormal de células, incluyendo las células transformadas, por medio de la administración de 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 subsecuencialmente en cualquier orden. En el último caso, los dos componentes se administran dentro de un período y en una cantidad y forma que sea suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso y sinérgico. Se apreciará que el método elegido, el orden de administración, la cantidad de dosis respectiva y los regímenes para cada componente de la combinación dependerán de los otros agentes medicinales particulares y el inhibidor de HDAC que se administren, la vía de administración, el tumor en particular que se trate y el huésped en

particular que se trate. El método óptimo, el orden de administración, la cantidad de dosis y el régimen pueden ser rápidamente determinados por aquellos expertos en el arte en base a los métodos convencionales y en vista de la información que aquí se presenta.

El compuesto de coordinación de platino se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 400 mg/m^2 , particularmente para el cisplatino en una dosis de alrededor de 75 mg/m^2 y para el carboplatino de alrededor de 300 mg/m^2 por curso 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 el paclitaxel en una dosis de alrededor de 175 a 250 mg/m^2 y para el docetaxel de alrededor de 75 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

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

El derivativo anti-tumor de podofilotoxina se administra ventajosamente en una dosis de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 50 a 250 mg/m^2 , particularmente para la etoposida en una dosis de alrededor de 35 a 100 mg/m^2 y para la teniposida de alrededor de 50 a 250 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado anti-tumor de nucleósido se administra ventajosamente en una dosis de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo de 700 a 1500 mg/m^2 , particularmente para el 5-FU en una

dosis de alrededor de 200 a 500 mg/m², para la gencitabina de alrededor de 800 a 1200 mg/m² y para la capecitabina de 1000 a 2500 mg/m² por curso de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como la mostaza de nitrógeno o la 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 la ciclofosfamida en una dosis de alrededor de 100 a 500 mg/m², para el clorambucil de alrededor de 0,1 a 0,2 mg/kg, para la camustina de alrededor de 150 a 200 mg/m² y para la lomustina de alrededor de 100 a 150 mg/m² por curso de tratamiento.

El derivado anti-tumor de antraciclina se administra ventajosamente en una dosis de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo de 15 a 60 mg/m², particularmente para la doxorubicina en una dosis de alrededor de 40 a 75 mg/m², para la daunorubicina de alrededor de 25 a 45 mg/m² y para la idarubicina de 10 a 15 mg/m² por curso de tratamiento.

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

El agente anti-estrógeno se administra ventajosamente en una dosis de 1 a 100 mg dependiendo del agente en particular y de la condición que se esté tratando. El tamoxifeno se administra ventajosamente en forma oral en una dosis de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces al día, continuando con la terapia por el tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno se administra ventajosamente en forma oral en una dosis de alrededor de 60 mg una vez al día, continuando con la terapia por el tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozole se administra ventajosamente en forma oral en una dosis de alrededor de 1 mg una vez al día.

El droloxifeno se administra ventajosamente en forma oral en una dosis de alrededor de 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno se administra ventajosamente en forma oral en una dosis de alrededor de 60 mg una vez al día. El exemestano se administra ventajosamente en forma oral en una dosis de alrededor de 25 mg una vez al día.

Estas dosis pueden ser administradas por ejemplo una, dos o más veces en el curso del tratamiento, el cual puede ser repetido por ejemplo cada 7, 14, 21 o 28 días.

En vista de sus útiles propiedades farmacológicas, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir el otro agente medicinal y el inhibidor de HDAC se pueden formular en varias formas farmacéuticas para su administración. Los componentes pueden ser formulados separadamente en composiciones farmacéuticas individuales o en una composición farmacéutica unitaria que contenga ambos componentes.

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

La presente invención también está relacionada con una combinación de acuerdo con la invención en la forma de una composición farmacéutica que comprende una agente anti-cancerígeno y un inhibidor de HDAC de acuerdo con la invención, junto con uno o más agentes farmacéuticos.

La presente invención además está relacionada con el uso de una combinación de acuerdo con la invención en la manufactura de una composición farmacéutica para la inhibición del crecimiento de células de tumor.

La presente invención también está relacionada con un producto que contiene un inhibidor de HDAC como primer ingrediente activo de acuerdo con la invención y un agente anti-cancerígeno como segundo ingrediente activo, como

una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de pacientes que sufren de cáncer.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos se proporcionan con propósitos ilustrativos:

De aquí en más "EDC" significa monoclóridrato de *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1.3-propanediamina; "DCM" significa diclorometano, "DIEA" significa diisopropiletilamina, "DIPE" significa éter diisopropílico, "DMF" significa dimetilformamida, "EtOAc" significa acetato de etilo, "iPrOH" significa isopropilo, "MeOH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "PyBrOP" significa hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfoni, "TEA" significa trietilamina, "TFA" significa ácido trifluoracético y "THF" significa tetrahidrofurano.

A. Preparación de los compuestos intermediarios

Ejemplo A1

a) Una solución de hexahidro-1*H*-1.4-diazepina (80,20 mol) y 1-fluor-4-nitro-benzeno (0,10 mol) en DCM (300 ml) fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se precipitaron cristales amarillos. El material precipitado se recolectó en un filtro, se lavó con éter y se secó. El residuo (21,1g, 87%) se recogió en agua y se trató con una solución de NaOH 3N. Esta mezcla se extrajo con DCM (3 x 500 ml), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se removió el solvente bajo presión reducida y se secó en vacío a temperatura ambiente durante 16 horas, dando como resultado 18,3 g de hexahidro-1-(4-nitrofenil)-1*H*-1.4-diazepina (compuesto intermediario 1), con un punto de fusión de 115-116° C.

b) Se agregó éster bis-(1,1-dimetiletilico) de ácido dicarbónico (0,090 mol) en DCM (100 ml) a una solución de compuesto intermediario 1 (0,090 mol) en DCM (200 ml), enfriada (baño de hielo), bajo agitación. Se observó la evolución de gas. Luego que se detuvo la evolución de dióxido de carbono, se

removió el baño de hielo y se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una solución de HCl 1 N y agua, luego se secó. El solvente se evaporó, y se obtuvieron 20,5 g (70%) de 1,1-dimetiletil éster de ácido 4-(4-nitrofenil)-1H-1,4-diazepina-1-carboxílico, (compuesto intermediario 2), con un punto de fusión de 128-130° C.

c) Se agregó compuesto intermediario 2 (0,047 amol) en porciones (en un período de 20 min.) a una mezcla en reflujo de monohidrato de hidracina (15 ml) en metanol (700 ml) y níquel de Raney (16,1 g). La mezcla de reacción fue sometida a agitación y refluja hasta que se descargó el color amarillo. La mezcla continuó bajo reflujo durante otra media hora. Se removió el catalizador por medio de filtración. El solvente se evaporó, y se obtuvieron 13,0 g de 1,1-dimetiletil éster de ácido 4-(4-aminofenil)-hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-carboxílico, (compuesto intermediario 3),

Una mezcla del compuesto intermediario 3 (0,045 mol) y éster etílico de ácido (1-etoxietilideno)-hidrazincarboxílico (0,090 mol) fue calentada en un baño de aceite a 130° C durante 1 hora, bajo agitación. Luego de dos horas adicionales, la mezcla de reacción se enfrió y se agregó 2-propanol (alrededor de 100 ml) con trituración. El material sólido se filtró y se secó con lo cual se obtuvieron 14 g de sólido. Este sólido se trituró con éter, se filtró y se secó, dando como resultado 13,0 g (77%) de ácido 1H-1,4-diazepin-carboxílico, 1,1-dimetiletil éster de ácido 4-[4-(1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-1,2-triazol-4-il)fenil] hexahidro-1H-diazepin-1-carboxílico, (compuesto intermedio 4), punto de fusión 238-240 °C.

e) Reacción bajo atmósfera de Ar. Una cantidad de 1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)- silanamina, sal sódica (0.01 mol; 10 ml, 1 M/THF) fue adicionada (mediante jeringa) al compuesto intermediario 4 (0.01 mol) en DMF (200 ml), a temperatura ambiente. Empezó a formarse una sal sódica sólida. Fue sometida a agitación enérgicamente y se agregó DMF adicional (200 ml). Fue adicionada

lentamente una solución de 2-bromo-butano (0.02 mol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente DMF fue retirado (bomba de vacío). Se agregó agua y el producto oleoso resultante fue recuperado con éter (500 ml). La solución de éter fue concentrada, con lo cual se obtuvo 2.70 g (un material oleoso que se solidificó en reposo, rendimiento 62%), que fue objeto de una purificación ulterior mediante cromatografía de columna flash sobre gel de sílice (eluyente: 1% (NH₄OH/CH₃OH)/CH₂Cl₂ al 10 %), con lo cual se obtuvo 0.55 g de éster 1,1-dimetiletílico de ácido 4-[4-[1,5-dihidro-3-metil-1-(1-metilpropil)-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]fenil]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1- carboxílico, (compuesto Intermedio 5), punto de fusión: 119-120 °C.

f) Una cantidad del compuesto intermedio 5 (0.0014 mol) fue adicionada en una solución enfriada de TFA (5 ml; baño de hielo) durante 30 min. El solvente fue removido bajo presión reducida. Se agregó agua, y la mezcla fue saturada con carbonato de potasio. Esta mezcla fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml), secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y el solvente fue retirado, con lo cual se obtuvo 0.35 g (65%) de 4-[4-(hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)fenil]-2,4-dihidro-5-metil-2-(1-metilpropil)- 3H-1,2,4-triazol-3-ona (compuesto Intermediario 6).

g) Una mezcla de compuesto intermedio 6 (0.00076 mol), éster metílico de ácido 4-bromo-benzoico, (0.00304 mol), (1R)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenil-fosfina] (0.016 g), Pd₂(dba)₃ (0.008 g) y Cs₂CO₃ (0.40 g) en tolueno (10 ml) fue colocada en un tubo de presión (que contenía una pequeña barra magnética de agitación) en una caja de guantes bajo argón. El tubo de presión fue taponado ajustadamente y fue calentado en un baño de aceite a 120 ° C durante 12 horas bajo agitación. Se agregó mas (1R)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diilbis[difenil-fosfina] (0.016 g), Pd₂(dba)₃ (0.008 g) y Cs₂CO₃ (0.40 g). La mezcla fue calentada a 120 ° C en el baño de aceite durante 24 horas. La mezcla reactiva fue filtrada a efectos

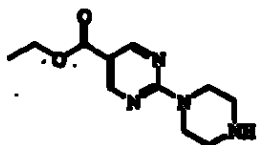
de remover el material sólido inorgánico y fue lavada con aproximadamente 20 ml de CHCl_3 . El material filtrado fue concentrado bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía de flash sobre sílica gel (eluyente: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0.1/0.9/99). Las fracciones deseadas fueron combinadas, y el solvente fue evaporado y secado a temperatura ambiente bajo vacío durante 16 horas, con lo cual se obtuvo 0.21 g (60%) de ester metílico de ácido 4-[4-[4-[1,5-dihidro-3-metil-1-(1-metilpropil)-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]fenil]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]-benzoico, (compuesto intermedio 7), punto de fusión 152 °C-153 °C.

Ejemplo A2

Una mezcla de ácido 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-benzoico (0.0145 mol), O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0.029 mol), *N,N'*-metanotetraillisciclohexanamina (0.0145 mol) y 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0.021 mol) en DCM p.a. (200 ml) fue sometida a agitación a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla reactiva fue lavada con agua, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y el solvente fue evaporado. El residuo fue cristalizado a partir de EtOAc, retirado por filtración y secado, con lo cual se obtuvieron 3.5 g y otra cosecha: 2.0 g, rendimiento total 5,5 g (95%) de 4-[4-(fenilmetil)-1-piperazinil]-N-[(tetrahydro-2H-piran-2-il)oxil]-benzamida (compuesto intermedio 8).

Ejemplo A3

a) Preparación de

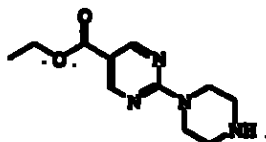


compuesto intermedio 9

Una solución de 1-(fenilmetil)-piperazina (0.068 mol) en acetonitrilo p.a. (135 ml) fue adicionada gradualmente a una solución de carbonato de potasio (0.18 mol) y ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidincarboxílico, etil ester (0.082 mol) en

acetonitrilo p.a. (135 ml) y la mezcla reactiva fue sometida a agitación durante 45 min a temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla reactiva fue dejada en reposo durante la noche. Fue adicionado DCM (400 ml). Se agregó agua (300 ml), y la capa orgánica fue separada, secada (sulfato de magnesio), y el solvente fue evaporado. El residuo (28 g) fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Las fracciones puras fueron recolectadas, y el solvente fue evaporado. El residuo fue cristalizado a partir de acetonitrilo, retirado por filtración, y secado al vacío, con lo cual se obtuvieron 15.1 g de compuesto Intermediario 9.

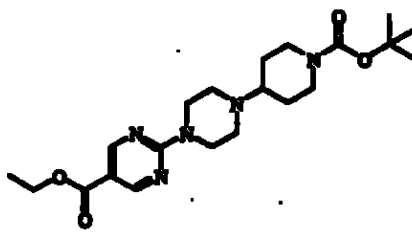
b) Preparación de



Compuesto Intermediario 10

Una mezcla de compuesto intermediario 9 (0.03 mol) en ETOH (250 ml) fue hidrogenada a 50 ° C con Pd/C 10% (2 g) como catalizador. Después de la absorción del H₂ (1 equiv), el catalizador fue retirado por filtración, y el material filtrado fue evaporado. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (eluyente: DCM/(MeOH/NH₃) 90/10). Las fracciones del producto fueron reunidas y el solvente fue evaporado, con lo cual se obtuvieron 6.8 g (>96%) del compuesto 10.

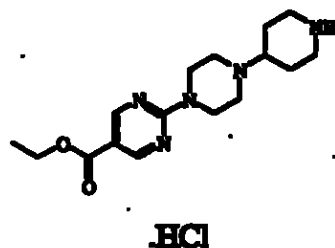
c) Preparación de



Compuesto Intermediario 11

Una cantidad de tetraquis(etóxido) de titanio (0,0029 mol) fue adicionada a una mezcla de compuesto intermediario 10 (0.002 ml) y de éster 1,1-dimetiletílico de ácido 4-oxo-1-piperidincarboxílico en 1,2-dicloro-etano (6 ml). La mezcla fue sometida a agitación a 50 °C durante 18 horas, seguidamente enfriada a temperatura ambiente. Una cantidad de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,0029 mol) fue adicionado de a porciones. La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua. La mezcla fue extraída con DCM, y filtrada sobre celite. La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y el solvente fue retirado por evaporación hasta sequedad. El residuo (1,1 g) fue cristalizado a partir de éter dietílico/DIPE. El material precipitado fue retirado por filtración y secado, con lo cual se obtuvieron 0,49 g (51 %) del compuesto Intermediario 11.

