



# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-89537

54. TÍTULO

"Derivados de Pipemazirilo, Piperidinilo y Morfolinilo como Nuevas inhibidores de la histona Desacetilasa"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 413/04 // AGIK 31/426  
// AGIK 31/445 // AGIK 31/353

71. SOLICITANTE

Janssen Pharmaceutica

DOMICILIO

Beerse, Bélgica

74. APODERADO

Alicia Horeda Ricarte

22. BOGOTÁ, D. C.,

T.P. 53-215  
código 231  
9 sep 2004

55

## PETITORIO



Radicación : 84089337 00000000  
Fecha (AMD): 2004-09-09 17:22:00

Folios: 110

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

## SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340  
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

## IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALICIA 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: VAN, EMELLEN, Kristof.

Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica.

⑤

## PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02510

Fecha: 11-03-03

Publicación Internacional No. WO 03/076438 A1

Fecha: 18-09-03

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE PIPERAZINILO, PIPERIDINILO Y MORFOLINILO COMO NOVEDOSOS  
INHIBIDORES DE LA HISTONA DESACETILASA"

A61K31/5375.

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 413/04

A61K31/496 // A61K31/445

⑧

## Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

EP

(32) Fecha

13-03-02

23-12-02

(31) Número de Solicitud

60/363,799

PCT/EP02/14833

⑨

Comprobante de Pago No. 04-68.814

Fecha: Septiembre 1 de 2004

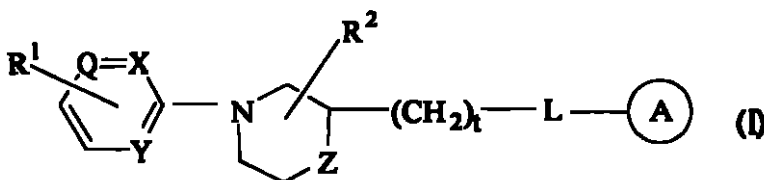
10

# ANEXOS

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

11

## FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA ILGRED A RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 04009337 00000000 Folios: 118  
Fecha (HH): 2004-09-09 17:22:08  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68,814  
FECHA : SEPTIEMBRE 1 DE 2004

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 28721317 | 01/09/2004 | 9,600,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



FORMATO DE DIGITALIZACION  
RELACION DE ANEXOS



Royal  
Technologies S.A.  
Empresario de Tecnología S. de RL

3

| Expediente No                   |                            | 04089537       | No de Folio |
|---------------------------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Item                            |                            | No de unidades | 3           |
| 1                               | CD                         |                |             |
| 2                               | DVD                        |                |             |
| 3                               | REVISTA                    |                |             |
| 4                               | LIBRO                      |                |             |
| 5                               | PERIODICO                  |                |             |
| 6                               | DISQUETES                  |                |             |
| 7                               | SOBRE DE MANILA            | X              |             |
| 8                               | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |             |
| 9                               | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |             |
| 10                              | OTROS:                     |                |             |
| Observaciones:<br>Sobres vacios |                            |                |             |

41

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

|                                                                        |                                                                                                                                                                          |                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br><b>PRD 2014-PCT</b> | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> 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.<br><b>PCT/EP 03/02510</b>                  | Fecha de registro internacional (día/mes/año)<br><b>11/03/2003</b>                                                                                                       | Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año)<br><b>13/03/2002</b> |
| Solicitante<br><b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.</b>                       |                                                                                                                                                                          |                                                                 |

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 3 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 aminoácidos revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

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

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

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

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

**4. Respecto al título,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

**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 03/02510

## A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D413/04 C07D403/04 C07D401/04 A61K31/506 A61P35/00

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

## B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Interno, WPI Dato, Dato CHEM ABS

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

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

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

\* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Mayo 7 de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

22/05/2003

Nombre y dirección de correo de ISA

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

Funcionario autorizado

de Nooy, A

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

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**  
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP 03/02510

| Documento de patente<br>citado en el reporte de<br>búsqueda |         |   | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de<br>patentes |            |    | Fecha de<br>publicación |
|-------------------------------------------------------------|---------|---|----------------------|-----------------------------------------|------------|----|-------------------------|
| 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              |
|                                                             |         |   |                      | 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              |

# PATENT COOPERATION TREATY

Janssen  
PED 2014  
7

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

pm

To:  
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.  
J&J Patent Law Department  
Attn. Vermuyten, Karen  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
BELGIUM

RECEIVED

22 MAY 2003

Patent department

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

|                                                       |                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>PRD 2014-PCT | Date of mailing<br>(day/month/year)<br>22/05/2003                                                              |
| International application No.<br>PCT/EP 03/02510      | FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below<br>International filing date<br>(day/month/year)<br>11/03/2003 |
| Applicant<br>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.               |                                                                                                                |

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland  
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Name and mailing address of the International Searching Authority<br> European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br>Eva Bleijs |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

## INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the letter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

### What documents must/may accompany the amendments?

#### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

9

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

**"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)**

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

**Consequences if a demand for international preliminary examination has already been filed**

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

**Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase**

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                              |                                                                                                                                                         |                                                                |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>PRD 2014-PCT</b> | <b>FOR FURTHER ACTION</b> see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below. |                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/EP 03/ 02510</b>     | International filing date (day/month/year)<br><b>11/03/2003</b>                                                                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>13/03/2002</b> |
| Applicant<br><br><b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.</b>           |                                                                                                                                                         |                                                                |

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 3 sheets.

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

## 1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

## 4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

## 5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

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

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02510

11

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/04 C07D403/04 C07D401/04 A61K31/506 A61P35/00

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

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)<br>31 May 2001 (2001-05-31)<br>the whole document<br>---                                                               | 1,10                  |
| A          | WO 98 55449 A (QUEENSLAND INST MED RES<br>;FAIRLIE DAVID (AU); PARSONS PETER G<br>(AU);) 10 December 1998 (1998-12-10)<br>the whole document<br>----- | 1,10                  |

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

## \* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

7 May 2003

Date of mailing of the international search report

22/05/2003

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

de Nooy, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02510

12

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date |    | Patent family<br>member(s) |  | Publication<br>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          |
|                                           |   |                     | US | 6541661 B1                 |  | 01-04-2003          |
| WO 9855449                                | A | 10-12-1998          | AU | 7751698 A                  |  | 21-12-1998          |
|                                           |   |                     | WO | 9855449 A1                 |  | 10-12-1998          |
|                                           |   |                     | EP | 0988280 A1                 |  | 29-03-2000          |
|                                           |   |                     | JP | 2002513419 T               |  | 08-05-2002          |

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Septiembre 18 de 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/076438 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>1</sup>: C07D 413/04, 403/04, 401/04, A61K 31/506, A61P 35/00

C07D 413/04,

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

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP03/02510

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

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/363,799

Marzo 13 de 2002 (13.03.2002)

US

PCT/EP02/14833

Diciembre 23 de 2002 (23.12.2002)

EP

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

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): VAN, EMELEN, Kristof [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(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, ZM, ZW.

Declaraciones según la Regla 4.17:

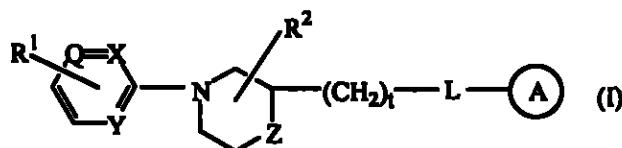
- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para los siguientes estados AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- como el derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones
- como el derecho del solicitante a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17 (iii)) para todas las designaciones
- de la calidad de inventor (Regla 4.17 (iv)) para Estados Unidos de América solamente

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: "DERIVADOS DE PIPERAZINILO, PIPERIDINILO Y MORFOLINILO COMO NOVEDOSOS INHIBIDORES DE LA HISTONA DESACETILASA"



(57) Resumen: Esta invención comprende los novedosos compuestos de la fórmula (I) en la cual t, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L, Q, X, Y, Z y (a) tienen significados definidos, que poseen actividad enzimática de inhibición de histona desacetilasa; su preparación, composiciones que los contienen y su empleo como una medicina.

(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 03/076438 A1

(51) International Patent Classification: C07D 413/04,  
403/04, 401/04, A61K 31/506, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/EP03/02510

(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  
PCT/EP02/14833 23 December 2002 (23.12.2002) EP

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): VAN EMELLEN,  
Kristof [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Boerse (BE).

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

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, 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).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, 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 (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

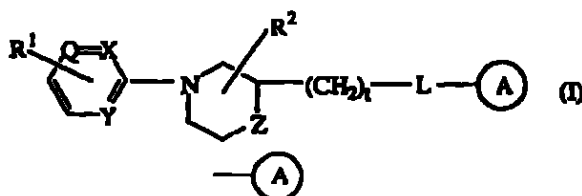
Published:

- with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/076438 A1

(54) Title: PIPERAZINYL-, PIPERIDINYL- AND MORPHOLINYL-DERIVATIVES AS NOVEL INHIBITORS OF HISTONE DEACETYLASE



(57) Abstract: This invention comprises the novel compounds of formula (I) wherein L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L, Q, X, Y, Z and (a) have defined meanings, having histone deacetylase inhibiting enzymatic activity; their preparation, compositions containing them and their use as a medicine.

15

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

|                                                                                                              |                                                                                                                                  |                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br>PRD 2014-PCT                                              | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b> Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416) |                                                   |
| Solicitud Internacional No.<br><br>PCT/EP 03/02510                                                           | Fecha de registro internacional<br>(día/mes/año)<br>11.03.2003                                                                   | Fecha de prioridad<br>(día/mes/año)<br>13.03.2002 |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7<br><br>C07D413/04, C07D413/04 |                                                                                                                                  |                                                   |
| Solicitante<br><br>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al                                                          |                                                                                                                                  |                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.</p> <p>2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula.</p> <p><input type="checkbox"/> 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).</p> <p>Estos anexos constan de un total de            páginas.</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <p>I     <input checked="" type="checkbox"/> Bases del Reporte</p> <p>II    <input type="checkbox"/> Prioridad</p> <p>III   <input type="checkbox"/> No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.</p> <p>IV    <input type="checkbox"/> Falta de unidad de invención</p> <p>V     <input checked="" type="checkbox"/> 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.</p> <p>VI    <input type="checkbox"/> Ciertos documentos citados</p> <p>VII   <input type="checkbox"/> Ciertos defectos en la solicitud internacional</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                                                                                                                             |                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Fecha de presentación de la demanda<br>02.09.2003                                                                                                                                                                           | Fecha de terminación de este reporte<br>01.06.2004                           |
| Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar:<br>European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk-Pays Bas<br>Tel. +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl<br>Fax: +31 70 340-3016 | Funcionario autorizado<br><br>de Nooy, A<br><br>Teléfono No. +31 70 340-2338 |

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

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR  
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/02510

**I. Bases del Reporte**

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas 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, Números**

1-13 como se presentaron originalmente

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

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

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

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

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

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:

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR**  
**INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP 03/02510

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

**1. Afirmación**

|                               |     |                  |      |
|-------------------------------|-----|------------------|------|
| Novedad (N)                   | Sí: | Reivindicaciones | 1-13 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |
| Nivel inventivo (IS)          | Sí: | Reivindicaciones | 1-13 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Sí: | Reivindicaciones | 1-13 |
|                               | No: | Reivindicaciones |      |

**2. Citas y explicaciones**  
**Ver hoja separada**

**Re Item V**

**Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación Industrial; citas y explicaciones soportando tal declaración.**

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: WO0138322

**Novedad**

El documento D1 es visto como que es el arte anterior más cercano a la materia objeto de las reivindicaciones 1-13, y muestra los compuestos de la reivindicación 1 que contienen principalmente anillos aromáticos conectados uno al otro por una unión sulfonilamino o alquilo. La materia objeto de las reivindicaciones 1-13 se diferencia de éstos compuestos conocidos en que contienen un anillo piperidinilo o piperazinilo directamente conectado a un anillo heteroaromático.