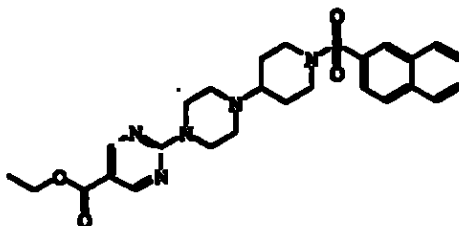
d) Preparación de



compuesto intermediario 12

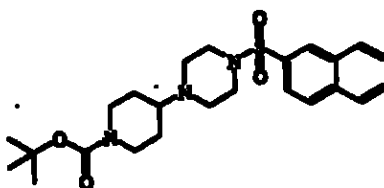
Una mezcla de compuesto intermediario 11 (0,0011 mol) en HCl/PrOH (5 ml) fue sometida a agitación a 50 °C durante 1 hora, seguidamente enfriada a temperatura ambiente. El material precipitado fue filtrado, lavado con EtOH, seguidamente con éter dietílico y secado, con lo cual se obtuvo 0,38 g (94 %) de compuesto intermediario 12 (sal HCl).

c) Preparación de



Compuesto intermediario 13

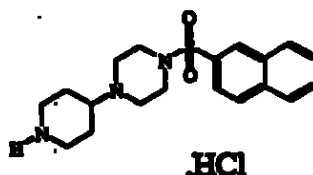
Una solución de cloruro de 2-naftalensulfonilo (0.0011 mol) en DCM (1 ml) fue adicionada a una temperatura de 5 °C a una mezcla de compuesto intermedio 12 (0,001 mol) y TFA (0.0032 mol) en DCM (4 ml) bajo un flujo de N₂. La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó carbonato de potasio al 10 %. La mezcla fue extraída con diclorometano. La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y el solvente fue evaporado hasta sequedad. El residuo (0.53 g) fue recuperado en éter dietílico/DIPE. El material precipitado fue retirado por filtración y secado, con lo cual se obtuvo 0.42g (77%) del compuesto intermedio 13.

Ejemplo A4**a) Preparación de****compuesto intermediario 14**

Una cantidad de tetraquis(2-propanolato) titanio (0.0023 mol) fue adicionada a una mezcla de 1-(2-naftalenilsulfonil)-piperazina (0.0018 mol) y éster 1,1-dimetiletilico de ácido 4-oxo-1-piperidinilcarboxílico (0.0021 mol) en 1,2-dicloro-etano (6 ml) bajo un flujo de N₂. La mezcla fue sometida a agitación a 50 ° C durante 18 horas, seguidamente enfriada a temperatura ambiente. Se agregó de a porciones NaBH(OAc)₃ (0.0023 mol). La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó agua. La mezcla fue filtrada sobre celite. La mezcla fue extraída con diclorometano. El material filtrado fue decantado. La capa orgánica fue separada, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada, y el solvente fue evaporado hasta sequedad. El residuo (1.3 g) fue purificado mediante cromatografía de columna sobre silica gel (70-200 μm)

(eluyente: DCM 100 a DCM/EtOH 99/1). Las fracciones puras fueron reunidas y el solvente fue evaporado, con lo cual se obtuvo 0.72g (86%) del compuesto intermediario 14.

b) Preparación de

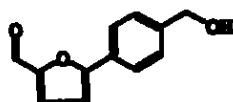


compuesto intermediario 15

Una mezcla de compuesto intermediario 14 (0,0014 mol) en HCl/iPrOH (10 ml) fue sometida a agitación a 50 ° C durante 18 horas, seguidamente enfriada a temperatura ambiente, filtrada, lavada con éter dietílico y secada, con lo cual se obtuvo 0,53 g (95 %) del compuesto intermediario 15 (sal clorhidrato), punto de fusión 260 ° C.

Ejemplo A5

Preparación de



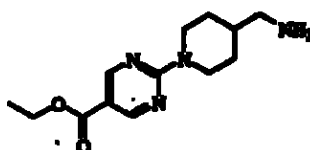
compuesto intermediario 16

Una solución de 5-bromo-2-furancarboxaldehído (0.0171 mol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml) fue adicionado de a gotas a temperatura ambiente a una solución de tetraakis(trifenilfosfina)-paladio (0.0045 mol) en 1,2-dimetoxietano (50 ml) bajo un flujo de N₂. La mezcla fue sometida a agitación durante 120 minutos. Fue adicionada una suspensión de ácido [4-(hidroximetil)fenil]-borónico (0.0257 mol) en EtOH (18 ml). La mezcla fue sometida a agitación durante 20 minutos. Se adicionó carbonato de sodio (0.15 mol). La mezcla fue sometida a agitación y refluja durante 4 horas, seguidamente llevada a temperatura ambiente. La capa orgánica fue evaporada. El residuo fue recolectado en DCM y lavado con agua.

La capa orgánica fue separada, secada (MgSO_4), filtrada, y el solvente fue evaporado. El residuo (4.1 g) fue purificado mediante cromatografía de columna sobre silica gel (15–40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Las fracciones puras fueron recolectadas, y el solvente fue evaporado, con lo cual se obtuvieron 2.8 g (82%) del compuesto intermediario 16.

Ejemplo A6

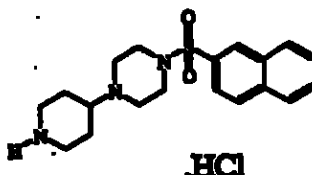
a) Preparación de



Compuesto Intermediario 17

Una solución de ester etílico de ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidincarboxílico (0.0434 mol) en acetonitrilo (100 ml) fue adicionada de a gotas a 10 ° C a una solución de 4-piperidinmetanamina (0.0868 mol) y carbonato de potasio (0.0434 mol) en acetonitrilo (200 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, vertida sobre agua con hielo, y extraída con DCM. La capa orgánica fue separada, secada (MgSO_4), filtrada, y el solvente fue evaporado. El residuo (14.18 g) fue purificado mediante cromatografía de columna sobre silica gel (20–45 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 90/10/11 a 80/20/12). Las fracciones puras fueron reunidas y el solvente fue evaporado, con lo cual se obtienen 3.7 g (32%) de compuesto Intermediario 17.

b) Preparación de



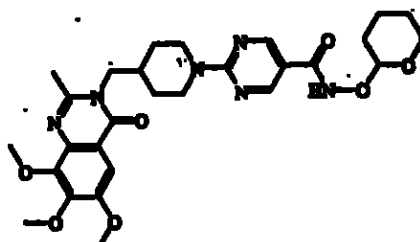
compuesto Intermediario 18

A una cantidad de *N*-ciclohexilcarbodiimida, *N'*-metil poliestireno (153 mg) (NovaBiochem Cat. Nr. 01-64-0211) fue adicionado ácido *N*-acetil-3,4,5-trimetoxi-

antranílico (0.2 mmol) disuelto en TBF (0.5 ml), seguido por 1-hidroxi-1H-benzotriazol, disuelto en TBF (0.5 ml). Esta mezcla fue sacudida durante 10 min a temperatura ambiente. Subsiguientemente, el compuesto intermediario (0.1 mmol), disuelto en DCM (1 ml) fue adicionada a la suspensión, después de lo cual los solventes fueron evaporados mediante un flujo de nitrógeno a 50 °C y subsiguientemente, la mezcla reactiva neta fue dejada durante la noche a 90 ° C bajo un flujo de nitrógeno. El producto fue disuelto en diclorometano (2 x 2 ml), y filtrado a través de un filtro de vidrio. El residuo fue enjuagado con DCM (2 x 2 ml), y el material filtrado fue concentrado. El producto fue seguidamente tratado con una mezcla de THF (1 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 ml, 1 N) durante 48 horas a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla fue neutralizada mediante la adición de HCl acuoso (1 mmol, 1 N), y secada at 70 ° C bajo un flujo de nitrógeno, con lo cual se obtuvo el compuesto intermediario 18.

c) Preparación de

--



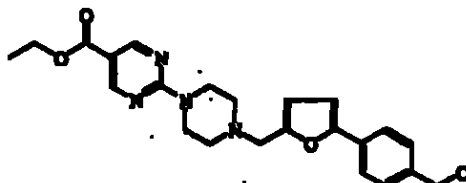
compuesto intermediario 19

Al producto intermediario 18 (0.1 mmol) fue adicionada una solución de 1-hidroxi-1H- benzotriazol (0.1 mmol), EDC (0.1 mmol) y TEA (0.12 mmol) en una mezcla de DCM/THIF (3/4, 7 ml). La mezcla reactiva fue sometida a agitación durante 5 min a temperatura ambiente después de lo cual se adicionó O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0.1 mmol). La solución resultante fue dejada bajo agitación a temperatura ambiente. La mezcla reactiva fue seguidamente concentrada bajo un flujo de nitrógeno a 50 ° C hasta un volumen

de 5 ml y seguidamente fueron adicionados isocianato de metilo soportado por polímero (1,25 mmol/g, 0,25 mmol, Argonaut, Cat. Nr. 800261) y bicarbonato de (poliestirilmetil) trimetilamonio (0.6 mmol) (NovaBlochem Cat. Nr. 01-64-0419), y esta mezcla fue sometida a agitación durante 2 horas adicionales. La mezcla reactiva fue filtrada, y el material filtrado fue concentrado. La purificación del producto mediante HPLC preparativo permite obtener 29 mg del colin 19.

Ejemplo A7

Preparación de

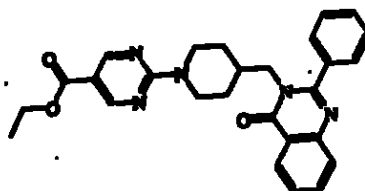


compuesto intermediario 20

Una cantidad de cloruro de metanosulfonilo (0.006 mol) fue adicionada a 0 ° C a una solución del compuesto intermediario 27 (0.001 mol) y TEA (0.008 mol) en DCM (10 ml) bajo un flujo de N₂. La mezcla fue sometida a agitación a 0 ° C durante 3 horas, vertida sobre agua con hielo, y sometida a extracción con diclorometano. La capa orgánica fue separada, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y el solvente fue evaporado, con lo cual se obtuvo 0.44 g de compuesto intermediario 20. Este producto fue utilizado directamente en el paso reactivo subsiguiente.

Ejemplo A8

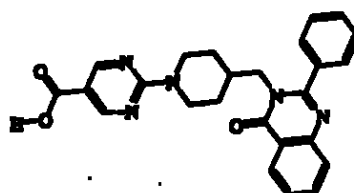
a) Preparación de



compuesto intermediario 21

Unas muestras del compuesto Intermediario (0.1 mmol) y 2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona (0.1 mmol) fueron pesadas e introducidas en un recipiente, y se agregó tolueno (2 ml). El recipiente fue sellado, y la mezcla fue calentada durante 10 horas a 90 ° C. Seguidamente, el solvente fue evaporado y el residuo recuperado en DCM (4 ml), seguido por la adición de dicloruro de etanodioilo (1 mmol) y de DMF (1 mmol). La mezcla reactiva fue sometida a agitación durante la noche a 90 ° C. La mezcla reactiva fue seguidamente lavada con una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 % (2 x 1 ml), las fases fueron separadas, y la capa orgánica fue concentrada, con lo cual se obtuvo el compuesto intermediario 21.

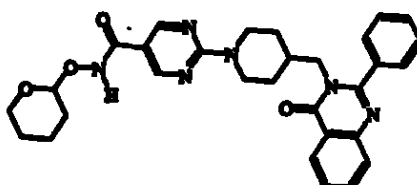
b) Preparación de



compuesto Intermediario 22

Una cantidad de compuesto intermediario 21 (crudo) fue tratada con una mezcla de TNF/ 1 N acuoso de NaOH/MeOH (1/1/10.2, 2.2 ml) bajo agitación enérgica durante la noche a temperatura ambiente. Seguidamente, fue adicionada una solución acuosa de HCl (1 N, 1 ml) para neutralizar la solución. Los solventes fueron evaporados al vacío, con lo cual se obtuvo el compuesto Intermediario 22.

c) Preparación de



compuesto intermediario 23

Al compuesto intermediario 22 fue subsiguientemente adicionado 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0.13 mmol), disuelto en THF (seco, 1 ml), EDC (0.13 mmol),

disuelto en DCM (seco, 1 ml), y TEA (0.15 mmol). La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0.13 mmol), disuelta en THF (seco, 1 ml), y la mezcla reactiva fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes fueron evaporados al vacío, y el producto fue purificado mediante HPLC de fase inversa, con lo cual se obtuvo el compuesto Intermediario 23, punto de fusión (219 °C).

B. Preparación de los Compuestos Finales

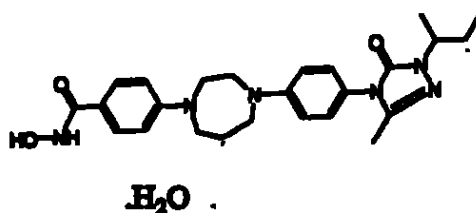
Ejemplo B1

Una cantidad de resina N-Fmoc-hidroxilamina 2-clorotritilo (Novabiochem, 01-64-0165) fue desprotegida mediante piperidina al 50% en DMF (temperatura ambiente, 24 horas). La resina fue lavada varias veces con diclorometano y DMF e hinchada en DMF. Dos equivalentes de ácido (1), PyBrOP y 4 equivalentes de DIEA fueron adicionados en forma de una sola porción. La mezcla fue sometida a agitación durante 24 horas, el líquido fue retirado por drenado y la resina fue lavada varias veces mediante diclorometano y DMF. La resina fue hinchada en diclorometano que contenía 2 equivalentes de amina, fue sometida a agitación durante 24 horas a temperatura ambiente, el líquido fue retirado por drenado, y la resina fue lavada con diclorometano y DMF. El producto final fue desdoblado mediante TFA al 5 % en diclorometano, analizado mediante HPLC y MS, y evaporado en los tubos de ensayo pre-pesados.

(1) basado en la carga de resina.

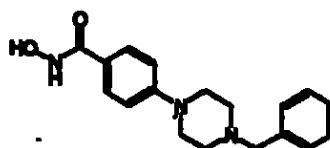
Ejemplo B2

Preparación de



Compuesto 1

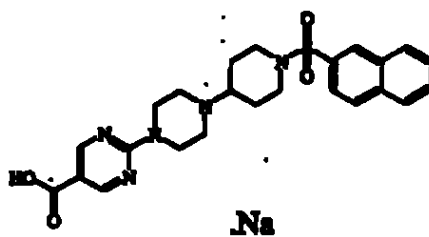
Una mezcla de compuesto intermedio 7 (0.00075 mol), $\text{NH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ al 50 % (5 ml), KCN (0.001 mol), MeOH (10 ml) y THF (10 ml) fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. El solvente fue evaporado. El residuo fue extraído con DCM y fue lavado con agua. El solvente fue removido y el residuo oleoso (0.225 g) fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (eluyente: $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0,1/0,9/99; seguidamente con $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 0.1/0.9/99). Las fracciones puras fueron reunidas y solvente fue evaporado, con lo cual se obtuvo 0.114 g de compuesto 1. H_2O , punto de fusión 182-184 °C y 0.040 g de ácido 4-[4-[4-[1,5-dihidro-3-metil-1-(1-metil propil)-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-il]fenil]hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il]-benzoico, punto de fusión 244-245 °C.