La materia objeto de las reivindicaciones 1-13 es por lo tanto nueva (Artículo 33(2) del PCT).

**Nivel Inventivo**

El documento D1, el cuál es considerado que representa el estado del arte más relevante, revela los compuestos de la reivindicación 1 que contienen principalmente anillos aromáticos conectados por una unión sulfonilamino o alquilo, como inhibidores de la histona desacetilasa, de los cuales la materia objeto de las reivindicaciones 1-13 se diferencia en que contienen un anillo piperidinilo o piperazinilo directamente conectado a un anillo heteroaromático, para el mismo uso.

El problema a ser resuelto por la presente invención puede ser visto como la provisión de compuestos adicionales como inhibidores de histona desacetilasa.

La solución a este problema propuesto en las reivindicaciones 1-13 de la presente solicitud es considerada como que involucra un nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT) por las siguientes razones: en D1 no hay incentivo para usar piperidinilo o piperazilo en los compuestos, esto tampoco sería obvio para la persona versada.

# PATENT COOPERATION TREATY

Janssen  
PED2014 si

19

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Vermuyten, Karen  
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.  
J&J Patent Law Department  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
BELGIQUE

RECEIVED

01 JUN 2004

Patent department

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

01.06.2004

Applicant's or agent's file reference  
PRD 2014-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/EP 03/02510

International filing date (day/month/year)  
11.03.2003

Priority date (day/month/year)  
13.03.2002

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

## 4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international  
preliminary examining authority:

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 70 340 - 3018

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

20

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

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                    |                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>PRD 2014-PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)                                        |                                              |
| International application No.<br>PCT/EP 03/02510                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | International filing date (day/month/year)<br>11.03.2003                                                                                                           | Priority date (day/month/year)<br>13.03.2002 |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br>C07D413/04, C07D413/04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                    |                                              |
| Applicant<br>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                    |                                              |
| <p>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.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> 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).</p> <p>These annexes consist of a total of sheets.</p>                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                    |                                              |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the opinion</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |                                                                                                                                                                    |                                              |
| Date of submission of the demand<br><br>02.09.2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Date of completion of this report<br><br>01.06.2004                                                                                                                |                                              |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br>Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl<br>Fax: +31 70 340 - 3018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Authorized Officer<br><br>de Nooy, A<br><br>Telephone No. +31 70 340-2338<br> |                                              |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02510**

**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**

1-56 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-13 as originally filed

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

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

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

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

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

22

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 | 1-13 |
|                               | No: Claims  |      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-13 |
|                               | No: Claims  |      |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-13 |
|                               | No: Claims  |      |

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/02510

**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 1-13, 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 1-13 differs from these known compounds in that they contain a piperidiny1 or a piperaziny1 ring directly connected to a heteroaromatic ring.

The subject-matter of claims 1-13 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 1-13 differs in that they contain a piperidiny1 or a piperaziny1 ring directly connected to a heteroaromatic ring, for the same use.

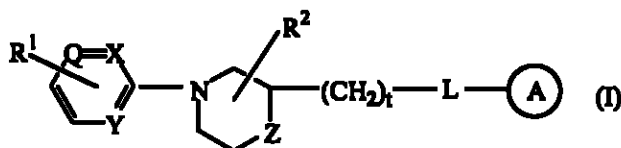
The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further compounds as inhibitors of histone deacetylase.

The solution to this problem proposed in claims 1-13 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 piperidiny1 or piperazyl in the compounds, this is also not obvious for the skilled man.

### Resumen- Objeto y Finalidad de la Invención

#### Derivados de piperazinilo, piperidinilo y morfolinilo como novedosos Inhibidores de histona desacetilasa

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



en la cual t, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L, Q, X, Y, Z y  tienen significados definidos, que poseen actividad enzimática de inhibición de histona desacetilasa; su preparación, composiciones que los contienen y su empleo como una medicina.

## **Derivados de piperazinilo, piperidinilo y morfolinilo como novedosos inhibidores de histona desacetilasa**

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

En todas las células eucarióticas el ADN genómico en cromatina se asocia con histonas para formar nucleosomas. Cada nucleosoma consiste en un octámero de proteína constituido por dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. El ADN se enrolla alrededor de este núcleo protéico, interactuando los aminoácidos básicos de las histonas con los grupos fosfato cargados negativamente del ADN. Las modificaciones post-translaciones más comunes de estas histonas de núcleo es la acetilación reversible de los grupos  $\epsilon$ -amino de residuos de lisina N-terminales conservados, altamente básicos. El estado estable de la acetilación de histona se establece por el equilibrio dinámico entre la(s) acetiltransferasa(s) de histona y desacetiltransferasa(s) de histona, a las que se hará referencia en la presente como "HDAC", que compiten. La acetilación y desacetilación de histona ha sido vinculada desde hace mucho tiempo al control transcripcional. La clonación reciente de los genes que codifican diferentes acetiltransferasas de histona y desacetiltransferasas de histona proporcionan una explicación posible para la relación entre la acetilación de histona y el control transcripcional. La acetilación reversible de histonas puede dar como resultado la remodelación de cromatina y como tal actuar como un mecanismo de control para la transcripción de genes. En general, la hiperacetilación de histonas facilita la expresión de genes, mientras que la desacetilación de histona se correlaciona con la represión transcripcional. Se demostró que las acetiltransferasas de histona

C209327  
EET

actúan como coactivadores transcripcionales, mientras que se encontró que las desacetilasas de histona pertenecen a las rutas de represión transcripcional.

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

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

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

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

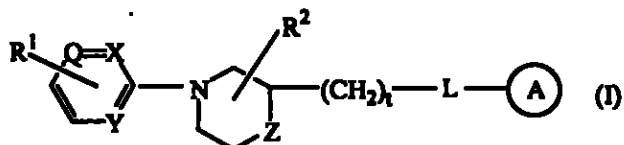
La Solicitud de Patente WO 01/70675 publicada el 27 de septiembre de 2001 da a conocer inhibidores de histona desacetilasa de la fórmula  $Cy^2-Cy^1-X-Y^1-W$  y  $Cy-(S(O)_2-NH-Y^3-W$  y proporciona además composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades y condiciones proliferativas de células.

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

Los compuestos novedosos de la presente invención resuelven los problemas descritos anteriormente. Los compuestos difieren de lo conocido con anterioridad en la estructura.

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

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



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

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

cada Q es nitrógeno o  $\text{—C} \equiv$  ;

cada X es nitrógeno o  $\text{—C} \equiv$  ;

cada Y es nitrógeno o  $\text{—C} \equiv$  ;

cada Z es  $\text{—NH—}$ ,  $\text{—O—}$  o  $\text{—CH}_2\text{—}$ ;

$R^1$  es  $\text{—C(O)NR}^3R^4$ ,  $\text{—NHC(O)R}^7$ ,  $\text{—C(O)—alcanodillo } C_{1-6}SR^7$ ,  $\text{—NR}^8C(O)N(OH)R^7$ ,

$\text{—NR}^8C(O)—alcanodillo } C_{1-6}SR^7$ ,  $\text{—NR}^8C(O)C=N(OH)R^7$  u otro grupo quelante

de cinc

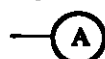
en donde  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , aminoalquilo  $C_{1-6}$  o aminoarilo;

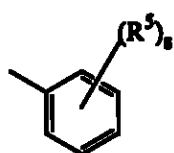
$R^7$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo, arilalquilo  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -pirazinilo, piridinona, pirrolidinona o metilimidazolilo;

$R^8$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

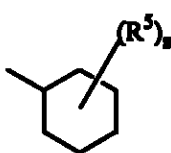
$R^2$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , aril alquilo  $C_{1-6}$ , aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, aminoalquilo  $C_{1-6}$ , aminocarbonilalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxicarbonilalquilo  $C_{1-6}$ , hidroxiaminocarbonilo, alquilo  $C_{1-6}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-6}$ -aminoalquilo  $C_{1-6}$  o di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ;

$-L-$  es un radical bivalente seleccionado de  $-NR^9 C(O)-$ ,  $-NR^9 SO_2-$  o  $-NR^9 CH_2-$ , en donde  $R^9$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-10}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$  o di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ;

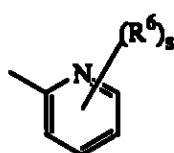
 es un radical seleccionado de



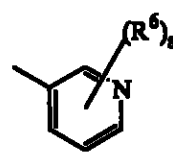
(a-1)



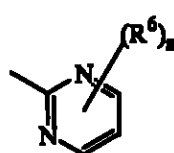
(a-2)



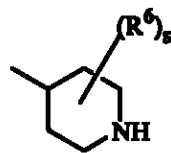
(a-3)



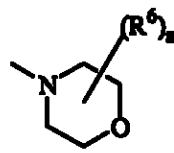
(a-4)



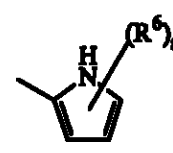
(a-5)



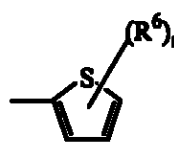
(a-6)



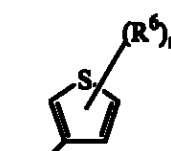
(a-7)



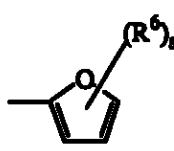
(a-8)



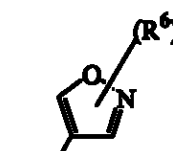
(a-9)



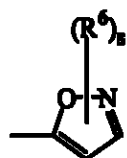
(a-10)



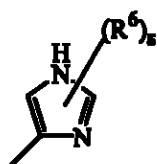
(a-11)



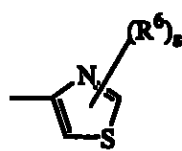
(a-12)



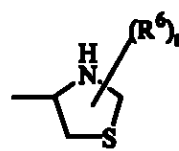
(a-13)



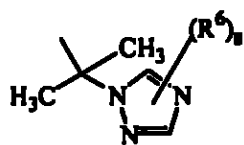
(a-14)



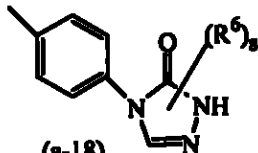
(a-15)



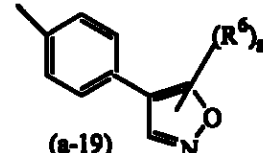
(a-16)



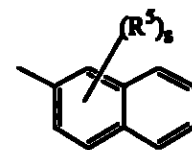
(a-17)



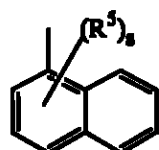
(a-18)



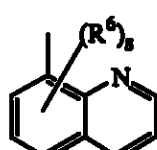
(a-19)



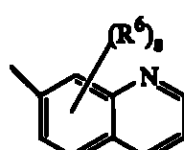
(a-20)



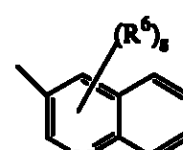
(a-21)



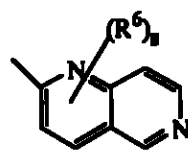
(a-22)



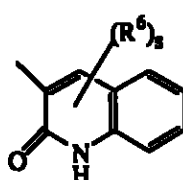
(a-23)



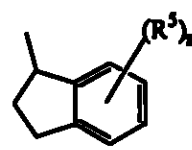
(a-24)



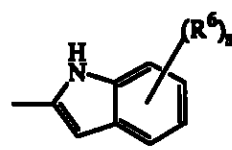
(a-25)



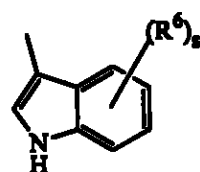
(a-26)



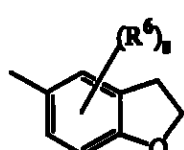
(a-27)



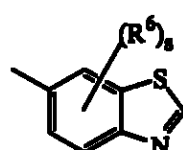
(a-28)



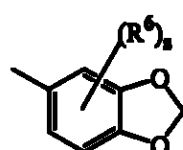
(a-29)



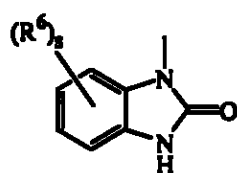
(a-30)



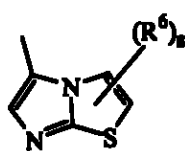
(a-31)



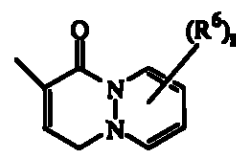
(a-32)



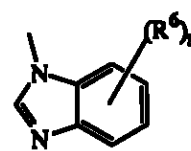
(a-33)



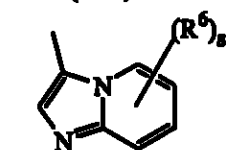
(a-34)



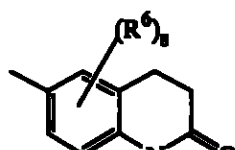
(a-35)



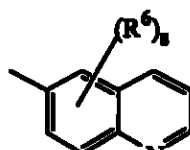
(a-36)



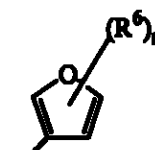
(a-37)



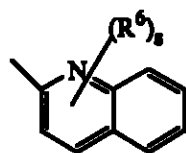
(a-38)



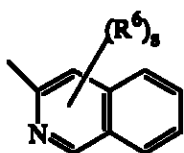
(a-39)



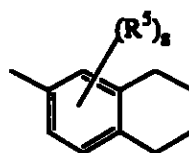
(a-40)



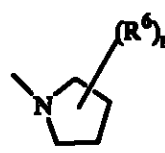
(a-41)



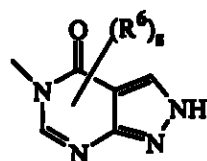
(a-42)



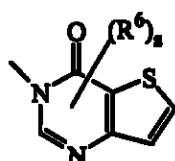
(a-43)



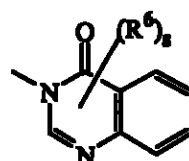
(a-44)



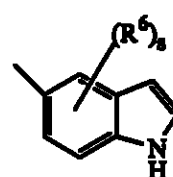
(a-45)



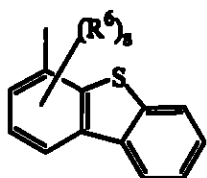
(a-46)



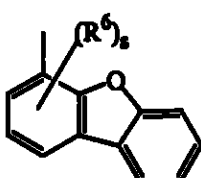
(a-47)



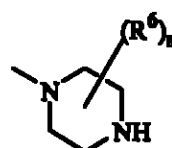
(a-48)



(a-49)



(A-50)



**(a-51)**

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

[illegible]

aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>, di(alquil C<sub>1-6</sub>) aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-piperidinilo, alquiloxi C<sub>1-6</sub>-piperidinilalquilo C<sub>1-6</sub>, morfolinilalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>, o di(hidroxialquil C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; furanilo; furanilo substituido con hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo substituido con arilo y alquilo C<sub>1-6</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; piperidinilalquilo C<sub>1-6</sub>; morfolinilo; alquil C<sub>1-6</sub>-morfolinilo; morfolinilalquilo C<sub>1-6</sub>; morfolinilalquilo C<sub>1-6</sub>; morfolinilalquil C<sub>1-6</sub>-amino; morfolinilalquil C<sub>1-6</sub>-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; piperazinilo; alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; naftalenilsulfonilpiperazinilo; naftalenilsulfonilpiperidinilo; naftalenilsulfonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquil C<sub>1-6</sub>-amino; alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquil C<sub>1-6</sub>-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; di(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo; di(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-piperidinilo; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-piperidinilalquilo C<sub>1-6</sub>; piperidinilaminoalquil C<sub>1-6</sub>-amino; piperidinilaminoalquil C<sub>1-6</sub>-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-6</sub>-piperidinil) (hidroxialquil C<sub>1-6</sub>) aminoalquil C<sub>1-6</sub>-amino; (alquil C<sub>1-6</sub>-piperidinil) (hidroxialquil C<sub>1-6</sub>) aminoalquil C<sub>1-6</sub>-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; (hidroxialquil C<sub>1-6</sub>) (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino; (hidroxialquil C<sub>1-6</sub>) (alquil C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; di(hidroxialquil C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; pirrolidinilalquilo C<sub>1-6</sub>; pirrolidinilalquilo C<sub>1-6</sub>; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo substituido con dos substituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub> o trihalo-alquilo C<sub>1-6</sub>; piridinilo; piridinilo substituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxilo o arilo; pirimidinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; quinolinilo; indol; fenilo; fenilo substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>,

alquilo xilo C<sub>1-8</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo; trifluorometiloxilo, hidroxi alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo; alquilo xi C<sub>1-4</sub>-alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, alquilo xi C<sub>1-4</sub>-carbonilo, aminoalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino-carbonilo, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-amino-alquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, aminosulfonilamino(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, aminosulfonilamino(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilamino(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonil-amino(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, piperidinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo xi C<sub>1-4</sub>-piperidinilo, alquilo xi C<sub>1-4</sub>-piperidinilalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo xi C<sub>1-4</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, hidroxi-alquilo xi C<sub>1-4</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, (hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, (hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, furanilo, furanilo substituído com -CH=CH-CH=CH-, pirrolidinilalquilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilo, morfolinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilalquilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilalquil C<sub>1-4</sub>-amino, morfolinilalquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, piperazinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, tetrahidropirimidinilpiperazinilo, tetrahidropirimidinil-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, piperidinilaminoalquil C<sub>1-4</sub>-amino, piperidinilaminoalquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-4</sub>-piperidinil)(hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-amino, (alquil C<sub>1-4</sub>-piperidinil)(hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, piridinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-amino, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-amino-alquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-amino, aminotiadiazolilo, amino-sulfonilpiperazinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, o tiofenilalquil C<sub>1-4</sub>-amino;

pudiendo cada  $R^5$  y  $R^6$  estar ubicado sobre el nitrógeno en reemplazo del hidrógeno;

arilo en lo precedente es fenilo, o fenilo substituido con uno o más substituyentes cada uno seleccionado independientemente de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquiloxilo  $C_{1-6}$ , trifluorometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

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

Tal como se lo utiliza en las definiciones precedentes y siguientes, halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo  $C_{1-4}$  define radicales hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo  $C_{1-6}$  incluye alquilo  $C_{1-4}$  y los homólogos superiores del mismo que tienen de 5 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, pentilo, 2-metil-butilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares; alcanodillo  $C_{1-6}$  define radicales hidrocarbonados saturados de cadena recta y ramificados bivalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodillo, 1,3-propanodillo, 1,4-butanodillo, 1,5-pentanodillo, 1,6-hexanodillo y los isómeros ramificados de los mismos tales como, 2-metilpentanodillo, 3-metilpentanodillo, 2,2-dimetilbutanodillo, 2,3-dimetilbutanodillo y similares; trihaloalquilo  $C_{1-6}$  define alquilo  $C_{1-6}$  que contiene tres halo substituyentes idénticos o diferentes, por ejemplo, trifluorometilo; alquenodillo  $C_{2-6}$  define radicales hidrocarbonados de cadena recta y ramificados bivalentes que contienen una doble ligadura y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo,

etenodillo, 2-propenodillo, 2-butenodillo, 2-pentenodillo, 3-pentenodillo, 3-metil-2-butenodillo, y similares; aminoarilo define arilo sustituido con amino; y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> define grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen de 3 a 10 carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

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

Sales de adición farmacéuticamente aceptables comprenden sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables. Se pretende que las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como se mencionaron anteriormente comprendan las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas, que los compuestos de la fórmula (I) sean capaces de formar. Los compuestos de la fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento de la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido halogenhídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético; trifluoroacético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y similares.

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

bramina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

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

El término "formas estereoquímicamente isoméricas de compuestos de la fórmula (I)", como se lo utiliza en la presente, define a todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables, que los compuestos de la fórmula (I) pueden poseer. A menos que se indique o mencione lo contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, que dicho compuesto puede poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y / o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla entre sí estén comprendidas dentro de los alcances de la presente invención.

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

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden también existir en sus formas tautoméricas. Se pretende que tales formas si bien no están explícitamente indicadas en la fórmula precedente sean incluidas dentro de los alcances de la presente invención.

En cualquier parte que se emplee de aquí en más, se entiende que el término "compuesto de la fórmula (I)" incluye también las sales de adición farmacéuticamente aceptables y todas las formas isoméricas.

Tal como se lo utiliza en la presente, se pretende que el término "histona desacetilasa" y "HDAC" se refiera a cualquiera de una familia de enzimas que remueven los grupos acetilo de los grupos  $\epsilon$ -amino de residuos de lisina en el N-término de una histona. A menos que esté indicado de otro modo por el contexto, se pretende que el término "histona" haga referencia a cualquier proteína de histona, incluidos H1, H2A, H2B, H3, H4, y H5, de cualquier especie. Las proteínas de HDAC o productos génicos humanos, incluyen, pero sin limitarse a, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9 y HDAC-10. La histona desacetilasa puede también puede derivarse de una fuente protozoaria o fúngica.