Ejemplo B3Preparación de

Compuesto 2

Una cantidad de compuesto intermedio 8 (0.000088 mol) fue sometida a agitación en TFA/MeOH al 5 % (5 ml) durante 24 horas a una temperatura de 25 ° C. Seguidamente, la mezcla reactiva fue vertida en agua (5 ml) + 1 equiv de NaHCO_3 . Esta mezcla fue extraída con DCM (5 ml, 2 x). La capa orgánica separada fue secada (MgSO_4), filtrada y el solvente fue evaporado (soplado hasta sequedad bajo flujo de N_2 a 50 °C). El residuo fue secado (vacío, 50 ° C), con lo cual se obtuvo 0.018 g (65%) de compuesto 2, punto de fusión 196°C.

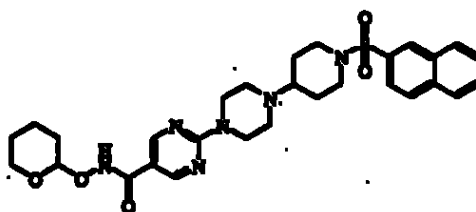
Ejemplo B4a) Preparación de



Compuesto Intermediario 24

Una mezcla de compuesto intermediario 13 (0.0008 mol) e hidróxido de sodio (0.0016 mol) en EtOH (10 ml) fue sometida a agitación y refluja durante 2 horas, y seguidamente enfriada a temperatura ambiente. El material precipitado fue filtrado, lavado con EtOH, seguidamente con éter dietílico y secado, con lo cual se obtuvo 0.425 g (>100 %) de compuesto intermediario 24 (sal sódica).

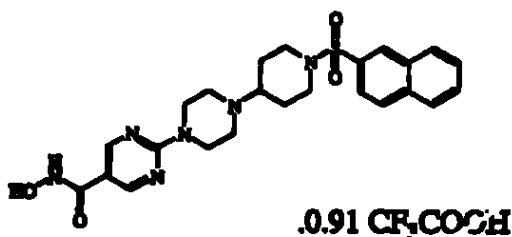
b) Preparación de



compuesto intermediario 25

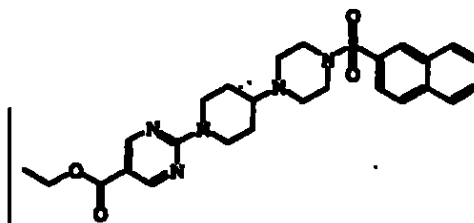
Una cantidad de EDC (0.001 mol) fue adicionada a una mezcla de compuesto Intermediario 24 (0.0008 mol), O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-hidroxilamina (0.001 mol) y 1-hidroxí-1H-benzotriazol (0.001 mol) en DCM/TBF (10 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. El material precipitado fue filtrado, lavado con THF, seguidamente con éter dietílico y secado, con lo cual se obtuvo 0.4 g (83%) de compuesto intermediario 25, punto de fusión 260 °C.

c) Preparación de



Una cantidad de TFA (0.5ml) fue adicionada a una mezcla de compuesto 25 (0.0006 mol) en MeOH (10 ml). La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 5 días. El material precipitado fue filtrado, lavado con éter dietílico y secado. El residuo fue recuperado en agua, agitado a agitación durante 30 minutos, retirado por filtración y secado, con lo que se obtuvo 0.143 g (38 %) de compuesto 3 (0.91 CF₃COOH), punto de fusión 103.

Preparación de



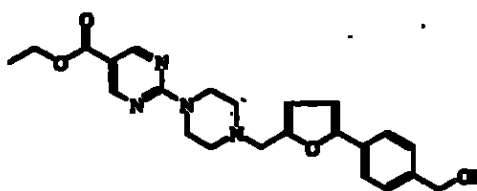
compuesto intermediario 26

Una mezcla de compuesto intermedio 15 (0.0013 mol), éster etílico de ácido 2-(metilsulfonil)-5-piridincarboxílico (0.0017 mol) y carbonato de potasio (0.0039 mol) en acetonitrilo (10 ml) fue sometida a agitación a 80 ° C durante 18 horas. Se agregó agua. La mezcla fue extraída con DCM. La capa orgánica fue separada, secada (MgSO₄), filtrada, y el solvente fue evaporado hasta sequedad. El residuo (0.5g) fue cristalizado a partir de de CH₃CN/DIPE. El material precipitado fue retirado por filtración y secado, con lo cual se obtuvo 0.25 g (37%) de compuesto intermedio 26.

El compuesto intermediario 26 fue tratado de manera análoga a lo descrito en el Ejemplo [B4] con lo cual se obtuvo 0.126g (74 %) de compuesto 4 (0.86 CF₃COOH), punto de fusión 230 °C.



Preparación de

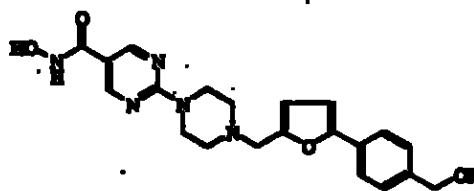


compuesto intermedlario 27

Una mezcla de compuesto intermediario 10 (0.0015 mol) y compuesto intermediario 16 (0.0015 mol) en MeOH (6 ml) fue sometida a agitación a 60 °C durante 20 horas, y seguidamente se enfrió a 0°C. Se adicionó hidrobórato de sodio (0.0022 mol). La mezcla fue llevada a temperatura ambiente, seguidamente sometida a agitación durante 4 horas, vertida en agua con hielo, y sometida a extracción con DCM. La capa orgánica fue separada, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y el solvente fue evaporado. El residuo (0.8 g) fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (15-40 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0.1 a 95/5/0.1). Las fracciones puras fueron reunidas y el solvente fue evaporado, con lo cual se obtuvo 0.28 g (45 %) de compuesto intermediario 27.

El compuesto intermediario 27 fue tratado de manera análoga a lo descrito en el Ejemplo [B4] de manera de obtener 0.143 g (89 %) de compuesto 5 (0.83 CF₃COOH), punto de fusión 219 °C.

82

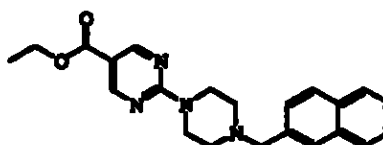


. 0.83 CF₃COOH

Compuesto 5

Ejemplo B7

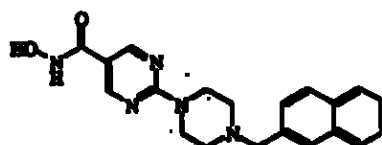
Preparación de



Compuesto intermediario 28

Una mezcla de compuesto Intermediario 10 (0.0042 mol) y 2-naftalencarboxaldehído (0.005 mol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) fue sometida a agitación a 50 °C durante 3 horas, seguidamente enfriada a temperatura ambiente. Se agregó de a porciones NaBH(OAc)₃ (0.0055 mol). La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua. La mezcla fue sometida a extracción con DCM. La capa orgánica fue separada, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y el solvente fue evaporado hasta sequedad. El residuo (2 g) fue recogido en CH₃CN/DIPE. El material precipitado fue retirado por filtración y secado, con lo cual se obtuvo 1.2 g (75 %) de compuesto intermediario 28, punto de fusión 147 °C.

El compuesto Intermediario 28 fue tratado de manera análoga a lo descrito en el Ejemplo [B4] con lo cual se obtuvieron 0.724 g (88 %) de compuesto 6 (0.83 CF₃COOH) , punto de fusión > 260 °C.

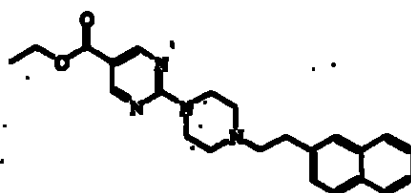


. 0.83 CF₃COOH

Compuesto 6

Ejemplo B8

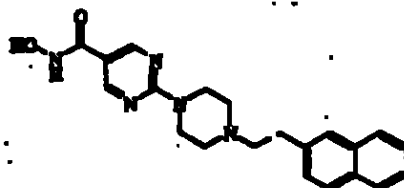
Preparación de



Compuesto Intermediario 29

Una solución de 2-naftalenetanol, metanesulfonato (0.0029 mol) en acetonitrilo (3 ml) fue adicionada a 5 ° C a una mezcla de compuesto Intermediario 10 (0.0024 mol) y carbonato de potasio (0.0048 mol) en acetonitrilo (6 ml). La mezcla fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, seguidamente sometida a agitación y refluja durante la noche y enfriada a temperatura ambiente. Se agregó agua. La mezcla fue filtrada, lavada con water, seguidamente con éter dietílico y secada, con lo cual se obtuvo 0.45 g (48%) de compuesto Intermediario 29, punto de fusión 128 °C.

El compuesto Intermediario 29 fue tratado de manera análoga a lo descrito en el Ejemplo [B4] con lo cual se obtuvo 0.254 g (86%) de compuesto 7 (0.79 CF₃COOH), punto de fusión 209 °C.

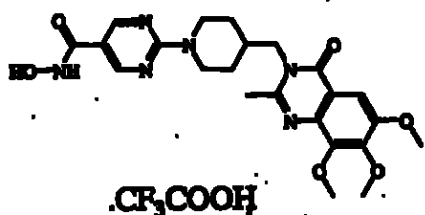


.0.79 CF₃COOH

Compuesto 7

Ejemplo B9

Preparación de

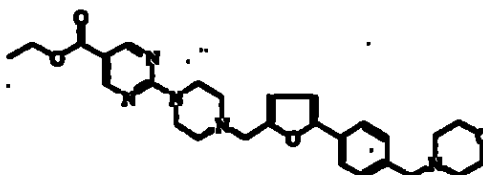


Compuesto 8

El compuesto intermediario 19 (0.05 mmol) fue tratado con TFA (2 ml, en DCM/MeOH 1/1) durante 10 días a temperatura ambiente. Seguidamente, Los solventes fueron evaporados a temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno, seguido por la adición de 1,4-dioxano y repitiéndose el procedimiento de la evaporación. Seguidamente la muestra fue secada bajo un flujo de nitrógeno durante la noche a 40 ° C, con lo cual se obtuvo el compuesto 8 (.CFuCOOH).

Ejemplo B10

Preparación de

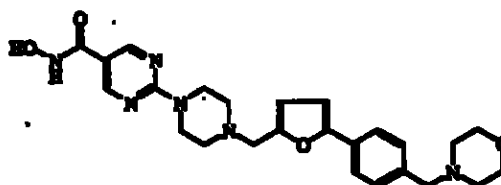


Compuesto intermediario 30

Una mezcla de compuesto intermediario 20 (0.001 mol), morfina (0.0013 mol) y carbonato de potasio (0.002 mol) en acetonitrilo (6ml) fue sometida a agitación y refluja durante la noche, seguidamente enfriada, vertida en agua con hielo y sometida a extracción con EtOAc. La capa orgánica fue separada, secada (sulfato de magnesio), filtrada, y el solvente fue evaporado. El residuo (0.79 g) fue purificado mediante cromatografía de columna sobre sílica gel (10 μ m) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0.1). Las fracciones puras fueron recolectadas y el solvente fue evaporado. El residuo (0.183 g) fue cristalizado a partir de DIPE. El material precipitado fue retirado por filtración, con lo cual se obtuvo 0.086 g (47 %) de compuesto intermediario 30, punto de fusión 120 °C.

85

El compuesto intermediario 30 fue tratado de manera análoga a lo descrito en el Ejemplo [B4] con lo cual se obtuvieron 0.432 g (87%) de compuesto 9 (.0.47 H₂O .1.99 CF₃COOH), punto de fusión 140 °C.



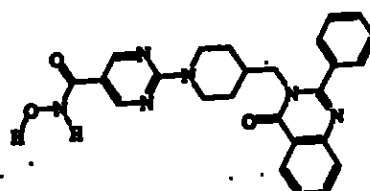
Compuesto 9

.0.47 H₂O

.1.99 CF₃COOH

Ejemplo B11

Preparación de



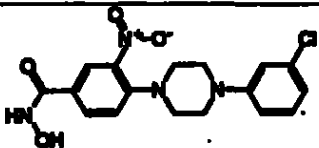
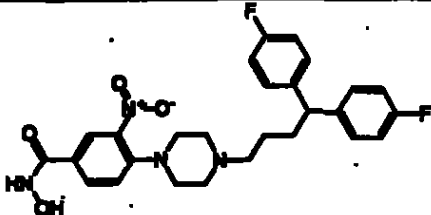
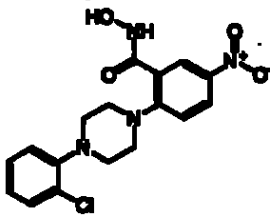
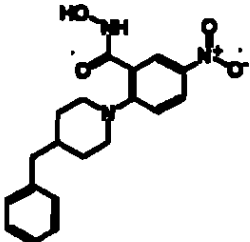
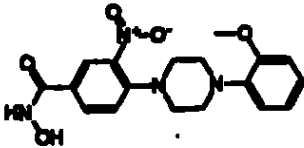
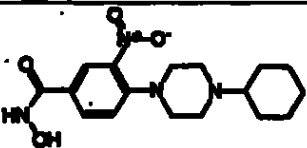
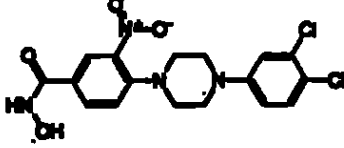
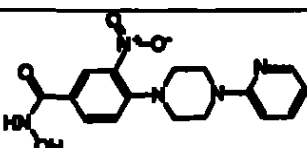
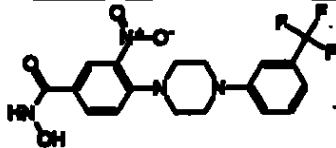
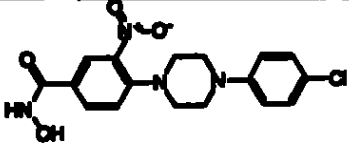
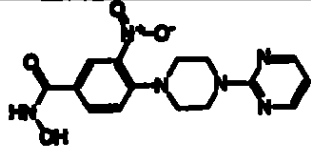
compuesto 10

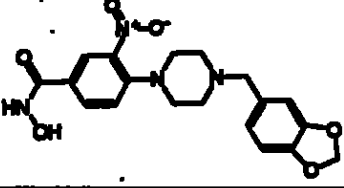
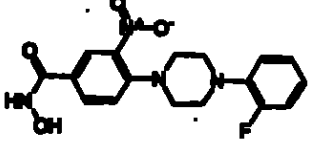
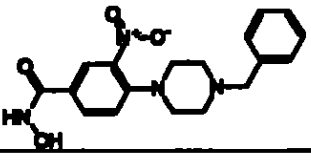
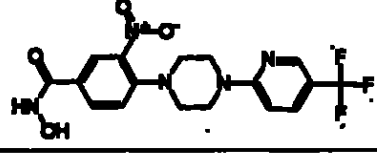
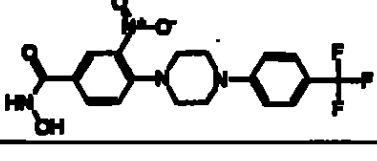
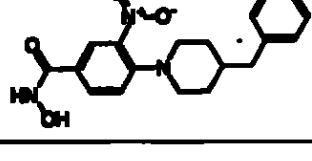
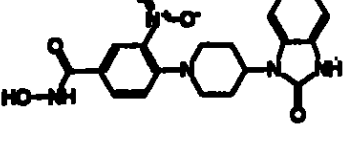
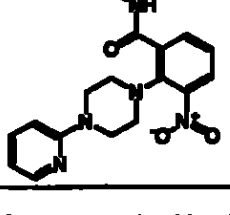
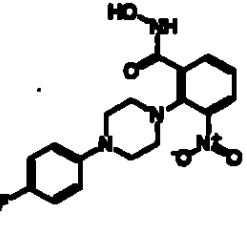
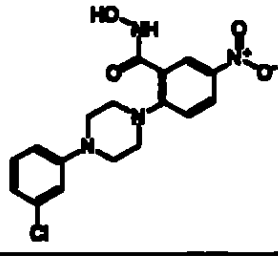
.CF₃COOH