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

- a)  $t$  es 0 ó 1;
- b) cada  $Q$  es  $\text{---C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$  ;
- c) cada  $X$  es nitrógeno;
- d)  $R_1$  es  $\text{---C(O)NH(OH)}$ ;
- e)  $R^2$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$  o arilalquilo  $C_{1-6}$ ;
- f)  $\text{---L---}$  es un radical bivalente seleccionado de  $\text{---NHC(O)---}$  o  $\text{---NHSO}_2\text{---}$  ;
- g)  $\text{---} \bigcirc \text{A} \text{---}$  es un radical seleccionado de (a-1) o (a-20);
- h) cada  $s$  es independientemente 0 ó 1;
- i) cada  $R^5$  es independientemente seleccionado de hidrógeno o fenilo.

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

- a)  $t$  es 1;
- b) cada  $Q$  es  $\text{---C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$  ;
- c) cada  $X$  es nitrógeno;
- d) cada  $Y$  es nitrógeno;
- e) cada  $Z$  es  $\text{---O---}$  o  $\text{---CH}_2\text{---}$ ;

- f)  $R_1$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{OH})$ ;
- g)  $R^2$  es hidrógeno;
- h)  $-\text{L}-$  es un radical bivalente seleccionado de  $-\text{NHC}(\text{O})-$  o  $-\text{NHSO}_2-$ ;
- i)  $-\text{A}$  es un radical seleccionado de (a-1) o (a-20);
- j) cada  $s$  es independientemente 0 ó 1;
- k) cada  $R^5$  es independientemente seleccionado de hidrógeno o fenilo.

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

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

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

- a)  $t$  es 0;
- b)  $R_1$  es  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{C}(\text{O})$ -alcanodillo  $\text{C}_{1-6}\text{SR}^7$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})$ -alcanodillo  $\text{C}_{1-6}\text{SR}^7$ ,  $\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{N}(\text{OH})\text{R}^7$  u otro grupo quelante de Zn, en donde  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$  o aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;
- c)  $R^2$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquioxilo  $\text{C}_{1-6}$ , arilalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , aminocarbonilo, aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquil  $\text{C}_{1-6}$ -aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , o di(alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;
- d)  $-\text{L}-$  es un radical bivalente seleccionado de  $-\text{NHC}(\text{O})-$  o  $-\text{NHSO}_2-$ ;
- e)  $-\text{A}$  es un radical seleccionado de (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48) o (a-51);
- f) cada  $s$  es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

- g)  $R^5$  es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; trihaloalquioxilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ; alquioxilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo; hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; arloxilo; di(alquil  $C_{1-6}$ )-amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquil  $C_{1-6}$ -morfolinilo; piperazinilo; alquil  $C_{1-6}$ -piperazinilo; hidroxialquil  $C_{1-6}$ -piperazinilo; alquiloxi  $C_{1-6}$ -piperidinilo; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo  $C_{1-6}$  o trihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; piridinilo; piridinilo sustituido con alquioxilo  $C_{1-6}$ , arloxilo o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquioxilo  $C_{1-6}$ , o trifluorometilo;
- h)  $R^6$  es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; trihaloalquioxilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ; alquioxilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo; hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; arloxilo; di(alquil  $C_{1-6}$ )-amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alquioxilo  $C_{1-6}$ , o trifluorometilo.

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

- a)  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , aminoalquilo  $C_{1-6}$  o aminoarilo;
- b)  $\text{---} \bigcirc \text{A}$  es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28), (a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-43) o (a-44);
- c) cada  $R^5$  y  $R^6$  son seleccionados independientemente de hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; trihaloalquioxilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ;

alquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>-alquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-sulfonilo; cianoalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo xilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>-amino; aminoalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo; di(hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>)-amino; (arilalquilo C<sub>1-6</sub>)-amino; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>-amino; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; arilo xilo; arilalquenodillo C<sub>2-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-amino; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; ciano; tiofenilo; tiofenilo substituido con di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub> o di(hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; furanilo; imidazolilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; piperidinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; morfolinilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-morfolinilo; morfolinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; morfolinilalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>-piperidinilo; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>-piperidinilalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo xilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxialquilo xilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; (hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>) (alquilo C<sub>1-6</sub>)-amino; (hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>) (alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; pirrolidinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo substituido con dos substituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub> o trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; piridinilo; piridinilo substituido con alquilo xilo C<sub>1-6</sub> o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; fenilo substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo xilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometiloxilo, hidroxialquilo xilo C<sub>1-4</sub>, alquilo xilo C<sub>1-4</sub>-alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, piperidinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>,



di(hidroxiálquil C<sub>1-6</sub>)-aminoálquilo C<sub>1-6</sub>; furanilo; imidazolilo; álquil C<sub>1-6</sub>-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; piperidinilálquilo C<sub>1-6</sub>; morfolinilo; álquil C<sub>1-6</sub>-morfolinilo; morfolinilálquilo C<sub>1-6</sub>; morfolinilálquilo C<sub>1-6</sub>; álquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; álquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilálquilo C<sub>1-6</sub>; álquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilálquilo C<sub>1-6</sub>; álquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilálquilo C<sub>1-6</sub>; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilálquilo C<sub>1-6</sub>; di(álquil C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo; di(álquil C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilálquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxiálquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxiálquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilálquilo C<sub>1-6</sub>; álquilo C<sub>1-6</sub>-piperidinilo; álquilo C<sub>1-6</sub>-piperidinilálquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxiálquilo C<sub>1-6</sub>-álquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxiálquilo C<sub>1-6</sub>-álquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilálquilo C<sub>1-6</sub>; (hidroxi-álquil C<sub>1-6</sub>) (álquil C<sub>1-6</sub>)-amino; (hidroxiálquil C<sub>1-6</sub>) (álquil C<sub>1-6</sub>)-aminoálquilo C<sub>1-6</sub>; pirrolidinilálquilo C<sub>1-6</sub>; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo substituido con dos substituyentes seleccionados de álquilo C<sub>1-6</sub> o trihaloálquilo C<sub>1-6</sub>; piridinilo; piridinilo substituido con álquilo C<sub>1-6</sub> o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; fenilo substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, álquilo C<sub>1-6</sub>, álquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxiálquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, tfluorometiloxilo, hidroxiálquilo C<sub>1-4</sub>, álquilo C<sub>1-4</sub>-álquilo C<sub>1-4</sub>, aminoálquilo C<sub>1-4</sub>, di(álquil C<sub>1-4</sub>)-aminoálquilo C<sub>1-4</sub>, di(álquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(álquil C<sub>1-4</sub>)-aminoálquilo C<sub>1-4</sub>, di(álquil C<sub>1-4</sub>)-aminoálquil C<sub>1-4</sub>-(álquil C<sub>1-4</sub>)-aminoálquilo C<sub>1-4</sub>, piperidinilálquilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinilálquilo C<sub>1-4</sub>, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilálquilo C<sub>1-4</sub>, di(álquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo, di(álquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilálquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiálquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, hidroxiálquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilálquilo C<sub>1-4</sub>, álquilo C<sub>1-4</sub>-piperidinilo, álquilo C<sub>1-4</sub>-piperidinilálquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiálquilo C<sub>1-4</sub>-álquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, hidroxiálquilo C<sub>1-4</sub>-álquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilálquilo C<sub>1-4</sub>, (hidroxi-álquil C<sub>1-4</sub>) (álquil C<sub>1-4</sub>)-amino, (hidroxiálquil C<sub>1-4</sub>) (álquil C<sub>1-4</sub>)-aminoálquilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinilálquilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilálquilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilálquilo C<sub>1-4</sub>, álquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, álquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilálquilo C<sub>1-4</sub>, álquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilálquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxiálquil C<sub>1-4</sub>-amino, di(hidroxiálquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(álquil C<sub>1-4</sub>)-aminoálquil C<sub>1-4</sub>-amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonil-piperazinilálquilo C<sub>1-4</sub>, o tiofenilálquil C<sub>1-4</sub>-amino.

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

$R_1$  es  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-C(O)$ -alcanodillo  $C_{1-8}-SR^7$ ,  $NR^8C(O)N(OH)R^7$ ,  $NR^8C(O)$ -alcanodillo  $C_{1-8}-SR^7$ ,  $NR^8C(O)C=N(OH)R^7$  u otro grupo quelante de Zn, en donde  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-8}$  o aminoalquilo  $C_{1-8}$ ;  $R^2$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo  $C_{1-8}$ , alquilo  $C_{1-8}$ , alquioxilo  $C_{1-8}$ , arilalquilo  $C_{1-8}$ , aminocarbonilo, aminoalquilo  $C_{1-8}$ , alquil  $C_{1-8}$ -aminoalquilo  $C_{1-8}$  o di(alquil  $C_{1-8}$ )-aminoalquilo  $C_{1-8}$ ;

$-L-$  es un radical bivalente seleccionado de  $-NHC(O)-$  o  $-NHSO_2-$ ;

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

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

$R^5$  es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo  $C_{1-8}$ ; trihaloalquioxilo  $C_{1-8}$ ; alquilo  $C_{1-8}$ ; alquioxilo  $C_{1-8}$ ; alquil  $C_{1-8}$ -carbonilo; alquilo  $C_{1-8}$ -carbonilo; alquil  $C_{1-8}$ -sulfonilo; hidroxialquilo  $C_{1-8}$ ; ariloxilo; di(alquil  $C_{1-8}$ )-amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo substituido con hidroxialquilo  $C_{1-8}$ ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo substituido con arilo y alquilo  $C_{1-8}$ ; alquil  $C_{1-8}$ -triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquil  $C_{1-8}$ -morfolinilo; piperazinilo; alquil  $C_{1-8}$ -piperazinilo; hidroxialquil  $C_{1-8}$ -piperazinilo; alquilo  $C_{1-8}$ -piperidinilo; pirazolilo; pirazolilo substituido con uno o dos substituyentes seleccionados de alquilo  $C_{1-8}$  o trihaloalquilo  $C_{1-8}$ ; piridinilo; piridinilo substituido con alquioxilo  $C_{1-8}$  o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo substituido con uno o dos substituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo  $C_{1-8}$ , alquioxilo  $C_{1-8}$  o trifluorometilo;

y R<sup>6</sup> es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; trihaloalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; arilo xilo; di(alquil C<sub>1-6</sub>)-amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo substituido con uno o dos substituyentes independiente-mente seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo xilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo.

Otro grupo de compuestos preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en la que t es 0 ó 1; cada Q es  $\text{---c} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ; cada X es nitrógeno; R<sup>1</sup> es  $\text{---C(O)NH(OH)}$ ; R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o arilalquilo C<sub>1-6</sub>;  $\text{---L---}$  es un radical bivalente seleccionado de  $\text{---NHC(O)---}$  o  $\text{---NHSO}_2\text{---}$ ;  $\text{---}\textcircled{\text{A}}\text{---}$  es un radical seleccionado de (a-1) o (a-20); cada s es independientemente 0 ó 1; y cada R<sup>5</sup> es independientemente seleccionado de hidrógeno o fenilo.

Un grupo de compuestos más preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en la que t es 1; cada Q es  $\text{---c} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ; cada X es nitrógeno; cada Y es nitrógeno, cada Z es  $\text{---O---}$  o  $\text{---CH}_2\text{---}$ ; R<sup>1</sup> es  $\text{---C(O)NH(OH)}$ ; R<sup>2</sup> es hidrógeno;  $\text{---L---}$  es un radical bivalente seleccionado de  $\text{---NHC(O)---}$  o  $\text{---NHSO}_2\text{---}$ ;  $\text{---}\textcircled{\text{A}}\text{---}$  es un radical seleccionado de (a-1) o (a-20); cada s es independientemente 0 ó 1; y cada R<sup>5</sup> es independientemente seleccionado de hidrógeno o fenilo.

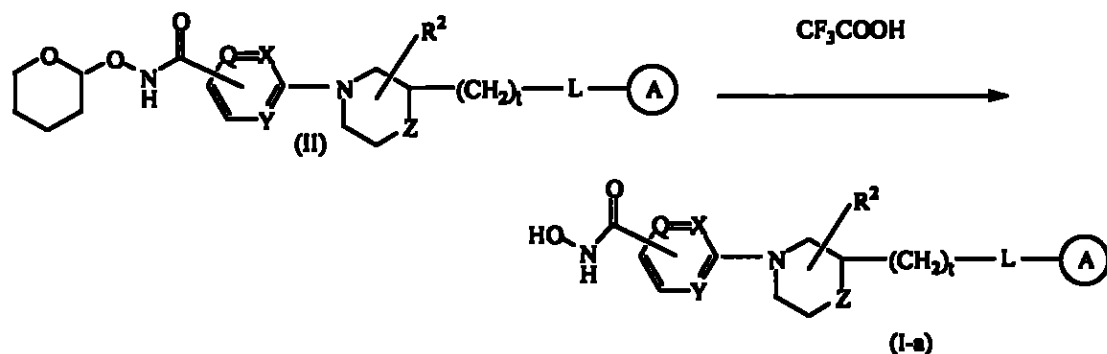
Los compuestos más preferidos son los compuestos № 4, № 10, № 8, № 6, № 1, № 12 y № 14.

|           |            |
|-----------|------------|
|           |            |
| Co. No. 4 | Co. No. 10 |
|           |            |
| Co. No. 8 | Co. No. 6  |

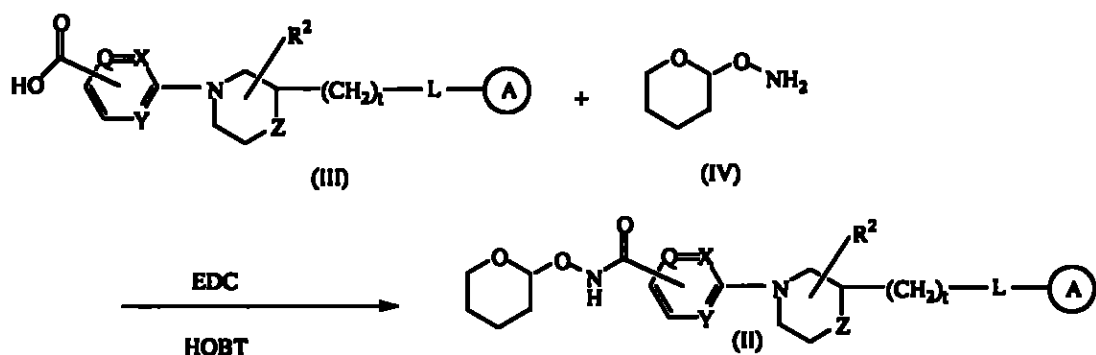
|                |                 |
|----------------|-----------------|
|                |                 |
| (B); Co. No. 1 | (A); Co. No. 12 |
|                |                 |
| Co. No. 14     |                 |

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

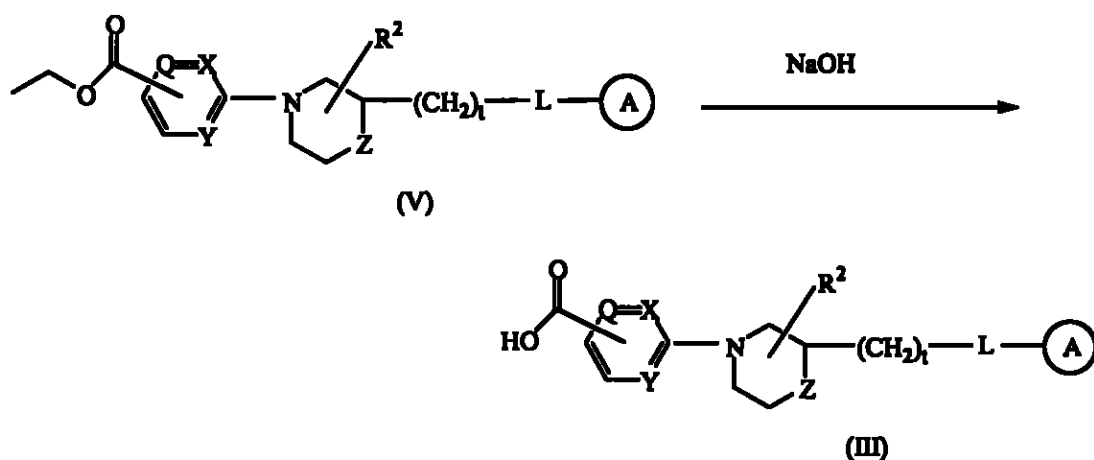
- a) Se pueden preparar ácidos hidroxámicos de la fórmula (I) en la cual  $R^1$  es  $-C(O)NH(OH)$ , compuestos a los que se se refiere como compuestos de la fórmula (I-a), haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (II) con un ácido apropiado, como por ejemplo, ácido trifluoroacético ( $CF_3COOH$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



- b) Se pueden preparar intermediarios de la fórmula (II) haciendo reaccionar un intermediario de la fórmula (III) con un intermediario de la fórmula (IV) en presencia de reactivos adecuados tales como *N'*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monoclóhidrato (EDC) y 1-hidroxí-1*H*-benzotriazol (HOBT). La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente adecuado tal como una mezcla de DCM y THF.



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



Los compuestos de la fórmula (I) pueden también ser preparados convenientemente utilizando técnicas de síntesis en fase sólida. En general, la síntesis en fase sólida implica hacer reaccionar un intermediario en una síntesis con un soporte polimérico. Este intermediario portado por un polímero puede entonces hacerse pasar a través de una serie de etapas de síntesis. Filtrando la resina y lavándola numerosas veces con varios solventes después de cada etapa se eliminan impurezas. En cada etapa la resina puede ser fraccionada para hacerla reaccionar con varios intermediarios en la próxima etapa, haciendo posible de este modo la síntesis de un gran número de compuestos. Después de la última etapa en el procedimiento la resina es tratada con un reactivo o proceso para separar la resina de la muestra. Una explicación más detallada de las

técnicas utilizadas en química de fase sólida se describe en, por ejemplo, "The Combinatorial Index" ("el índice combinatorio") (B. Bunin, Academic Press) y Novabiochem's 1999 Catalogue & Peptide Synthesis Handbook ("catálogo y manual de síntesis de péptidos de Novabiochem 1999") (Novabiochem AG, Suiza), los cuales se incorporan a la presente a título de referencia.

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

Los compuestos de la fórmula (I) tal como se preparan en los procesos descritos anteriormente pueden ser mezclas racémicas de enantiómeros, que puede ser separados uno de otro siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la especialidad. Los compuestos racémicos de la fórmula (I) pueden ser convertidos en las formas de sales diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sal diastereoméricas se separan subsecuentemente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada, siendo los enantiómeros liberados de allí por medio de un álcali. Un modo alternativo de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la fórmula (I) incluye la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras puede también ser derivadas de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los patrones de partida apropiados, con la condición de que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferentemente si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto debería ser sintetizado por medio de métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente patrones de partida enantioméricamente puros.

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

Esta invención ofrece un método para inhibir el crecimiento anormal de células, incluidas células transformadas, mediante la administración de una

cantidad efectiva de un compuesto de la invención. El crecimiento anormal de células se refiere referencia a crecimiento celular independiente de mecanismos de regulación normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye la inhibición de crecimiento de tumores tanto directamente mediante la provocación de la interrupción del crecimiento, la diferenciación terminal y / o la apoptosis de células cancerosas, como indirectamente, mediante la inhibición de neovascularización de tumores.

Esta invención también ofrece un método para inhibir el crecimiento de tumores mediante la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un humano) que requiera de dicho tratamiento. En particular, esta invención proporciona un método para la inhibición de crecimiento de tumores mediante la administración de una cantidad efectiva de los compuestos de la presente invención. Ejemplos de tumores que pueden ser inhibidos, pero sin limitarse a ellos, son cáncer pulmonar (por ejemplo, adenocarcinoma e incluido cáncer pulmonar de células no pequeñas), cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático como tal, por ejemplo carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorectales, tales, como por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata incluida la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de naturaleza linfóide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mieloide aguda (AML)), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplástico (MDS), tumores de origen mesenquimal (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumores benignos de la piel (por ejemplo, queratoacantomas), carcinoma de pecho (por ejemplo, cáncer de seno avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de vejiga y carcinoma epidermal.

El compuesto según la invención puede emplearse para otros propósitos terapéuticos, por ejemplo:

- a) sensibilización de tumores a radioterapia mediante la administración del compuesto de la invención antes, durante o después de la irradiación del tumor para el tratamiento del cáncer;
- b) tratamiento de artropatías y condiciones osteopatológicas tales como artritis reumatoide, osteoartritis, artritis juvenil, gota, poliartritis, artritis psoriática, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico;
- c) inhibición de proliferación de células de musculatura lisa incluidos trastornos proliferativos vasculares, aterosclerosis y restenosis;
- d) tratamiento de condiciones inflamatorias y condiciones dermales tales como colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, enfermedad de injerto versus huésped, conjuntivitis, asma, ARDS, enfermedad de Behcets, rechazo de trasplantes, urticaria, dermatitis alérgica, alopecia areata, escleroderma, exantema, eczema, dermatomiositis, acné, diabetes, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, enfisema, fibrosis quística y bronquitis crónica;
- e) tratamiento de endometriosis, fibroides uterinos, hemorragia uterina disfuncional e hiperplasia endometrial;
- f) tratamiento de vascularización ocular incluida la vasculopatía que afecta los vasos retinales y coroidales;
- g) tratamiento de una disfunción cardíaca;
- h) inhibición de condiciones inmunosupresivas tales como el tratamiento de infecciones de HIV;
- i) tratamiento de disfunción renal;
- j) supresión de trastornos endocrinos;
- k) inhibición de disfunción de gluconeogénesis;
- l) tratamiento de una neuropatología, por ejemplo, mal de Parkinson o una neuropatología que da como resultado un trastorno cognitivo, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o enfermedades neuronales relacionadas con la poli-glutamina;
- m) inhibición de una patología neuromuscular, por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica;

- n) tratamiento de atrofia muscular espinal;
- o) tratamiento de otras condiciones patológicas receptivas a tratamiento mediante potenciación de expresión de un gen;
- p) intensificación de terapia de gen.