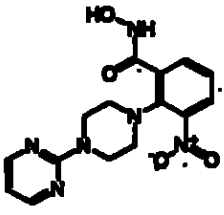
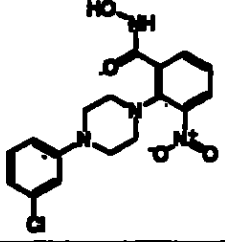
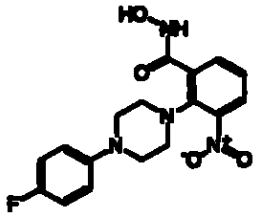
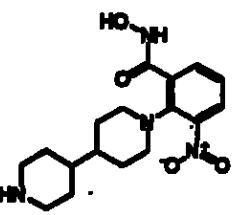
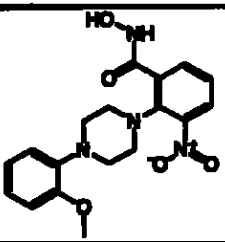
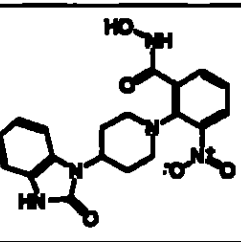
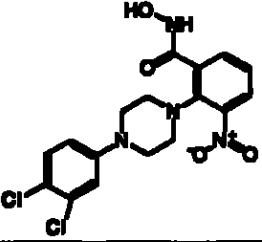
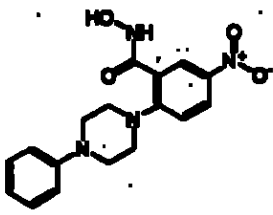
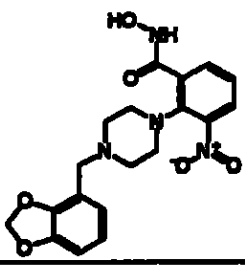
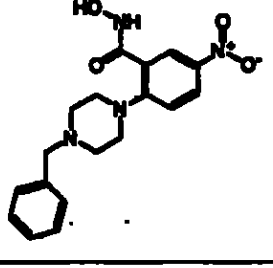
Una solución de TFA (al 5% en DCM/MEOH 1/1,2ml) fue adicionada al compuesto intermediario 23, y la mezcla reactiva fue sometida a agitación durante 5 días a temperatura ambiente. Seguidamente, los solventes fueron evaporados a temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno, seguido por adición de 1,4-dioxano, y se repitió el procedimiento de la concentración. Seguidamente, la muestra fue secada bajo un flujo de nitrógeno durante la noche a 40 ° C, con lo cual se obtuvo el compuesto 10 (.CF₃COOH).

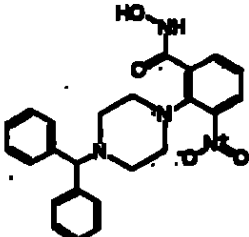
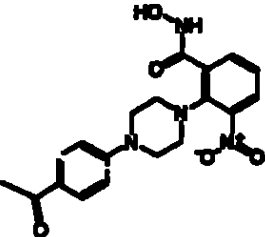
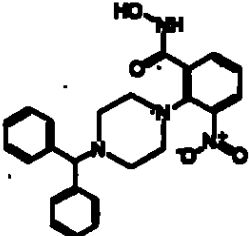
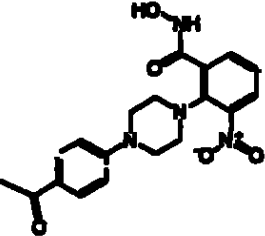
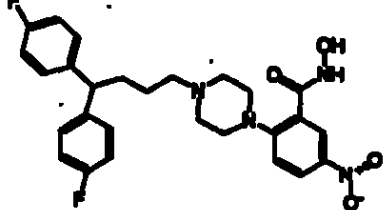
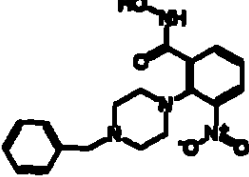
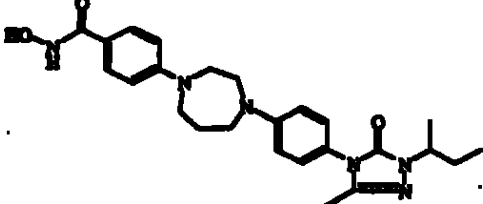
En la Tabla F-1 se enumeran los compuestos que fueron preparados de acuerdo con alguno de los Ejemplos recién descritos. En las Tablas se utilizaron las siguientes abreviaturas: .C₂HF₃O₂ representa la sal trifluoracetato.

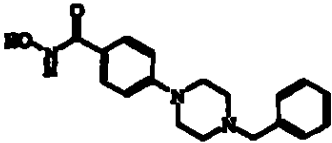
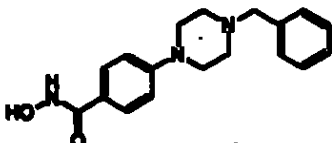
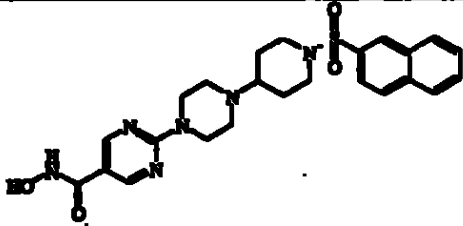
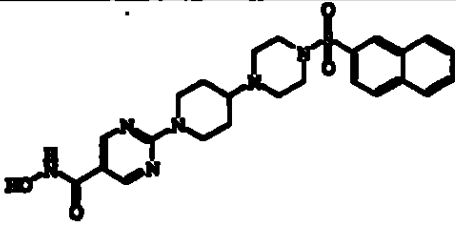
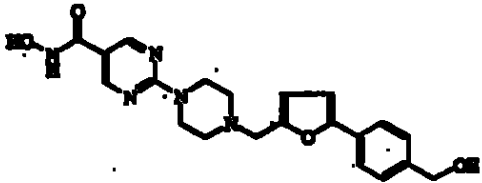
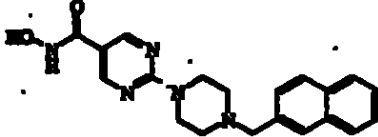
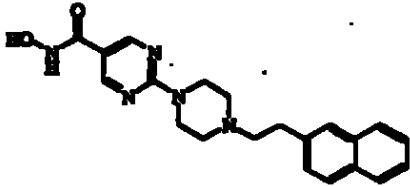
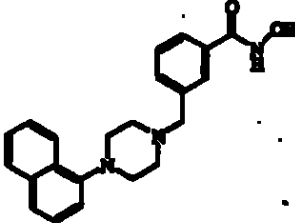
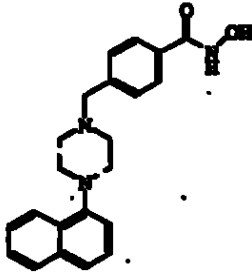
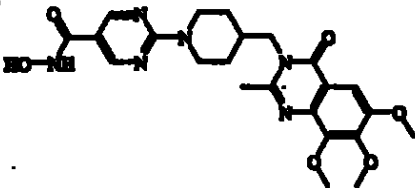
Tabla F-1

	
$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:2), Comp. No.11; Ej. [B1]; ms. 378	
	
$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:2), Comp. No.12; Ej. [B1]; ms. 512	$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:2), Comp. No.13; Ej. [B1]; ms. 377
	
$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:1), Comp. No.14; Ej. [B1]; ms. 358	$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:2), Comp. No.15; Ej. [B1]; ms. 373
	
$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:2), Comp. No.16; Ej. [B1]; ms. 349	$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:2), Comp. No.17; Ej. [B1]; ms. 412
	
$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:2), Comp. No.18; Ej. [B1]; ms 344 ° C	$\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ (1:2), Comp. No.19; Ej. [B1]; ms- 411
	

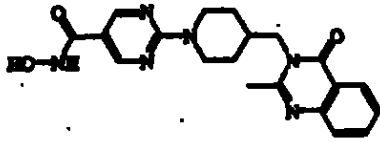
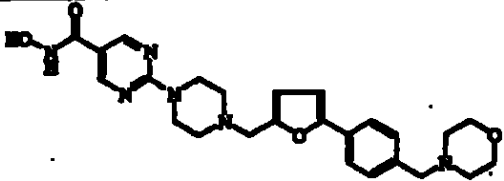
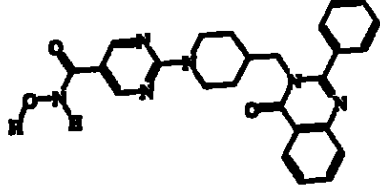
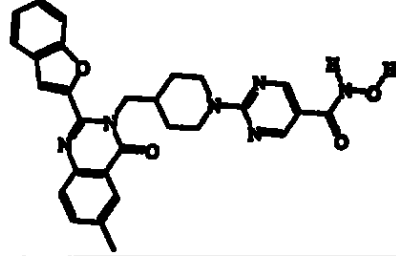
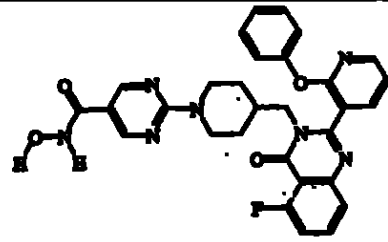
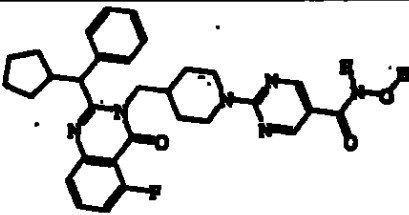
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.20 Ej. [B1]; ms. 378	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.21; Ej. [B1]; ms. 345
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.22; Ej. [B1]; ms. 401	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.23; Ej. [B1]; ms. 361
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.24; Ej. [B1]; ms. 357	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.25; Ej. [B1]; ms. 412
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.26; Ej. [B1]; ms. 411	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.27; Ej. [B1]; ms. 356
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Comp. No.28; Ej. [B1]; ms. 397	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.29; Ej. [B1]; ms. 344
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.30; Ej. [B1]; ms. 361	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), comp.. No.31; Ej. [B1]

	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.32; Ej. [B1]; ms. 345	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.33; Ej. [B1]; ms. 377
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.34; Ej. [B1]; ms. 361	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.35; Ej. [B1]; ms 349
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.36; Ej. [B1]; ms. 373	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Comp. No.37; Ej. [B1]; ms 398
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.38; Ej. [B1]; ms. 411	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), comp.. No.39; Ej. [B1]
	

.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.40; Ej. [B1]; ms. 401	.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), comp.. No.41; Ej. [B1]
	
.C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.42; Ej. [B1]; ms. 433	C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.43; Ej. [B1]
	
C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.44; Ej. [B1]; ms. 343	C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.45; Ej. [B1]; ms 385
	
C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), comp.. No.46; Ej. [B1]	C ₂ HF ₃ O ₂ (1:2), Comp. No.47; Ej. [B1]; ms 357
	
.H ₂ O Comp. No.1; Ej. [B2]; pf. 182-184 ° C	

	
Comp. No.2; Ej. [B3]; pf. 196 °C	C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Comp. No.48; Ej. [B3]
	
0.91 C ₂ HF ₃ O ₂ Comp. No. 3; Ej. [B4]; pf. 210 °C	0.86 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. No.4; Ej. [B5]; pf. 230 °C
	
0,83 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. No.5; Ej. [B6]; pf. 219 °C	0.83 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. No.6; Ej. [B7]; pf. > 260 °C
	
0.79 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Comp. No.7; Ej. [B8]; pf. 209 °C	C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), Comp. No.49; Ej. [B3]
	
C ₂ HF ₃ O ₂ (1:1), comp... No.50; Ej. [B3]	Comp. No. 8; Ej. [B9]

91

	
$C_2HF_3O_2$ (1:1), Comp. No.51; Ej. [B9]	$0,47 H_2$. $1,99 C_2Hf_23O_2$; Comp. No.9; Ej. [B10]
	
$C_2HF_3O_2$ (1:1), comp... No.10; Ej. [B11]	$C_2HF_3O_2$ (1:1), Comp. No.52; Ej. [B11]
	
$C_2HF_3O_2$ (1:1); comp..... No.53; Ej. [B11]	$C_2HF_3O_2$ (1:1); Comp. No.54; Ej. [B11]

C. Ejemplo farmacológico

El ensayo *in vitro* para la inhibición de la histona deacetilasa (ver Ejemplo C.1) mide la inhibición de la actividad enzimática del 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 mediante la utilización de un ensayo colorimétrico para la toxicidad o supervivencia de las células (Mosmann Tim, Journal of Immunological Methods 65: 55-63, 1983)(ver ejemplo C.2).

La solubilidad cinética en medios acuosos mide la habilidad de un compuesto para permanecer en una solución acuosa hasta disolverse (ver ejemplo C.3).

97

Las soluciones preparadas de antemano de DMSO se diluyen con un solo solvente tampón acuoso en 3 pasos consecutivos. En cada dilución la turbiedad se mide con un nefelómetro.

La permeabilidad de una droga expresa su capacidad para moverse desde un medio dentro o a través de otro. Específicamente, su capacidad para moverse a través de la membrana intestinal hacia el torrente sanguíneo y/o desde el torrente sanguíneo hacia un punto determinado. La permeabilidad (ver ejemplo C.4) puede medirse por medio de la formación de una membrana artificial de filtro inmovilizado de bi-capa fosfolípida. En el ensayo de la membrana artificial de filtro inmovilizado, se forma un "sándwich" con una placa de microtulación de 96 depresiones y una placa filtro de 96 depresiones, de modo que cada recipiente con el composite se divida en dos cámaras con una solución donante en el fondo y una solución receptiva en la parte superior, separadas por un disco de micro filtro de 125 μm (poros de 0.45 μm), cubiertas con una solución al 2% (peso/volumen) de solución de dioleoilfosfatidil-colina en dodecano, bajo condiciones tales que se forman bicapas multi-laminares dentro de los canales del filtro cuando el sistema hace contacto con una solución tampón acuosa. La permeabilidad de los compuestos a través de esta membrana artificial se mide en cm^2/s . El propósito es observar la penetración de las drogas a través de una membrana paralela artificial en 2 pHs diferentes: 4,0 y 7,4. La detección del compuesto se realiza con espectrometría UV en una longitud de onda de entre 250 y 500 nm.