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

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

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

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

Debido a sus propiedades farmacológicas útiles, el compuesto sujeto puede ser formulado en varias formas farmacéuticas para propósitos de administración.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad efectiva de un compuesto particular, en forma de sal de adición de base o ácido, como el ingrediente activo es combinada en mezcla íntima con un portador aceptable farmacéuticamente, portador éste que puede adoptar una amplia variedad de formas en función de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma de dosificación unitaria apropiada, preferentemente, para administración por vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualesquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá usualmente agua esterilizada, por lo menos en gran parte, si bien otros ingredientes, para ayudar a la solubilidad pueden ser, por ejemplo, incluidos. Las soluciones inyectables, por ejemplo, pueden prepararse de modo que el portador comprenda solución de cloruro de sodio, solución de glucosa o una mezcla de solución de cloruro de sodio y solución de glucosa. Pueden también ser preparadas suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente intensificador de penetración y / o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos apropiados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos éstos que no causen un efecto deletéreo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y / o pueden ser beneficiosos para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser

administradas de varias maneras, por ejemplo, como un apósito transdermal, como un spot-on o como un ungüento.

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

Aquéllos con experiencia en la materia podrían determinar fácilmente la cantidad efectiva a partir de los resultados de ensayo presentados en la presente más adelante. En general, se contempla que una cantidad terapéuticamente efectiva sería de desde 0,005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal, y en particular de desde 0,005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más sub-dosis a intervalos apropiados a lo largo de todo el día. Dichas sub-dosis pueden ser formuladas como formas de dosificación unitaria, por ejemplo, conteniendo de 0,5 a 500 mg, y en particular de 10 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

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

Para el tratamiento de las condiciones anteriores, los compuestos de la invención pueden ser empleados ventajosamente en combinación con uno o más

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

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino, carboplatino u oxaliplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel o docetaxel;
- inhibidores de topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecin, por ejemplo, irinotecan o topotecan;
- inhibidores de topoisomerasa II tales como derivados de podofilotoxina anti-tumorales, por ejemplo, etoposide o teniposide;
- alcaloides de vinca anti-tumorales, por ejemplo, vinblastine, vincristine o vinorelbine;
- derivados de nucleósidos anti-tumorales, por ejemplo, 5-fluorouracilo, gemcitabine o capecitabine;
- agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno (nitrogen mustard) o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, camustine o lomustine;
- derivados de antraciclina anti-tumorales, por ejemplo, daunorubicin, doxorubicin, idarubicin o mitoxantrone;
- anticuerpos HER2, por ejemplo, trastuzumab;
- antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos, por ejemplo, tamoxifen, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno,
- inhibidores de aromatasa tales como exemestano, anastrozole, letrozole y vorozole;
- agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D y agentes de bloqueo del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo, accutano;
- inhibidores de metil transferasa de ADN, por ejemplo, azacitidina;
- inhibidores de quinasa, por ejemplo, flavoperidol, imatinib mesilato o gefitinib;
- inhibidores de farnesiltransferasa; u
- otros inhibidores de HDAC.

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

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

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

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

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

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

El término "agentes alquilantes" abarca un grupo diverso de compuestos químicos que tienen la característica común de poseer la capacidad de aportar, bajo condiciones fisiológicas, grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales tales como ADN. En el caso de la mayoría de los agentes más importantes tales como gas mostaza de nitrógeno y la nitrosourea, las porciones alquilantes

activas son generadas *in vivo* después de complejas reacciones de degradación, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son aquellas que disturban los mecanismos fundamentales relacionados con la proliferación celular, en particular la síntesis de ADN y la división celular. La capacidad de los agentes alquilantes para interferir con la función e integridad del ADN en tejidos de rápida proliferación proporciona la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- ácidos grasos de cadena corta, por ejemplo, butirato, 4-fenilbutirato o ácido valproico;
- ácidos hidroxámicos, por ejemplo, ácido suberoanilido hidroxámico (SAHA), hidroxamato de bialilo A-161906, aril-N-hidroxicarboxamidas bicíclicas, piroxamida, CG-1521, PDX-101, ácido sulfonamido hidroxámico, LAQ-824,

trichostatin A (TSA), oxamflatin, scriptaid, ácido m-carboxicinámico, ácido bishidroxámico, o análogo de ácido trapoxin-hidroxámico;

- tetrapéptidos cíclicos, por ejemplo, trapoxin, apidicin o depsipéptido;
- benzamidas, por ejemplo, MS-275 o CI-994, o
- depudecin.

Para el tratamiento del cáncer los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser administrados al paciente como se ha descrito con anterioridad, en conjunción con irradiación. La irradiación significa radiación ionizante y en particular radiación gamma, especialmente aquella emitida por aceleradores lineales o por radionúclidos que son de uso común actualmente. La irradiación del tumor por medio de radionúclidos puede ser externa o interna.

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

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

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

La presente invención se refiere también a un método para la inhibición del crecimiento de células tumorales en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto 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, incluidas células transformadas, mediante la administración de una cantidad efectiva de una combinación de acuerdo con la invención.

El otro agente medicinal y el inhibidor de HDAC pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en orden indistinto. En el último caso, los dos compuestos se administrarán dentro de un período y en una cantidad y manera suficiente para asegurar que se logre un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el

método y orden de administración preferidos y las cantidades y regímenes de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerá del otro agente medicinal y del inhibidor de HDAC en particular que se administren, su vía de administración, el tumor particular que se esté tratando y el huésped en particular que se esté tratando. El método y el orden de administración óptima y las cantidades y régimen de dosificación pueden ser determinarse fácilmente por las personas versadas en la técnica utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información expuesta en la presente.

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

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

El compuesto de camptothecin es administrado ventajosamente en una dosificación de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado ( $\text{mg} / \text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 1 a 300  $\text{mg} / \text{m}^2$ , particularmente para irinotecan en una dosificación de aproximadamente 100 a 350  $\text{mg} / \text{m}^2$  y para topotecan de aproximadamente 1 a 2  $\text{mg} / \text{m}^2$  por curso de tratamiento..

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

El alcaloide de vinca antitumoral es administrado ventajosamente en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado ( $\text{mg} / \text{m}^2$ ) de área de superficie corporal, particularmente para vinblastine en una dosificación de alrededor de 3 a

12 mg / m<sup>2</sup>, para vincristine en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg / m<sup>2</sup>, y para vinorelbine en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg / m<sup>2</sup> por curso de tratamiento..

El derivado de nucleósido antitumoral es administrado ventajosamente en una dosificación de 200 a 2500 mg por metro cuadrado (mg / m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 700 a 1500 mg / m<sup>2</sup>, particularmente para 5-FU en una dosificación de 200 a 500 mg / m<sup>2</sup>, para gemcitabine en una dosificación de aproximadamente 800 a 1200 mg / m<sup>2</sup> y para capecitabine de aproximadamente 1000 a 2500 mg / m<sup>2</sup> por curso de tratamiento..

Los agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea son administrados ventajosamente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro cuadrado (mg / m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 120 a 200 mg / m<sup>2</sup>, particularmente para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg / m<sup>2</sup>, para chlorambucil en una dosificación de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg / m<sup>2</sup>, para carmustine en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg / m<sup>2</sup>, y para lomustine en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg / m<sup>2</sup> por curso de tratamiento..

El derivado de antraciclina antitumoral es administrado ventajosamente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg / m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, por ejemplo, de 15 a 60 mg / m<sup>2</sup>, particularmente para doxorubicin en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg / m<sup>2</sup>, para daunorubicin en una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg / m<sup>2</sup>, y para idarubicin en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg / m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.

El trastuzumab es administrado ventajosamente en una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg / m<sup>2</sup>) de área de superficie corporal, en particular de 2 a 4 mg / m<sup>2</sup> por curso de tratamiento.

El agente antiestrógeno es administrado ventajosamente en una dosificación de 1 a 100 mg por día dependiendo del agente y de la condición a ser tratada en particular. El tamoxifen es administrado ventajosamente por vía oral en

una dosificación de 5 a 50 mg, preferentemente de 10 a 20 mg dos veces por día, continuando la terapia durante suficiente tiempo para lograr y mantener un efecto terapéutico. El toremifeno es administrado ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez al día, continuando la terapia durante suficiente tiempo para lograr y mantener un efecto terapéutico. El anastrozole es administrado ventajosamente por vía oral en una dosificación de alrededor de 1 mg una vez al día. El droloxifeno es administrado ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez al día. El raloxifeno es administrado ventajosamente por vía oral en una dosificación de alrededor de 60 mg una vez al día. El exemestano es administrado ventajosamente por vía oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez al día.

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

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

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

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

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

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

### Parte experimental

Los siguientes ejemplos se brindan con fines ilustrativos.

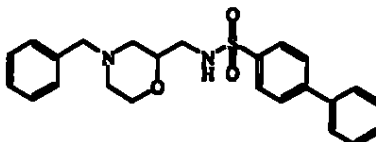
De aquí en adelante "DCM" significa diclorometano, "DMF" significa dimetilformamida, "EtOAc" significa acetato de etilo, iPrOH significa isopropilol, "MeOH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "TEA" significa trietilamina, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "THF" significa tetrahidrofurano, "BSA" significa albúmina de suero bovino, "DMSO" significa dimetil sulfoxido, y "Hepes" significa ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazino-etanosulfónico.

$[\alpha]_D^{20}$  indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de la línea D de sodio a una temperatura de 20° C, A continuación del valor real se mencionan la concentración y el solvente de la solución que se empleó para medir la rotación óptica.

### A. Preparación de los Intermedarios

#### Ejemplo A1

##### a) Preparación de

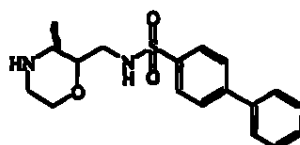


Intermediario 1

Se agregó gota a gota a 0° C una solución de cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo (0,016 mol) en DCM (50 ml) a una solución de 4-(fenilmetil)-2-morfolinometanamina (0,0145 mol) y TEA (0,023 mol) en DCM (50 ml). La mezcla se llevó a temperatura ambiente, luego se agitó toda la noche, se vació en agua

helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (6 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se lavó, rindiendo 3,1 g (62 %) del intermediario 1, punto de fusión  $128^\circ \text{C}$ .