El metabolismo de las drogas significa que un compuesto xenobiótico o endobiótico soluble en lípido es enzimáticamente transformado en uno o mas metabolitos polares, solubles en agua y excretables. El órgano más importante para el metabolismo de una droga es el hígado. Los productos metabólicos son a menudo menos activos que la droga progenitora o inactiva. Sin embargo, algunos

metabolitos pueden poseer una actividad aumentada efectos tóxicos. Por lo tanto, el metabolismo de la droga puede incluir tanto un proceso de "desintoxicación" como de "intoxicación". Uno de los sistemas de enzimas más importantes que determina la capacidad de un organismo de lidiar con las drogas y los productos químicos es el representado por las monooxigenasas del citocromo P450, que son enzimas dependientes del NADPH. La estabilidad metabólica de los compuestos puede determinarse *in vitro* mediante la utilización del tejido humano subcelular (ver ejemplo C.5). Aquí la estabilidad metabólica de los componentes se expresa como % de droga metabolizada luego de 15 minutos de incubación de estos compuestos con microsomas. La cuantificación de los compuestos se determinó por medio del análisis LC-MS.

El supresor de tumores p53 activa transcripcionalmente un número de genes que incluyen el gen WAF1/CIP1 en respuesta al daño en el ADN. El producto 21kDa del gen WAF1 se encuentra en un complejo que involucra ciclinas, quinasas ciclina-dependientes (CDKs) y antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) en células normales pero no transformadas, y parece ser un inhibidor universal de la actividad del CDK. Una consecuencia de la unión del p21WAF1 con un CDKs, al que inhibe, es la de evitar la fosforilación CDK dependiente y la inactivación subsiguiente de la proteína Rb, la cual es esencial para el ciclo de progresión de la célula. La inducción de la p21Waf1 en respuesta al contacto celular con un inhibidor del HDAC es de ese modo un inductor de la inhibición del ciclo de progresión de la célula potente y específico en ambos puntos de control G1 y G2.

La capacidad de los compuestos para inducir a la p21WAF1 se midió con el ensayo Inmunoabsorbente ligada a enzima p21WAF1 (WAF1 ELISA de Oncogen). El ensayo de la p21WAF1 es un Inmunoensayo de enzima de tipo "sándwich" que emplea anticuerpos monoclonales de ratón y policlonales de

conejo. Un anticuerpo policlonal de conejo, específico para la proteína humana WAF1, se inmovilizó sobre la superficie de las depresiones plásticas proporcionados en el equipo transportable. Cualquier p21WAF1 presente en la muestra para ser ensayada se une con el anticuerpo capturado. El anticuerpo monoclonal detector biotinilado también reconoce la proteína humana p21WAF1, y se une a cualquier p21WAF1, que ha sido retenido por el anticuerpo capturado. El anticuerpo detector, a su vez, se une con la peroxidasa-conjugada de rábano estraptavidina. La peroxidasa de rábano cataliza la conversión del sustrato cromogénico tetra-metilbenzidina de una solución incolora en una solución de color azul (o amarillo luego de la adición del reagente de detención), cuya intensidad es proporcional a la cantidad de proteína p21WAF1 unida a la placa. El producto de la reacción coloreada se cuantifica utilizando un espectrofotómetro. La cuantificación se logra por medio de la construcción de una curva estándar utilizando concentraciones de p21WAF1 conocidas (lío-filizado proporcionado) (ver ejemplo C.6).

Ejemplo C.1: Ensayo *In Vitro* para la Inhibición de la histona deacetilasa:

Unos extractos de HeLa nuclear (proveedor: Bio,mol) fueron incubados a 60 g/ml con 2×10^{-6} M de sustrato de peptida radioclasificado. Se utilizó una peptida sintética, es decir los aminoácidos 14-21 de histona H4, a título de sustancia para medir la actividad del HDAC. La sustancia es biotenilatada en la parte terminal-NH₂ con un separador ácido 6-aminohexanoico y es protegida en la parte terminal-COOH mediante un grupo de amidas y específicamente [³H]acetilata en lisina 16. El sustrato, biotina-(6-aminohexanoico)Gli-Ala-([³H]-acetil-Lis-Arg-His-Arg-Lis-Val-NH₂), se agregó a un tampón que contenía Hepes 25mM, sucrosa 1 M, 0,1 mg/ml de BSA y Tritón X-100 al 0,01 %, a pH 7,4. Luego de 30 minutos la reacción de desacetilación se completó por medio del agregado de HCl y ácido acético. (concentración final 0,035 mM y 3,8 mM respectivamente).

Luego de detener la reacción, el acetato libre ^3H se extrajo con acetato de etilo. Luego del mezclado y la centrifugación, la radioactividad en una alícuota de la fase superior (orgánica) fue objeto de un recuento mediante contador .

Para cada experimento, se desarrollaron en paralelo controles (que contenían extracto nuclear HeLa y DMSO sin compuesto), una incubación en blanco (que contenía DMSO pero no extracto nuclear HeLa ni compuesto) y muestras (que contenían un compuesto disuelto en DMSO y extracto nuclear HeLa). Para empezar, los compuestos fueron testeados en una concentración de 10^{-4} . Cuando los compuestos mostraron una actividad a 10^{-4} M, fue creada una curva de concentraciones-respuesta en la cual los compuestos se probaron en concentraciones de entre 10^{-4} M y 10^{-8} M. En cada prueba el valor en blanco se sustrajo de los valores de control y de muestra. La muestra de control representó el 100% de la desactivación de sustrato. Para cada muestra la radioactividad se expresó como un porcentaje del valor inferior de los controles. Cuando los valores apropiados (concentración de la droga, necesaria para reducir la cantidad de metabolitos al 50% del control) se computaron utilizando un análisis probit para datos graduados. En este caso, los efectos de los compuestos probados se expresan como pIC_{50} (el valor log negativo de IC_{50}). Todos los compuestos probados mostraron una actividad enzimática en una concentración de prueba de 10^{-4} M y 28 compuestos tenían un $\text{pIC}_{50} \geq 5$ (ver tabla F-2).

Ejemplo C.2: Determinación de la actividad antiproliferativa sobre Células A22780

Todos los compuestos ensayados fueron disueltos en DMSO, y las diluciones siguientes se realizaron en un medio de cultivo. Las concentraciones finales de DMSO nunca excedieron el 0,1% (v/v) en los ensayos de proliferación de células. Los controles contenían células A2780 y DMSO sin compuesto y los blancos contenían DMSO pero no células. El MTT se disolvió a 5 mg/ml en PBS.

Se preparó un tampón glicina que comprendía glicina 0,1 M y NaCl 0,1 M tamponada a pH 10,5 con NaOH (1 N) (todos los reactivos eran de Merck).

Unas células de carcinoma de ovario humano A2780 (una gentil donación del Dr. T.C. Hamilton [Fox Chase Cancer Center, Pennsylvania, USA]) se cultivaron en un medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 µg/ml de gentamicina y suero fetal de ternero al 10 %. Las células se mantuvieron rutinariamente como cultivos de una sola capa a 37° C en una atmósfera humedecida con CO₂ al 5 %. Las células fueron hechas pasar una vez por semana mediante una solución de tripsins/EDTA en una relación de división 1:40. Todos los medios y los suplementos fueron provistos por Life Technologies. Las células estaban libres de contaminación de micoplasma, tal como se determinó mediante el equipo Gen-Probe Mycoplasma Tissue Culture (proveedor: BioMérieux).

Las células fueron sembradas en placas de cultivo de 96 depresiones NUNC™ (Proveedor: Life Technologies) y se dejó que se adhirieran al plástico durante toda la noche. Las densidades utilizadas fueron de 1500 por recipiente en un volumen total de 200 µl de medio. Luego de la adhesión de las células a las placas, el medio se cambió y las drogas y/o solventes se agregaron hasta un volumen final de 200 µl. Pasados cuatro días de incubación, el medio se reemplazó por 200 µl de medio fresco y la densidad y la viabilidad celular se estimaron mediante un ensayo basado en MTT. Se agregó a cada recipiente una solución de 25 µl de MTT y las células fueron sometidas a una incubación ulterior durante 2 horas a 37° C. Luego, el medio se aspiró cuidadosamente y el producto azul de MTT-formazan se solubilizó mediante la adición de 25 µl de tampón glicina seguido por 100 µl de DMSO. Las placas de microprueba fueron sometidas a agitación durante 10 minutos sobre una microplaca agitadora y se midió la absorbencia en 540 nm mediante un espectrofotómetro Exam para 96

depresiones. (Proveedor: Sopachem). Dentro de un experimento, los resultados para cada una de las condiciones experimentales son los puntos medios de 3 depresiones de duplicación. Con propósitos de selección inicial, los compuestos fueron ensayados en una sola concentración fija de 10^{-4} M. Para los compuestos activos, los experimentos se repitieron para establecer curvas de concentración total- respuesta. Para cada experimento, los controles (sin ninguna droga) y una incubación en blanco (sin células ni drogas) se desarrollaron en paralelo. El valor en blanco se substrajo de todos los valores de control y de muestra. En cada muestra, el valor medio del crecimiento de la célula (en unidades de absorción) se expresó en forma de un porcentaje del valor medio del crecimiento de la célula del control. Cuando se lo creyó apropiado, se computaron valores IC_{50} (concentración de la droga, necesaria para reducir el crecimiento de las células al 50 % del control), para lo cual se utilizó el análisis probit para datos graduados (Finney, D.J., Probit Analysis, 2nd Ed. Chapt. 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge 1962). En este caso, los efectos de los compuestos testeados son expresados en forma de pIC_{50} (el registro del log negativo del valor IC_{50}). La mayoría de los compuestos testeados mostraron actividad celular en una concentración de prueba de 10^{-4} , y 9 compuestos tuvieron un $pIC_{50} > 5$ (ver Tabla F-2).

Ejemplo C.3: Solubilidad cinética en medios acuosos

En el primer paso de la dilución, se agregaron 10 μ l de una solución-base concentrada del compuesto activo, solubilizada en DMSO (5 mM) a 100 μ l de tampón citrato fosfato a pH 7,4, y se mezcló. En el segundo paso de la dilución, una alícuota (20 μ l) del primer paso de dilución se dispensó en 100 μ l de tampón citrato fosfato a pH 7,4, y se mezcló. Finalmente, en el tercer paso de la dilución, una muestra (20 μ l) del segundo paso de la dilución se diluyó aun más en 100 μ l de tampón citrato fosfato pH 7,4 y se mezcló. Todas las diluciones se llevaron a

cabo en placas de 96 depresiones. Inmediatamente después del último paso de la dilución, la turbiedad de los tres pasos consecutivos de dilución se midió con un nefelómetro. La dilución se realizó por triplicado para cada compuesto, a efectos de excluir los errores ocasionales. Se lleva a cabo un ranking en tres clases basadas en las mediciones de la turbiedad. Los compuestos con alta solubilidad obtuvieron un puntaje de 3 y para estos compuestos la primera dilución es clara. Los compuestos con solubilidad medio obtuvieron un puntaje de 2. En estos compuestos la primera dilución no es muy clara y la segunda dilución lo es. Los compuestos con baja solubilidad obtuvieron un puntaje de 1 y en estos compuestos tanto la primera como la segunda dilución no son muy claras. Se midió la solubilidad de 6 compuestos. De estos compuestos, 3 mostraron un puntaje de 3, 2 obtuvieron un puntaje de 2 y 1 demostró un puntaje de 1 (ver Tabla F-2).

Ejemplo C.4: Análisis de la Permeabilidad de la Membrana Paralela Artificial

Unas muestras base (alícuotas de 10 μ l de una solución base de 5 mM en DMSO al 100 %) se diluyeron en una depresión profunda o en una placa Pre-mix que contenía 2 ml de un sistema tampón acuoso a pH 7,4 (PSR4 System Solution Concentrate (pION).

Antes de agregar las muestras a la placa de referencia, 150 μ l de tampón fueron agregados en las depresiones, y se realizó una medición UV en blanco. Luego el tampón fue descartado, y la placa se utilizó como placa de referencia. Todas las mediciones se realizaron en placas UV resistentes (proveedor: Costar o Greiner).

Luego de la medición en blanco de la placa de referencia, se agregaron 150 μ l de las muestras diluidas a la placa de referencia y 200 μ l de las muestras diluidas en una placa donante 1. Una placa de filtro receptora (proveedor: Millipore, tipo:MAIP N45) se cubrió con 4 μ l de la solución artificial de formación

de membrana (1,2-dioleoil-en-Glycer-3-Fosfocolina en Dodecano que contenga 2.6-Di-tert-butil-4-metilfenol al 0,1 %) y se ubicó en la parte superior de la placa donante 1 de manera de formar un "sándwich". El tampón (200 l) se dispensó dentro de las depresiones receptoras, en la parte superior. El sándwich se cubrió con una tapa y se almacenó durante 18 horas a temperatura ambiente en la oscuridad.

Se realizó una medición en blanco de la placa receptora 2 por medio del agregado de 150 l de tampón a los recipientes, seguido por una medición de UV. Luego de la medición en blanco de la placa receptora 2, el tampón fue desechado, y 150 l de la solución receptora fueron transferidos de la placa de filtro receptora 1 a la placa receptora 2. Luego la placa de filtro receptora 1 se removió del sándwich. Luego de la medición en blanco de la placa donante 2 (ver arriba), 150 l de la solución donante se transfirieron de una placa donante 1 a una placa donante 2. El espectro UV de la placa donante 2, la placa receptora 2 y los recipientes placa de referencia fueron escaneados (con un SpectralMAX 190). Todos los espectros se procesaron para calcular la permeabilidad, mediante el Software PSR4p Command. Todos los compuestos se midieron por triplicado. En cada uno de los experimentos se utilizaron carbamazepina, griseofulvina, acicloguanisina, atenolol, furosemida y clorotiazida, como estándares. Los compuestos se clasificaron en 3 categorías, por su baja permeabilidad (efecto medio $< 0,5 \times 10^{-4}$ cm/s; puntaje 1), por su permeabilidad media (1×10^{-4} cm/s efecto medio $0,5 \times 10^{-4}$ cm/s, puntaje 2) o por su alta permeabilidad ($> 0,5 \times 10^{-4}$ cm/s; puntaje 3). Dos compuestos se testearon y mostraron por lo menos un puntaje de 2 en uno de los pHs medidos.

Ejemplo C.5: Estabilidad metabólica

Fueron efectuadas unas preparaciones de tejidos sub-celulares de acuerdo con Gorrod *et al.* (Xenobiótica 5: 453-462, 1975) por medio de la separación de centrifugado luego de la homogenización mecánica del tejido.

Una cantidad de tejido de hígado fue enjuagada en tampón helado tris-HCl 0,1 M (pH 7,4) para lavar el exceso de sangre. Luego se lo secó completamente, se lo pesó y se lo cortó burdamente utilizando tijeras de cirugía. Las piezas de tejido se homogenizaron en 3 volúmenes de tampón fosfato helado 0,1 M (pH 7,4) para lo cual se utilizó un Potter- S (Braun, Italia) equipado con un mortero Teflón o un homogenizador Sorvall Omni-Mix, durante 7 x 10 segundos. En ambos casos, el vaso se mantuvo dentro/sobre hielo durante el proceso de homogenización.

Los materiales homogeneizados de membrana fueron centrifugados a 9000 x g durante 20 minutos a 4° C, para lo cual se utilizó el centrifugador Sorvall o el Ultracentrifuge Beckman. El material sobrenadante fue guardado -80° C y recibió la designación 'S9'.

La fracción S9 puede ser centrifugada aun más a 100,000 x g durante 60 minutos (4° C) mediante una ultracentrifugadora Beckman. El material sobrenadante resultante fue aspirado cuidadosamente, se lo distribuyó en alícuotas, y se lo designó como 'citósol'. Las pellas fueron re-suspendidas en tampón fosfato 0,1 M (pH 7,4) hasta un volumen final de 1 ml por 0,5 g de peso del tejido original y se los designó 'microsomas'.

Todas las fracciones sub-celulares se alicuotaron, se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80° C hasta su uso.

Para que las muestras sean testeadas, la mezcla de incubación contenía PBS (0,1M), compuesto (5 l), microsomas (1mg/ml) y un sistema de generación NADPH (0,8 mM glucosa-6-fosfato, cloruro de magnesio 0,8 mM y 0,8 Unidades de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa). Las muestras de control que contenían el

mismo material menos las microsomas fueron reemplazadas por microsomas inactivados por calor (10 minutos a 95 grados Celsius). La recuperación de los compuestos en las muestras de control fue siempre del 100 %.

Las mezclas fueron preincubadas durante 5 minutos a 37 grados Celsius. La reacción se inició en un punto de tiempo cero ($t = 0$) por medio del agregado de NADP 0,8 mM, y las muestras se incubaron por 15 minutos ($t = 15$). La reacción se terminó mediante la adición de 2 volúmenes de DMSO. Luego las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 900 x g y los materiales sobrenadantes se almacenaron a temperatura ambiente durante no más de 24 horas antes de su análisis. Todas las incubaciones se realizaron por duplicado. El análisis de los materiales sobrenadantes se llevó a cabo mediante un análisis LC-MS. La elución de las muestras se realizó en un Xterra MS C18 (50 x 4,6 mm, 5 μ m, Waters, US). Se utilizó un sistema Alliance 2790 HPLC (Proveedor: Waters, US). La elución fue con tampón A (acetato de amonio 25 mM (5,2) en H₂O/acetonitrilo (95/5), siendo el solvente B acetonitrilo y el solvente C metano con un caudal de flujo de 2,4 ml/min. El gradiente utilizado fue incrementando la concentración de la fase orgánica de 0 % sobre 50 % B y 50 % C en 5 minutos hasta 100 % B en 1 minuto de manera lineal, y la concentración de la fase orgánica se mantuvo estacionariamente durante 1,5 minuto adicional. El volumen total de inyección de las muestras fue 25 μ l.

Se utilizó como detector un espectrómetro de masa triple cuadrúpolo Quattro (proveedor: Micromass, Manchester, UK), equipado con una fuente de ESI. Las temperaturas de fuente y la desolvatación fueron ajustadas en 120 y 350° C respectivamente, y se utilizó nitrógeno como gas nebulizador y secante. Los datos se obtuvieron en el modo de escaneo positivo (una sola reacción iónica). El voltaje de cono se fijó en 10 V y el tiempo de permanencia en 1 segundo.

La estabilidad metabólica se expresó en % de metabolismo del compuesto luego de 15 minutos de incubación en la presencia de microsomas activos (E(act))
 (% metabolismo = 100 % -

$$\frac{((\text{Corriente de Ion Total (TIC) de E(act) a } t = 15) \times 100}{\text{TIC de E(atc) en } t = 0}$$

TIC de E(atc) en $t = 0$

Los compuestos que poseían un porcentaje de metabolismo menor al 20 % se definieron como metabólicamente muy estables. Los compuestos que poseían un metabolismo entre 20 y 70 % se definieron como medianamente estables y los compuestos que mostraron un porcentaje de metabolismo más alto que 70 se definieron como metabólicamente poco estables. Tres compuestos de referencia se incluyeron siempre en todos los casos en los que se desarrolló una selección de la estabilidad metabólica. Se incluyó verapamil como un compuesto con estabilidad metabólica media (% metabolismo 45 %) y también propanol a título de compuesto con una estabilidad metabólica de media a alta (25 % de metabolismo). Estos compuestos de referencia se utilizaron para validar los ensayos de estabilidad metabólica.

Se testearon tres compuestos, uno poseía un porcentaje de metabolismo menor al 20 % y dos tenían un metabolismo entre 20 y 70 %.

Ejemplo C.6: Capacidad para inducir el p21

El siguiente protocolo se aplicó para determinar el nivel de expresión de la proteína p21 en células de carcinoma de ovario humano A2780. Unas células A2780 (20000 células/ 180 µl) fueron sembradas en placas de 96 microdepresiones en un medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 µg/ml de gentamicina y de suero fetal de ternero al 10 %. 24 horas antes de la lisis de las células, los compuestos se agregaron en concentraciones finales de 10^{-6} , 10^{-7} y 10^{-8} M. Todos los compuestos testeados se disolvieron en DMSO y las diluciones subsecuentes se realizaron en un medio de cultivo. 24 horas

después de agregar el compuesto, se removieron los materiales sobrenadantes de las células. Las células se lavaron con 200 µl de PBS helado. Las depresiones fueron aspiradas, y se agregaron 30 µl de tampón lisis (Tris.HCl 50 mM (pH 7,6), NaCl 150 mM, Nonidet p40 al 1 % y glicerol al 10 %). Las placas se incubaron durante toda la noche a -70°C .

El número apropiado de depresiones de microtitulación fue retirado de la bolsa del foll, y se ubicaron en un porta-depresiones vacío. Se preparó una solución operante (1x) del Wash Buffer (20 x concentrado de lavado de placa: 100 ml de solución concentrada 20-veces de PBS y surfactante. Contiene 2 % de cloroacetamida). El estándar liofilizado p21WAF se reconstituyó con H₂O destilada y más adelante se diluyó con diluyente de muestra (disponible en el equipo transportable).

Las muestras se prepararon diluyéndolas 1:4 en diluyente de muestra. Las muestras (100 µl) y los estándares p21WAF1 (100 µl) se colocaron con una pipeta dentro de recipientes apropiados y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Los receptáculos se lavaron tres veces con tampón 1x de lavado y luego 100 µl de reactivo detector de anticuerpos (una solución de anticuerpo monoclonal p21WAF1 biotinilatado) se introdujeron con una pipeta dentro de cada recipiente. Los recipientes se incubaron a temperatura ambiente por 1 hora y luego se lavaron tres veces con tampón 1 x de lavado. El 400 x conjugado (conjugado de peroxidasa estreptavidina: solución concentrada de 400-veces) se diluyó y 100 µl de 1 x solución se agregaron a los recipientes. Los mismos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se lavaron luego tres veces con tampón 1 x de lavado y una vez con H₂O destilada. Se agregó solución de sustrato (sustrato cromogénico) a los recipientes y éstos se incubaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Se agregó una solución de paro a cada recipiente en el mismo orden en el que previamente se introdujo la

solución de sustrato. La absorción en cada recipiente se midió utilizando un lector de placa espectrofotométrico en una longitud de onda dual de 450/595 nm.

Para cada experimento, los controles (sin ninguna droga) y una incubación en blanco (sin células ni drogas) se realizaron en paralelo. El valor en blanco se sustrajo de todos los valores de control y de muestra. Para cada muestra, el valor para la inducción del p21WAF1 (en unidades de absorción) fue expresado como porcentaje del valor para el p21WAF1 presente en el control. El porcentaje de inducción superior al 130 % fue definido como inducción significativa. En este ensayo se testearon dos compuestos; ambos mostraron una inducción significativa.

Tabla F-2: en la siguiente Tabla F-2 se han consignado los resultados de los compuestos que fueron ensayados de acuerdo con los Ejemplos C.1, C.2 y C.3.

Compuesto No.	Actividad de la enzima pIC50	Actividad Celular PI50	Puntaje de solubilidad
1	5,121	4,825	3
2	6.377	5,04	3
3	7.28	6,016	1
4	7,306	6182	3
5	8,035	6,814	3
6	8,148	7,227	3
7	7,952	6,353	3
8	7,365	6,429	
9	7,889	7,009	3
10	7,427	6,182	
11	<5		
12	>5		
13	<5		
14	<5		
15	>5		
16	5,698		
17	>5		
18	>5		
19	>5		
20	<5		
21	5		
22	>5		
23	>5		
24	<5		
25	5		
26	>5		
27	<5		
28	>5		

Co. No.	Actividad de la Enzima pIC50	Actividad Celular pIC50	Puntaje de Solubilidad
48	6,343	5,367	3
49	<5		2
50	5,206		2
51	7,561	5,929	
52	7,235	5,93	
53	7,295		
54	6,176		

D. Ejemplos de composición: Tabletas Recubiertas con una Película

Preparación del núcleo de la tableta

Una mezcla de 100 g de un compuesto de la fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón se mezclan bien y luego se humedecen con una solución de 5 g de sulfato dodecil de sodio y 10 g de polivinil-pirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla de polvo húmedo se tamiza, se seca y se vuelve a tamizar. Seguidamente se agregan 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezclan bien todos los componentes y se los comprime en forma de tabletas, obteniéndose 10.000 tabletas, cada una de las cuales posee 10 mg de un compuesto de la Fórmula (I).

Recubrimiento

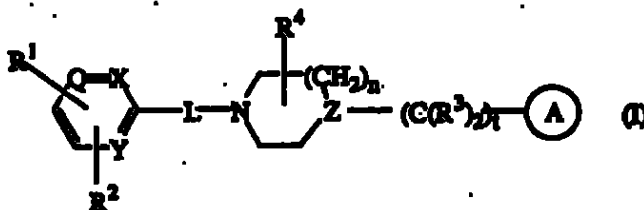
A una solución de 10 g de metil celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le agrega una solución de 5 g de etil celulosa en 150 ml de diclorometano. Luego se agregan 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Esta última solución es adicionada a la anterior y luego se introducen 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinil-pirrolidona y 30

ml de una suspensión concentrada de un colorante, y se homogeiniza el todo.
Los núcleos de las tabletas son recubiertas en un aparato de recubrimiento, con la
mezcla así obtenida

REIVINDICACIONES

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

1.- Un compuesto de la Fórmula (I):



sus formas *N*-óxido, sus sales farmacéuticamente aceptables obtenidas mediante la adición de ácidos, o sus formas estereoquímicamente isómeras, caracterizados porque en la Fórmula (I):

n vale 0, 1, 2 ó 3, y, cuando n = 0, entonces se tiene un enlace directo;

t vale 0, 1, 2, 3 ó 4, y, cuando t = 0, entonces se tiene un enlace directo;

cada uno de los Q es nitrógeno o



cada uno de los X es nitrógeno ó



cada uno de los Y es nitrógeno ó



cada uno de los Z es nitrógeno o



R¹ es -C(O)NR⁷R⁸, -NHC(O)R⁹, -C(O)-alcanodil(C₁-C₈)SR⁹, -NR¹⁰C(O)N(OH)R⁹, -NR¹⁰C(O)alcanodil(C₁-C₈)SR⁹, -NR¹⁰C(O)C=N(OH)R⁹ u otro grupo Zn-quelante,

siendo R^7 y R^8 , independientemente entre si, seleccionados de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_8), hidroxialquilo(C_1-C_8), aminoalquilo(C_1-C_8) o aminoarilo;

R^9 es independientemente seleccionado de entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alquilcarbonilo(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8)pirazinilo, piridinona, pirrolidinona o metilimidazolilo;

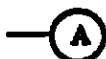
R^{10} es independientemente seleccionado entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_8);

R^2 es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitró, alquilo (C_1-C_8), alquiloxi (C_1-C_8), trifluorometilo, di(alquilo(C_1-C_8))amino, hidroxiamino o naftalensulfonil pirazinilo;

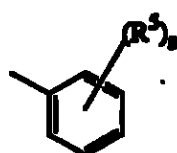
-L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado de entre alcanodilo(C_1-C_8), alquiloxi (C_1-C_8), amino, carbonilo o aminocarbonilo;

cada uno de los R^3 independientemente de los demás representa un átomo de hidrógeno, y un átomo de hidrógeno puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado entre arilo;

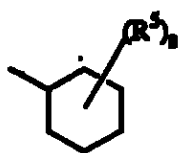
R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo (C_1-C_8), alquilo (C_1-C_8), alquiloxi(C_1-C_8), arilalquilo(C_1-C_8), aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, amino alquilo(C_1-C_8), aminocarbonilalquilo(C_1-C_8), hidroxicarbonilalquilo (C_1-C_8), hidroxilo aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo(C_1-C_8), alquilamino (C_1-C_8) alquilo(C_1-C_8) ó di (alquilo (C_1-C_8))aminoalquilo (C_1-C_8);



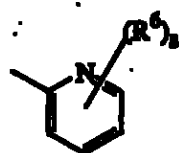
es un radical seleccionado entre:



(a-1)



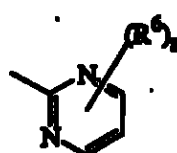
(a-2)



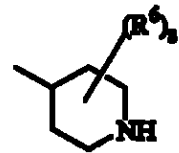
(a-3)



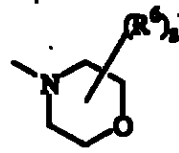
(a-4)



(a-5)



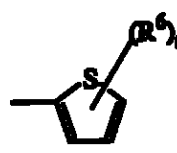
(a-6)



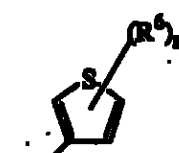
(a-7)



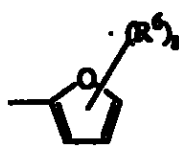
(a-8)



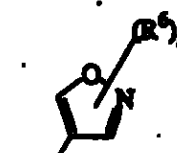
(a-9)



(a-10)



(a-11)



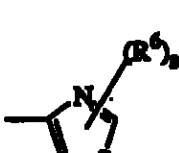
(a-12)



(a-13)



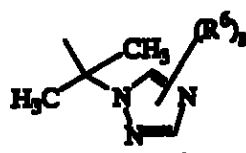
(a-14)



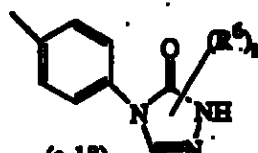
(a-15)



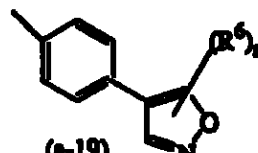
(a-16)



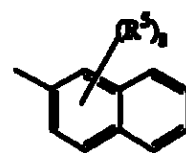
(a-17)



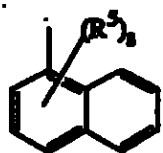
(a-18)



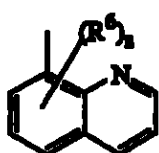
(a-19)



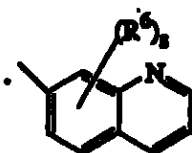
(a-20)



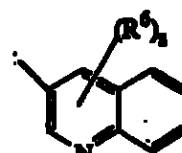
(a-21)



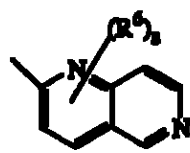
(a-22)



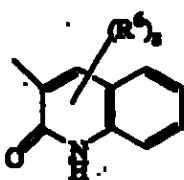
(a-23)



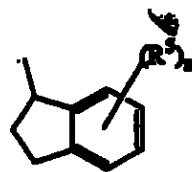
(a-24)