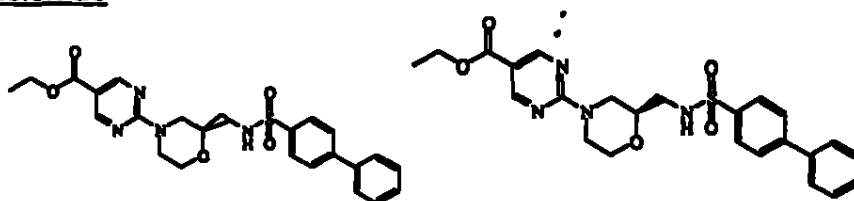
**b) Preparación de**



Intermediario 2

Se hidrogenó una mezcla del intermediario 1 (0,0071 mol) y Pd/C (0,5 g) en MeOH (50 ml) y ácido acético (5 ml) a temperatura ambiente durante 5 días a una presión de 3 bares, luego se filtró a través de celita. La celita se lavó con DCM / MeOH. El filtrado se evaporó. El residuo (3 g) se recogió en éter dietílico. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, rindiendo 2,6 g (100 %) del intermediario 2, punto de fusión  $151^\circ \text{C}$ .

**c) Preparación de**



(A)

(B)

Intermediario 3

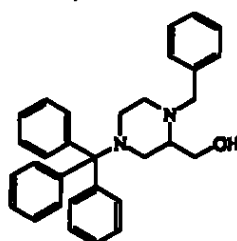
Intermediario 4

Se agregó hidruro de sodio al 60 % (0,014 mol) a una mezcla del intermediario 2 (0,0069 mol) en THF (30 ml) bajo flujo de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $0^\circ \text{C}$  durante 1 hora. Se adicionó gota a gota una solución de éster etílico de ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinocarboxílico (0,009 mol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (3 g) se purificó por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM / MeOH 99 / 5). Las

fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente. El residuo (0,6 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (chiralpak) (eluyente: CH<sub>3</sub>CN 100). Se recogieron dos fracciones, y se evaporó el solvente, obteniéndose 0,255 g (8 %) del intermediario 3 (A),  $[\alpha]_D^{20} = -32,6$  (c = 0,00485 DMF) y 0,25 g (8 %) del intermediario 4 (B),  $[\alpha]_D^{20} = +33,8$  (c = 0,005 DMF).

### Ejemplo A2

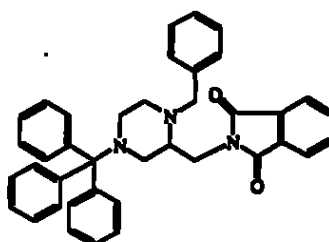
#### a) Preparación de



Intermediario 5.

Se agregó en porciones (1-) tetrahidro-aluminato de litio (0,04 mol) a 5° C a THF (40 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. Se añadió gota a gota una solución de éster etílico de ácido 1-bencil-4-trifenilmetilpiperazinocarboxílico (0,01 mol) en THF (40 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, se vació en EtOAc / agua y se filtró a través de celita. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el solvente, rindiendo 4,05 g del intermediario 5. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción.

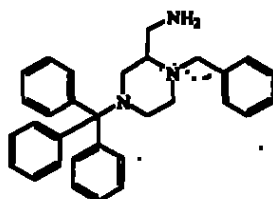
#### b) Preparación de



Intermediario 6

Se agregó gota a gota una solución de éster bis(1-metiletillico) de ácido diazenodicarboxílico (0,0097 mol) en THF (10 ml) a 5° C a una solución del intermediario 5 (0,0064 mol), 1*H*-Isoindol-1,3(2*H*)-diona (0,0097 mol) y trifenilfosfina (0,0097 mol) en THF (50 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (11 g) se purificó por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM / EtOAc 99 / 1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rendimiento: 2,8 g (75 %) del intermediario 6, punto de fusión 100° C.

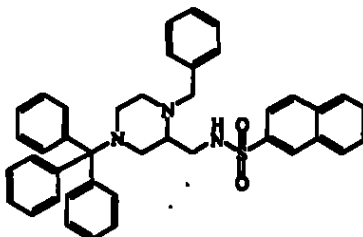
c) Preparación de



Intermediario 7 :

Se agregó monobromhidrato de hidrazina (0,005 mol) a una solución del intermediario 6 (0,0025 mol) en EtOH (25 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas, siendo luego enfriada a temperatura ambiente. El solvente se evaporó. El residuo se recogió en NaCl y se extrajo con EtOAc / DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el solvente, rindiendo 3,55 g del intermediario 7. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción.

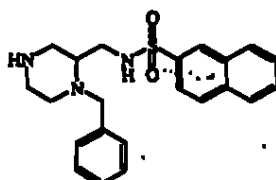
d) Preparación de



Intermediario 8

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla del intermediario 7 (0,0025 mol), cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,0027 mol) y TEA (0,004 mol) en DCM (20 ml), se vació sobre agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (3,8 g) se purificó por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM / EtOAc 98 / 2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente. El residuo (0,8 g) se cristalizó a partir de éter dietílico, separándose el precipitado mediante filtración y secado y rindiendo 0,693 g (41 %) del intermediario 8, punto de fusión  $219^\circ\text{C}$ .

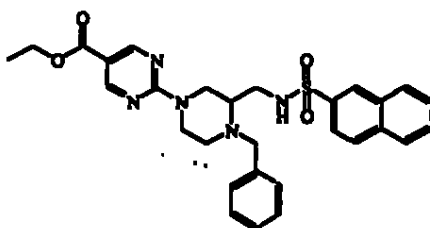
#### e) Preparación de



Intermediario 9 .

Se agitó una mezcla del intermediario 8 (0,0009 mol) en HCl 12 N (0,6 ml) y 2-propanona (18 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó, siendo el residuo recogido en agua. La capa acuosa se lavó con éter dietílico, se alcalinizó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo (0,5 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (0,38 g) se recogió en agua / EtOAc. La capa orgánica se evaporó. El residuo se recogió en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, rindiendo 0,044 g (48 %) del intermediario 9, punto de fusión  $210^\circ\text{C}$ .

#### f) Preparación de

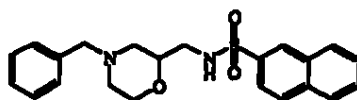


Intermediario 10

Se agregó éster etílico de ácido 2-(metilsulfonyl)-5-pirimidinocarboxílico (0,0029 mol) a temperatura ambiente a una solución del intermediario 9 (0,002 mol) y carbonato de potasio (0,007 mol) en acetonitrilo (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se agitó a 80° C durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (2 g) se purificó por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM / EtOAc 99 / 1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 0,76 g (48 %) del intermediario 10.

### Ejemplo A3

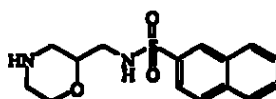
#### a) Preparación de



Intermediario 11

Se agregó gota a gota a 0° C una solución de cloruro de 2-naftalensulfonilo (0,016 mol) en DCM (50 ml) a una solución de 4-(fenilmetil)-2-morfolinometanamina (0,015 mol) y TEA (0,024 mol) en DCM (50 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. LA capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el solvente se evaporó, rindiendo 6 g (100 %) del intermediario 11. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción.

#### b) Preparación de

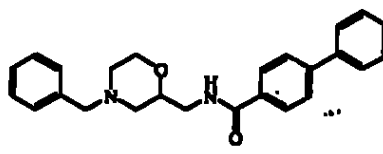


### Intermediario 12

Se agregó a temperatura ambiente una solución de éster 1-cloroetilico de ácido carbonoclorídico, (0,016 mol) en 1,2-dicloro-etano (2 ml) a una mezcla del intermediario 11 (0,014 mol) en 1,2-dicloro-etano (48 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego a 80° C durante 3 horas. Se añadió MeOH (100 ml). La mezcla se agitó a 80° C durante 4 días, se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (3,5 g) se purificó por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 92 / 8 / 0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente. El residuo (0,38 g, 9 %) se cristalizó a partir de éter dietílico, siendo separado el precipitado mediante filtración y secado, rindiendo 0,21 g del intermediario 12, punto de fusión 140° C.

### Ejemplo A4

#### a) Preparación de

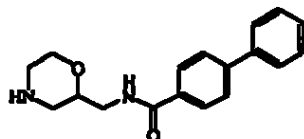


### Intermediario 13

Se agregó gota a gota a 0° C una solución de cloruro de [1,1'-bifenil]-4-carbonilo (0,016 mol) en DCM (50 ml) a una solución de 4-(fenilmetil)-2-morfolinometanamina (0,0145 mol) y TEA (0,023 mol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con carbonato de potasio al 10 %, se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se evaporó el solvente. El residuo (6,2 g) se cristalizó a partir de CH<sub>3</sub>CN / éter dietílico, separándose el precipitado mediante filtración y secado. La capa madre se evaporó, purificándose el residuo (3,3 g) purificado por

medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (15–40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: DCM / MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$  92 / 8 / 0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 1,5 (27 %). Se cristalizó una fracción (0,39 g) a partir de  $\text{CH}_3\text{CN}$  / éter dietílico, siendo separado el precipitado mediante filtración y secado, rindiendo 0,12 g del intermediario 13, punto de fusión  $133^\circ\text{C}$ .

**b) Preparación de**

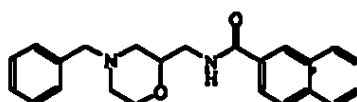


**Intermediario 14**

Se agregó a temperatura ambiente éster 1-cloroetílico de ácido carbonoclorídico, (0,0066 mol) a una mezcla del intermediario 13 (0,006 mol) en 1,2-dicloro-etano (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, luego a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Se agregó MeOH (60 ml). La mezcla se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 8 días, enfriando luego a temperatura ambiente. El solvente se evaporó. Se adicionó EtOAc. Se filtró el precipitado, se lavó con éter dietílico y se secó, rindiendo 1,8 g (100 %) del intermediario 14, punto de fusión  $284^\circ\text{C}$ .

**Ejemplo A5**

**a) Preparación de**

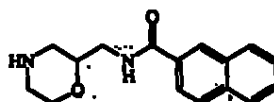


**Intermediario 15**

Se agregó gota a gota a  $0^\circ\text{C}$  una solución de cloruro de 2-naftaleno-carbonilo (0,017 mol) en DCM (60 ml) a una mezcla de 4-(fenilmetil)-2-morfolinometanamina (0,015 mol) y TEA (0,026 mol) en DCM (60 ml). La mezcla se llevó a temperatura ambiente durante la noche y se vació en agua helada. La capa orgánica se separó, se lavó con carbonato de potasio al 10 %, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo se cristalizó a partir de éter

diétilico / DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, rindiendo 4,6 g (85 %) del intermediario 15, punto de fusión 104° C.

**b) Preparación de**

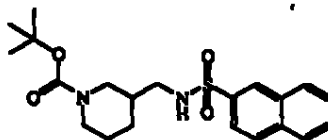


**Intermediario 16**

Se hidrogenó a temperatura ambiente durante 4 días a una presión de 3 bares una mezcla del Intermediario 15 (0,0109 mol) y Pd/C (2 g) en MeOH (80 ml) y ácido acético (8 ml), filtrándola luego a través de celita. El celita se lavó con MeOH / DCM. El filtrado se evaporó, siendo el residuo (7,2 g) purificado por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40  $\mu$ m) (eluyente: DCM / MeOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$  97 / 3 / 0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 0,8 g del intermediario 16.

**Ejemplo A6**

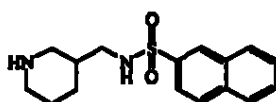
**a) Preparación de**



**Intermediario 17**

Se agregó una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,011 mol) en DCM (5 ml) a 5° C a una mezcla de éster 1,1-dimetiletilico de ácido 3-(aminometil)-1-piridinocarboxílico (0,01 mol) y TEA (0,014 mol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a 20° C durante 18 horas. Se agregó carbonato de potasio al 10 %. Se separó la capa orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad, rindiendo 4,6 g (> 100 %) del intermediario 17.

**b) Preparación de**

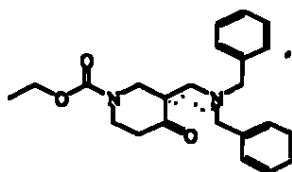


### Intermediario 18

Se agitó una mezcla del intermediario 17 (0,0089 mol) en HCl / iPrOH 5 N (40 ml) a 50° C durante 15 minutos. Se alcalinizó con NH<sub>4</sub>OH. El solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM y se filtró. El filtrado se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad, rindiendo 2,9 g (> 100 %) del intermediario 18.

### Ejemplo A7

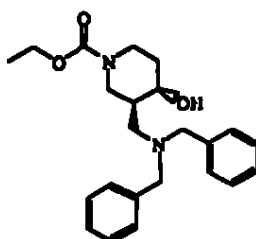
#### a) Preparación de



### Intermediario 19

Se disolvió *N*-(fenilmetil)-bencenometanamina (1 mol) en éter dietílico y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1 : 1) con HCl / 2-propanol 6 N. El precipitado se separó por filtración y se secó para dar 234 g que se adicionaron con éster etílico de ácido 4-oxo-1-piridinocarboxílico y (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (30 g) en ácido acético (1600 ml). La mezcla se agitó durante 110 minutos a 60-65° C, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vació sobre hielo / agua / NH<sub>4</sub>OH. El precipitado aceitoso blanco resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el solvente se evaporó a temperatura ambiente, rindiendo 436 g del intermediario 19.

#### b) Preparación de

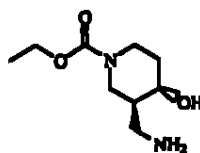


### TRANS

#### Intermediario 20

Se agitó en EtOH (1500 ml) el intermediario 19 (máx. 0,55 mol de residuo crudo). Se agregó en porciones parte de hidrobórato de sodio, lo que dio lugar a una incremento exotérmico de la temperatura a 30° C. Por consiguiente la mezcla de reacción se enfrió en una bañó de hielo-agua, adicionándose más hidrobórato de sodio (en total, 1,5 moles) mientras la temperatura de reacción se mantenía en  $\pm 16^\circ$  C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a  $\pm 16^\circ$  C. La mezcla se concentró hasta la mitad del volumen inicial por evaporación. El concentrado se enfrió. Se adicionó agua. La mezcla inicial se concentró adicionalmente (con producción de abundante espuma!) hasta que todo el etanol se evaporó. El concentrado acuoso se enfrió, extrayéndose luego con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo aceitoso se disolvió en DIPE, y se trató con HCl / 2-propanol. Se produjo una precipitación pegajosa. El solvente se evaporó. El residuo se suspendió en acetonitrilo caliente, luego se enfrió y el precipitado se eliminó por filtración. Se evaporó el filtrado. El residuo se disolvió en agua, se alcalinizó con  $\text{NH}_4\text{OH}$ , luego se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica separada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (267 g) se separó por HPLC (eluyente: tolueno / etanol 98,5 / 1,5). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. Una de las fracciones se cristalizó a partir de acetonitrilo, se separó por filtración y se secó, rindiendo 107 g (TRANS) del Intermediario 20.

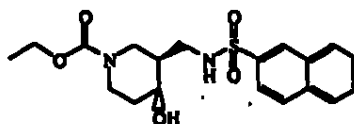
#### c) Preparación de



(TRANS)

## Intermediario 21

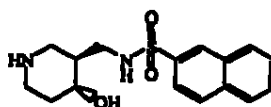
Una mezcla del intermediario 20 (0,01 mol) y Pd/C (1,5 g) en EtOH (200 ml) se hidrogenó a 50° C durante la noche bajo una presión de 3 bares, siendo luego filtrada a través de celita. El filtrado se evaporó hasta sequedad, rindiendo 2,1 g (>100 %) del intermediario 21.

d) Preparación de

(TRANS)

## Intermediario 22.

Se agregó una solución de cloruro de 2.naftalenosulfonilo (0,0054 mol) en DCM (2 ml) a 5° C a una mezcla del intermediario 21 (0,0049 mol) y TEA (0,0069 mol) en DCM (10 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se adicionó carbonato de potasio al 10 %. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad, rindiendo 2 g (100 %) del intermediario 22 (TRANS).

e) Preparación de

(TRANS)

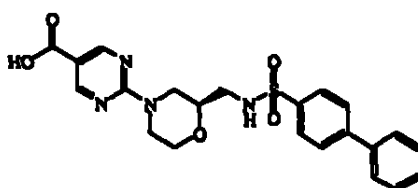
## Intermediario 23

Se agitó y sometió a reflujo durante 24 horas una mezcla del intermediario 22 (0,0043 mol) en HCl 6 N (20 ml). El solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se alcalinizó con NaOH 3 N. Se adicionó EtOAc. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, rindiendo 1,37 g (97 %) del Intermediario 23 /TRANS).

## B. Preparación del compuesto final

### Ejemplo B1

#### a) Preparación de



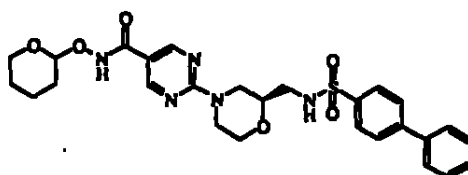
Na

(B)

Intermediario 24 .

Una mezcla del intermediario 4 (0,0004 mol) y NaOH (0,0008 mol) en EtOH (10 ml) se agitó a 80° C durante 48 horas, siendo luego enfriada a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, rindiendo 0,188 g (90 %) del intermediario 24 (B) Na.

#### b) Preparación de



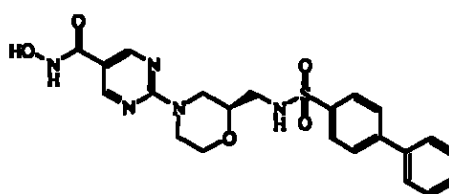
(B)

Intermediario 25

Se agregaron a temperatura ambiente una solución de monoclóridrato de *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiona (0,0005 mol) en DCM (5 ml),

luego una solución de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (0,0005 mol) en THF (5 ml) a una mezcla del Intermediario 24 (0,0003 mol) y O-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0005 mol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se vació en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo (0,29 g) se purificó por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (10 µm) (eluyente: DCM / MeOH 99 / 1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 0,142 g (66 %) del intermediario 25 (B).

**c) Preparación de**



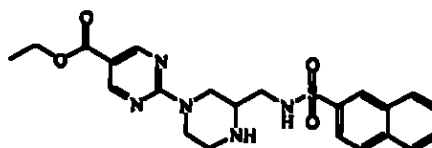
(B)

**Compuesto 1**

Se agitó a temperatura ambiente durante 4 días una mezcla del intermediario 25 (B) (0,0002 mol) en TFA (1 ml) y MeOH (15 ml). El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (0,08 g) se recogió en MeOH / CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH, luego con éter dietílico y se secó, rindiendo 0,046 g del compuesto 1 (B),  $[\alpha]_D^{20} = + 32,85$  (c = 0,0047, DMF), punto de fusión 164° C.

**Ejemplo B2**

**Preparación de**

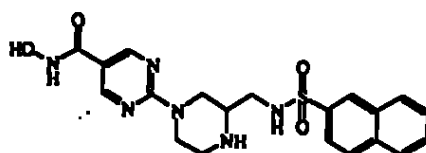


**Intermediario 26**

Se agitó a temperatura ambiente durante 9 días bajo una presión de 3 bares una mezcla del intermediario 10 (0,0088 mol) y Pd/C al 10 % (1,3 g) en

ácido acético (2 ml) y EtOH (200 ml), siendo luego filtrada a través de celita. El filtrado se evaporó hasta sequedad. La mezcla se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en DCM. La capa orgánica se lavó con carbonato de potasio al 10 %, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y luego se evaporó el solvente. El residuo (2,7 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15–40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: tolueno / iPrOH /  $\text{NH}_4\text{OH}$  90 / 10 / 0,2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 0,29 g (8 %) del intermediario 26.

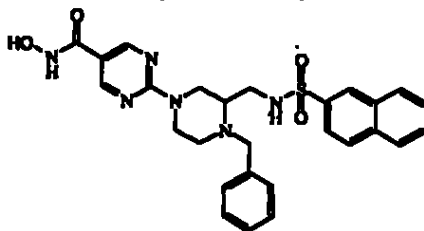
El intermediario 26 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para dar 0,065 g (51 %) del compuesto 2, punto de fusión  $243^\circ\text{C}$ .



Compuesto 2

#### Ejemplo B3

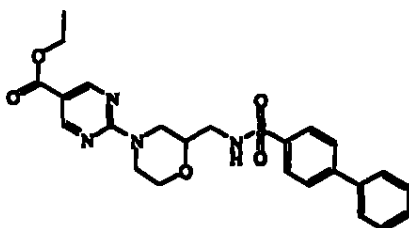
El intermediario 10 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para dar 0,26 g (100 %) del compuesto 3, punto de fusión  $135^\circ\text{C}$ .



Compuesto 3

#### Ejemplo B4

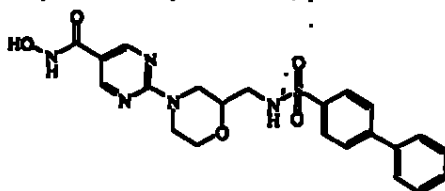
##### Preparación de



### Intermediario 27

Se agregó a 0° C hidruro de sodio al 60 % (0,0059 mol) a una mezcla del intermediario 2 (0,0039 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de éster etílico de ácido 2-(metilsulfonil)-3-pirimidinocarboxílico (0,0051 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0° C durante 2 horas, luego se llevó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo (2 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 97 / 3 / 0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, rindiendo 0,075 g del intermediario 27, punto de fusión 170° C.