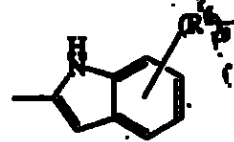
(a-25)



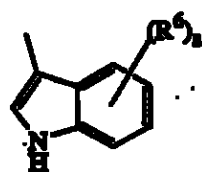
(a-26)



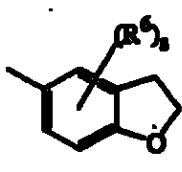
(a-27)



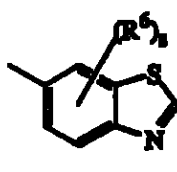
(a-28)



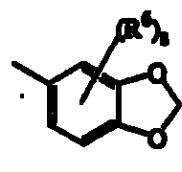
(a-29)



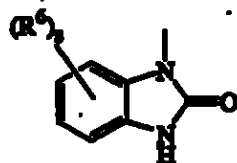
(a-30)



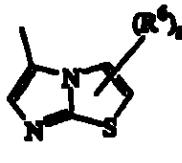
(a-31)



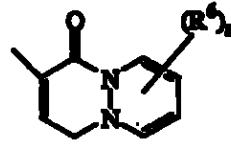
(a-32)



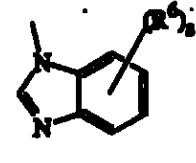
(a-33)



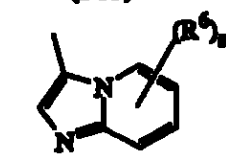
(a-34)



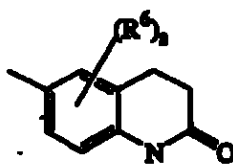
(a-35)



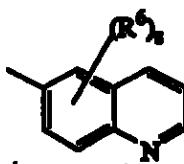
(a-36)



(a-37)



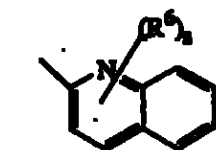
(a-38)



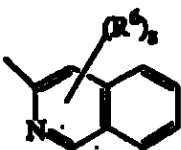
(a-39)



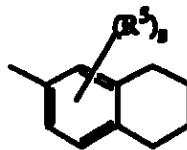
(a-40)



(a-41)



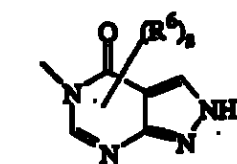
(a-42)



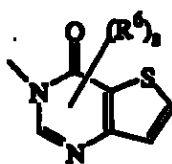
(a-43)



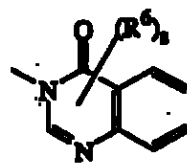
(a-44)



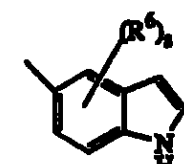
(a-45)



(a-46)



(a-47)



(a-48)

alquilo(C₁-C₈), hidroxialquilo(C₁-C₈)(alquilo(C₁-C₈)) amino alquilo(C₁-C₈), o di(hidroxialquilo(C₁-C₈)) aminoalquilo(C₁-C₈), furanilo, furanilo sustituido por hidroxil(C₁-C₈), benzofuranilo, imidazolilo, oxazolilo, oxazolilo sustituido por arilo y alquilo(C₁-C₈); alquiltriazol(C₁-C₈), tetrazolilo, pirrolidinilo, pirrolilo, piperidinilalquilo(C₁-C₈), morfolinilo, alquilmorfolinilo (C₁-C₈), morfolinil alquilo(C₁-C₈), morfolinilalquilo (C₁-C₈), morfolinil alquilamino(C₁-C₈), morfolinil alquilaminoalquilo (C₁-C₈), piperazinilo, alquilpiperazinilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈)piperazinilalquilo(C₁-C₈)oxi; piperazinilalquilo(C₁-C₈); naftalenilsulfonil piperazinilo; naftalensulfonil piperidinilo; naftalenilsulfonilo; alquilo(C₁-C₈) piperazinilalquilo (C₁-C₈); alquilo(C₁-C₈)piperazinilalquilo (C₁-C₈)amino; alquilo (C₁-C₈)piperazinil alquilo(C₁-C₈)aminoalquilo(C₁-C₈); alquilo(C₁-C₈)piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo(C₁-C₈)oxi; aminosulfonilpiperazinilo; amino sulfonil piperazinilalquilo (C₁-C₈); di(alquilo(C₁-C₈)aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilo(C₁-C₈)aminosulfonilpiperazinilalquilo (C₁-C₈); hidroxialquilo(C₁-C₈)piperazinilo; hidroxialquilo(C₁-C₈) piperazinilalquilo (C₁-C₈) ; alquilo (C₁-C₈)oxipiperidinilo; alquilo (C₁-C₈)oxipiperidinilalquilo (C₁-C₈); piperidinilaminoalquilo(C₁-C₈) amino; piperidinil aminoalquilo (C₁-C₈) aminoalquilo(C₁-C₈); (alquilo(C₁-C₈)piperidinil)(hidroxialquilo (C₁-C₈))aminoalquilo(C₁-C₈); alquilo(C₁-C₈)piperidinil)(hidroxialquilo (C₁-C₈))aminoalquilo(C₁-C₈); hidroxialquilo(C₁-C₈)oxialquilo(C₁-C₈)piperazinilo; hidroxialquilo(C₁-C₈)piperidinilalquilo(C₁-C₈); (hidroxialquilo(C₁-C₈)amino: (hidroxialquilo (C₁-C₈) (alquilo(C₁-C₈)aminoalquilo(C₁-C₈); hidroxialquilo (C₁-C₈)aminoalquilo (C₁-C₈); di(hidroxialquilo(C₁-C₈) aminoalquilo (C₁-C₈); pirrolidinil alquilo(C₁-C₈); pirrolidinilalquilo(C₁-C₈)oxi; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₈) o trihaloalquilo (C₁-C₈); piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo (C₁-C₈)oxi, ariloxi o arilo; pirimidinilo; tetrahidropiridinilpiperazinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinil alquilo(C₁-C₈); quinolinilo; indol; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

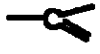
seleccionados entre halo, amino, nitro, alquilo(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₆) oxi, hidroxialquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometiloxi, hidroxialquilo(C₁-C₄) oxi, alquilo(C₁-C₄) sulfonilo, alquilo(C₁-C₄)oxi, alquilo(C₁-C₄)oxicarbonilo, amino alquilo(C₁-C₄)oxi, di(alquilo(C₁-C₄))aminoalquilo(C₁-C₄)oxi, di (alquilo(C₁-C₄)amino, di(alquilo(C₁-C₄)aminocarbonilo, di(alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄) amino alquilo (C₁-C₄) amino alquilo(C₁-C₄), di(alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄)amino, di(alquilo(C₁-C₄)amino(alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo (C₁-C₄), di(alquilo (C₁-C₄)amino alquilo(C₁-C₄) amino, di(alquilo(C₁-C₄)amino alquilo (C₁-C₄) amino alquilo(C₁-C₄), aminosulfonilamino(alquilo(C₁-C₄)amino, aminosulfonil amino (alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo (C₁-C₄), di(alquilo(C₁-C₄)aminosulfonil amino(alquilo (C₁-C₄))amino, di((C₁-C₄))aminosulfonil amino (alquilo(C₁-C₄))aminoalquilo(C₁-C₈), clano, piperidinilalquilo(C₁-C₄)oxi, pirrolidinil alquilo(C₁-C₄)oxi, aminosulfonil piperazinilo, aminosulfonilpiperazinil alquilo(C₁-C₄), di(alquilo(C₁-C₄) aminosulfonil piperazinilo, di(alquilo(C₁-C₄)aminosulfonilpiperazinilalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo(C₁-C₄) piperazinilo, hidroxialquilo(C₁-C₄) piperazinilalquilo(C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄)oxipiperidinilo, alquilo (C₁-C₄) oxipiperidinilalquilo (C₁-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄)oxialquilo(C₁-C₄)piperazinilo, hidroxialquilo(C₁-C₄)alquilo(C₁-C₄)piperazinil alquilo(C₁-C₄), (hidroxialquilo(C₁-C₄))(alquilo(C₁-C₄))amino, (hidroxialquilo(C₁-C₄)) (alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄), di(hidroxialquilo(C₁-C₄))amino, di(hidroxialquilo(C₁-C₄))aminoalquilo(C₁-C₄), furanilo, furanilo sustituido por -CH=CH-CH=CH-, pirrolidinilalquilo(C₁-C₄), pirrolidinilalquilo(C₁-C₄)oxi, morfolinilo, morfolinil alquilo(C₁-C₄)oxi, morfolinilalquilo(C₁-C₄), morfolinilalquilo(C₁-C₄)amino, morfolinilalquilo(C₁-C₄), piperazinilo, alquilo(C₁-C₄)piperazinilo, alquilo(C₁-C₄)piperazinilalquilo(C₁-C₄)oxi, piperazinilalquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄)piperazinilalquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₄) piperazinilalquilo(C₁-C₄)amino, alquilo(C₁-C₄)piperazinil alquilo(C₁-C₄)aminoalquilo(C₁-C₄), tetrahidro pirimidinilpiperazinilo, tetrahidro pirimidinilpiperazinilalquilo(C₁-C₄), piperidinilaminoalquilo(C₁-C₄)amino, piperidinilaminoalquilo(C₁-C₄)amino alquilo(C₁-

C₄), (alquilo(C₁-C₄)piperidinil)(hidroxialquil(C₁-C₄))amino, alquilo(C₁-C₄)piperidinil)(hidroxialquil(C₁-C₄))aminoalquil(C₁-C₄)amino alquil(C₁-C₄), piridinilalquil(C₁-C₄)oxi, hidroxialquil(C₁-C₄)amino, hidroxi alquil(C₁-C₄)aminoalquil(C₁-C₄), di(alquilo(C₁-C₄))aminoalquilo(C₁-C₄)amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonil piperazinilalquil(C₁-C₄)oxi, o tiofenil alquil(C₁-C₄)amino;

cada uno de los R⁵ y R⁶ puede ser colocado en el nitrógeno como reemplazo del hidrógeno;

arilo en lo que precede es fenilo, fenilo sustituido con uno o mas sustituyentes cada uno de ellos independientemente entre si seleccionado entre halo, alquilo(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)oxi, trifluormetilo, ciano o hidroxicarbonilo.

2.- Un compuesto, forma N-óxido, sal, o forma isómera de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque n vale 1 ó 2; t vale 0, 1, 2 ó 4; cada uno

de los Q es ; R¹ es -C(O)NH(OH); R² es hidrógeno o nitro; -L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodillo (C₁-C₆); R⁴ es

hidrógeno;  es un radical seleccionado de entre el grupo consistente en: (a-1), (a-2), (a-3), (a-5), (a-6), (a-11), (a-18), (a-20), (a-21), (a-32), (a-33), (a-47) ó (a-51); cada uno de los s vale independientemente entre si, 0, 1, 2 ó 4; cada uno de los R⁵ y R⁶ es independientemente entre si seleccionado entre hidrógeno, halo; trihaloalquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido con arilo y cicloalquilo C₃-C₁₀; alquilo(C₁-C₆) carbonilo; benzofuranilo; naftalenilsulfonilo; piridinilo sustituido por ariloxi; fenilo; o fenilo sustituido por un sustituyente independientemente seleccionado entre hidroxialquilo(C₁-C₄) ó morfolinilo alquilo(C₁-C₄).

3.- Un compuesto, forma N-óxido, sal, o forma isómera de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque t vale 1, 2, 3 ó 4; R¹ es -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)-alcanodillo(C₁-C₆)SR⁹; -NR¹⁰C(O)N(OH)R⁹, -NR¹⁰C(O)alcanodillo(C₁-C₆)SR⁹, -NR¹⁰C(O)C=N(OH)R⁹ u otro grupo Zn-quelante, siendo R⁷ y R⁸

Independientemente entre sí, seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo(C₁-C₆) o aminoalquilo(C₁-C₆);

R² es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitro, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)oxi, trifluorometilo ó di(alquilo(C₁-C₆))amino;

-L- es un enlace directo o un radical bivalente seleccionado entre alcanodililo(C₁-C₆), alcanodililoxi(C₁-C₆) ó carbonilo;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)oxi, arilalquilo(C₁-C₆), aminocarbonilo, aminoalquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-

C₆)aminoalquilo (C₁-C₆) ó di(alquilo(C₁-C₆))amino alquilo(C₁-C₆);  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) y (a-51);

cada uno de los s vale independientemente entre sí 0, 1, 2, 3 ó 4;

R⁵ representa hidrógeno, halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo(C₁-C₆); trihaloalquilo(C₁-C₆)oxi; alquilo (C₁-C₆); alquilo(C₁-C₆)oxi; alquilo(C₁-C₆) carbonilo; alquilo (C₁-C₆)oxicarbonilo; alquilo(C₁-C₆) sulfonilo; hidroxialquilo (C₁-C₆); ariloxi; di(alquilo(C₁-C₆))amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido por hidroxialquilo(C₁-C₆); benzofuranilo; imidazolilo, oxazolilo; oxazolilo sustituido por arilo y alquilo(C₁-C₆); alquilo(C₁-C₆) triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquilo(C₁-C₆)morfolinilo; piperazinilo; alquilo(C₁-C₆) piperazinilo; hidroxialquilo (C₁-C₆) piperazinilo; alquilo(C₁-C₆) oxipiperidinilo; pirazolilo; pirazolilo sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) o trihaloalquilo(C₁-C₆); piridinilo; piridinilo sustituido por alquilo(C₁-C₆)oxi, ariloxi o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo, o fenilo sustituido por uno o mas sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) oxi o trifluorometilo;

R^6 es hidrógeno, halo; hidroxí; amino; nitro; trihaloalquilo(C_1-C_6); trihalo alquilo(C_1-C_6)oxi; alquilo(C_1-C_6); alquilo(C_1-C_6)oxi; alquilo(C_1-C_6)carbonilo; alquilo(C_1-C_6)oxicarbonilo; alquilo(C_1-C_6)sulfonilo; hidroxialquilo(C_1-C_6); ariloxi; di (alquilo(C_1-C_6)) amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido por uno o mas sustituyentes independientemente entre si seleccionados entre halo, alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)oxi o trifluorometilo.

4.- Un compuesto, forma *N*-óxido, sal, o forma isómera de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, caracterizados porque n vale 1; cada uno de los Q es:



cada uno de los X es nitrógeno, cada uno de los Y es nitrógeno, R^1 es $-C(O)NH(OH)$; R^2 es hidrógeno; $-L-$ es un enlace directo; cada uno de los R^3 representa independientemente un átomo de hidrógeno; R^4 es hidrógeno;



es un radical seleccionado entre (a- 6), (a - 11), (a-20), (a-47) ó (a-51); cada uno de los s vale independientemente 0, 1 ó 4; y cada de los R^3 y R^6 son independientemente entre si seleccionados entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6)oxi, naftalenilsulfonilo; o arilo sustituido por hidroxialquilo(C_1-C_4) ó morfolinilalquilo(C_1-C_4).

5.- Un compuesto, forma *N*-óxido, sal, o forma isómera de acuerdo con la reivindicación 1, 2 y 4, caracterizados porque el compuesto es seleccionado entre los Compuestos No. 3, No. 4, No. 8, No. 5, No. 7, No. 6 y No 9:

0,91 $C_2HF_3O_2$; Co. No. 3	0,86 $C_2HF_3O_2$; Co. No. 4

C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 8	0,83 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 5
0,79 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 7	0,83 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 6
0,47 H ₂ O.1,99 C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No. 9	

6.- Una composición farmacéutica, *caracterizada porque* comprende vehículos farmacéuticamente aceptables y a título de Ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, forma *N*-óxido, sal, o forma isómera de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5.

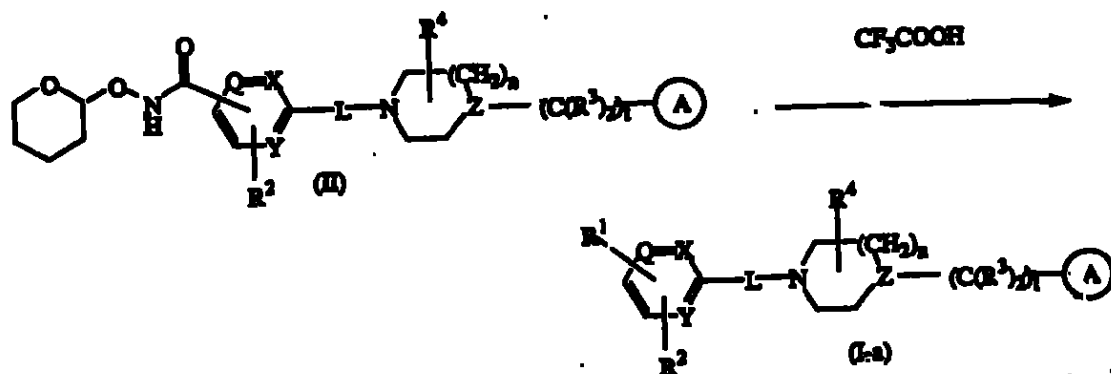
7.- Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, *caracterizado porque* los vehículos farmacéuticamente aceptables y un compuesto, forma *N*-óxido, sal, o forma isómera de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 son íntimamente mezclados.

8.- Uso de un compuesto, forma *N*-óxido, sal, o forma isómera de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, *caracterizado porque* es como medicamento.

9.- Uso de un compuesto, forma *N*-óxido, sal, o forma isómera de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, *caracterizado porque* es para la

manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

10.- Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, *caracterizado porque* se hace reaccionar un compuesto intermediario de la Fórmula (III) con un ácido adecuado tal como por ejemplo ácido trifluoracético, con lo cual se obtiene un ácido hídrexámico de la Fórmula (I-a), en la cual R¹ es -C(O)NH(OH):



11.- Un método para detectar o identificar una HDAC en una muestra biológica, *caracterizado porque* comprende detectar o medir la formación de un complejo entre un compuesto etiquetado tal como se define en la reivindicación (1) y una HDAC.

12.- Una combinación de un agente anti-cáncer y un inhibidor de la HDAC, *caracterizada porque* comprende un agente anti-cáncer y un inhibidor de la HDAC de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5

PRD 2024-PCT

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 11:39:53 PM

VIII-2-1	Declaración: Derecho de solicitar y que se otorgue una patente Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para solicitar y que se otorgue una patente (Reglas 4.17(II) y 51bis.1(a)(II)), en un caso en que la declaración no sea apropiada de conformidad con la Regla 4.17(IV): Nombre:	en relación con esta solicitud internacional No. PCT/EP03/02514 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho a solicitar y a que se le otorgue una patente en virtud de los siguientes:
VIII-2-1 (IV)		un traspaso de ANGIBAUD, Patrick, René a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., del 18 de Febrero de 2003 (18.02.2003) ✓
VIII-2-1 (IV)		un traspaso de PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., del 18 de Febrero de 2003 (18.02.2003) ✓
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna ✓
VIII-2-1 (IV)		un traspaso de ROUX, Bruno a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., del 18 de Febrero de 2003 (18.02.2003) ✓
VIII-2-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, TEN HOLTE, Peter ✓
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)		un traspaso de DYATKIN, Alexey, Borisovich a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., del 28 de Febrero de 2003 (28.02.2003) ✓
VIII-2-1 (ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 11:39:53 PM

VIII-3-1	Declaración: Derecho para reivindicar la prioridad Declaración en cuanto al derecho del solicitante, en cuanto a la fecha de registro internacional, para reivindicar la prioridad de una solicitud anterior como se especifica abajo, en donde el solicitante no es quien registro la solicitud anterior o en donde el nombre del solicitante ha cambiado desde la fecha de registro de la anterior solicitud. (Reglas 4.17(II) y 51bis.1(a)(III)): Nombre:	en relación con esta solicitud Internacional No. PCT/EP03/02514 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. 60/363,799 en virtud de los siguientes:
VIII-3-1 (IV)		un traspaso de ANGIBAUD, Patrick, René a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., del 18 de Febrero de 2003 (18.02.2003)
VIII-3-1 (IV)		un traspaso de PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., del 18 de Febrero de 2003 (18.02.2003)
VIII-3-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-3-1 (IV)		un traspaso de ROUX, Bruno a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., del 18 de Febrero de 2003 (18.02.2003)
VIII-3-1 (II)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V tiene derecho como empleador del inventor, TEN HOLTE, Peter
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)		un traspaso de DYATKIN, Alexey, Borisovich a JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., del 28 de Febrero de 2003 (28.02.2003)
VIII-3-1 (ix)	Esta declaración se hace con el fin de:	todas las designaciones

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

		Por medio del presente reconozco el deber de revelar información que se sea material de patentabilidad, según lo definido por el 37 C.F.R. § 1.56, incluyendo las solicitudes de continuación en parte, información de material que se tome disponible entre la fecha de presentación de la solicitud previa y la fecha de presentación internacional PCT de la solicitud de continuación en parte. Por medio del presente afirmo que todas las declaraciones hechas aquí, según mi leal saber son auténticas y que todas las declaraciones hechas sobre información son auténticas; y además que estas informaciones se hicieron conociendo de antemano que declaraciones falsas mal intencionadas y similares son penalizadas por multa o prisión, o ambas bajo la Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos y que dicha declaración falsa mal intencionada puede perjudicar la validez de la solicitud o cualquier patente emitida de allí.
VIII-4-1 -1-1	Nombre	ANGIBAUD, Patrick, René
VIII-4-1- 1-2	Residencia (ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	Fontaine-Bellenger, Francia
VIII-4-1 -1-3	Dirección de Correo	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Francia
VIII-4-1 -1-4	Ciudadanía	FR
VIII-4-1- 1-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -1-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Norma 28ter después de presentar la solicitud internacional)	(ilegible) /2003

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 11:39:53 PM

VIII-4-1 -2-1 VIII-4-1- -2-2	Nombre Residencia (ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance Louviers, Francia
VIII-4-1 -2-3	Dirección de Correo	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Francia
VIII-4-1 -2-4 VIII-4-1 -2-5	Ciudadanía Firma del inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	FR (fdo)
VIII-4-1 -2-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional)	(ilegible) /2003
VIII-4-1 -3-1 VIII-4-1 -3-2	Nombre Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna Nijlen, Bélgica
VIII-4-1 -3-3	Dirección de Correo	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica
VIII-4-1 -3-4	Ciudadanía	BE
VIII-4-1 -3-5	Firma del inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	
VIII-4-1 -3-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional)	

VIII-4-1 -2-1 VIII-4-1- 2-2	Nombre Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance Louviers, Francia
VIII-4-1 -2-3	Dirección de Correo	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9
VIII-4-1 -2-4 VIII-4-1 -2-5	Ciudadanía Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	Francia FR
VIII-4-1 -2-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional	
VIII-4-1 -3-1 VIII-4-1 -3-2	Nombre Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna Nijlen, Bélgica
VIII-4-1 -3-3	Dirección de Correo	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica
VIII-4-1 -3-4	Ciudadanía	BE
VIII-4-1 -3-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -3-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional	Marzo 28, 2003

VIII-4-1 -4-1 VIII-4-1 -4-2	Nombre Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	ROUX, Bruno Saint Leger du Bourg-Denis, Francia
VIII-4-1 -4-3	Dirección de Correo	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Francia
VIII-4-1 -4-4	Ciudadanía	FR
VIII-4-1 -4-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -4-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional)	Marzo 28, 2003
VIII-4-1 -5-1 VIII-4-1- 5-2	Nombre Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	TEN HOLTE, Peter Antwerpen, Bélgica
VIII-4-1 -5-3	Dirección de Correo	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica
VIII-4-1 -5-4	Ciudadanía	NL
VIII-4-1 -5-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	
VIII-4-1 -5-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional)	

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 11:39:53 PM

VIII-4-1 -4-1 VIII-4-1- 4-2	Nombre Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	ROUX, Bruno Saint Leger du Bourg-Denis, Francia
VIII-4-1 -4-3	Dirección de Correo	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 Francia
VIII-4-1 -4-4	Ciudadanía	FR
VIII-4-1 -4-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	
VIII-4-1 -4-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional	
VIII-4-1 -5-1 VIII-4-1 -5-2	Nombre Residencia (ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	TEN HOLTE, Peter Antwerpen, Bélgica
VIII-4-1 -5-3	Dirección de Correo	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica
VIII-4-1 -5-4	Ciudadanía	NL
VIII-4-1 -5-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -5-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional	Marzo 28, 2003

VIII-4-1 -8-1 VIII-4-1 -8-2	Nombre Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine Gierle, Bélgica
VIII-4-1 -8-3	Dirección de Correo	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica
VIII-4-1 -8-4	Ciudadanía	BE
VIII-4-1 -8-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -8-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional)	Marzo 28, 2003
VIII-4-1 -7-1 VIII-4-1 -7-2	Nombre Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	MEERPOEL, Lieven Beerse, Bélgica
VIII-4-1 -7-3	Dirección de Correo	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica
VIII-4-1 -7-4	Ciudadanía	BE
VIII-4-1 -7-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -7-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 28ter después de presentar la solicitud internacional)	Abril 17, 2003

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 11:39:53 PM

VIII-4-1 -8-1	Nombre	DYATKIN, Alexey, Borisovich
VIII-4-1 -8-2	Residencia (Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)	Maple Glen, Pensilvania
VIII-4-1 -8-3	Dirección de Correo	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C. Welsh and McKean Roads Spring House PA 19477 U.S.A.
VIII-4-1 -8-4	Ciudadanía	RU
VIII-4-1 -8-5	Firma del Inventor (Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 25ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente).	(fdo)
VIII-4-1 -8-6	Fecha (o la firma que no esté contenida en la solicitud o en la declaración que está siendo corregida o agregada bajo la Regla 26ter después de presentar la solicitud internacional	03/31/03

130

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 11:32:53 AM

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 81bis.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/EP03/02514 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (v)		an assignment from ANGISAUD, Patrick, René to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-2-1 (v)		an assignment from PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-2-1 (v)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-2-1 (v)		an assignment from ROUX, Bruno to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-2-1 (v)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, TEN HOLTE, Peter
VIII-2-1 (v)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine
VIII-2-1 (v)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, NEERPOEL, Lieven
VIII-2-1 (v)		an assignment from DYATRIN, Alexey, Borisovich to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., dated 26 February 2003 (26.02.2003)
VIII-2-1 (c)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 11:39:53 AM

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)(ii)): Name:	in relation to the international application No. PCT/EP03/02514 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled to claim priority of earlier application No. 60/363,799 by virtue of the following:
VIII-3-1 (iv)		an assignment from ANGIBAUD, Patrick, René to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. , dated 18 February 2003 (18.02.2003)
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 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-3-1 (iv)		an assignment from ROUX, Bruno to JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. , dated 18 February 2003 (18.02.2003)
VIII-3-1 (ii)		JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, TEN HOLTE, Peter
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, KENNPOEL, Lieven
VIII-3-1 (iv)		an assignment from DYATKIN, Aleney, 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

132

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purpose of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purpose 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/EP03/02514 (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:	

133

		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:	ANGIBAUD, Patrick, René
VIII-4-1 -1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Fontaine-Bellenger, France
VIII-4-1 -1-3	Mailing address:	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France
VIII-4-1 -1-4	Citizenship:	FR
VIII-4-1 -1-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter 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 28ter after the filing of the international application)	April 28, 2003

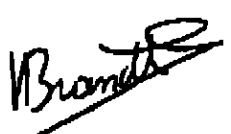
396

134

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 11:39:53 AM

VIII-4-1 -2-1	Name:	PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance
VIII-4-1 -2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Louviers, France
VIII-4-1 -2-3	Mailing address:	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France
VIII-4-1 -2-4	Citizenship:	FR
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 22, 2003
VIII-4-1 -3-1	Name:	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-4-1 -3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Nijlen, Belgium
VIII-4-1 -3-3	Mailing address:	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)	

135

VIII-4-1 -3-1	Name:	PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance
VIII-4-1 -3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Louviers, France
VIII-4-1 -2-3	Mailing address:	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France
VIII-4-1 -2-4	Citizenship:	FR
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)	
VIII-4-1 -3-1	Name:	VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna
VIII-4-1 -3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Nijlen, Belgium
VIII-4-1 -3-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Barse 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)	March 28, 2003

5th

136

8/8

PRD 2024-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 11:30:53 AM

VIII-4-1 -4-1	Name:	ROUX, Bruno
VIII-4-1 -4-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Saint Leger du Bourg-Denis, France
VIII-4-1 -4-3	Mailing address:	Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 France
VIII-4-1 -4-4	Citizenship:	FR
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 23, 2003
VIII-4-1 -5-1	Name:	TEN HOLTE, Peter
VIII-4-1 -5-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Antwerpen, Belgium
VIII-4-1 -5-3	Mailing address:	Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30 2340 Barse Belgium
VIII-4-1 -5-4	Citizenship:	NL
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)	

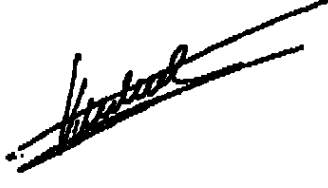
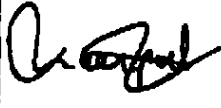
137

Belgium
NL

March 28, 2003

138

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 11:39:33 AM

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)	March, 28, 03
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 17, 2003

139.

8/8

PRD 2024-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 11:39:53 AM

VIII-4-1 -8-1	Name:	DYATKIN, Alexey, Borisovich
VIII-4-1 -8-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Maple Glen, Pennsylvania
VIII-4-1 -8-3	Mailing address:	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C. Welsh and McKean Roads Spring House PA 19477 USA
VIII-4-1 -8-4	Citizenship:	RU
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)	03/31/03

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

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] 32
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 26 e-mail: info@alc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

141
147

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

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

Oficio N° **00047**

ASUNTO:

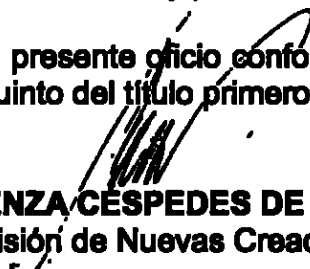
Radicación N°	04-89536
Solicitud internacional	PCT/EP03/02514
Fecha inicio fase nacional	13/10/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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:

- El solicitante debe presentar un nuevo título, que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).
- 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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

202044

1 / SET. 2004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia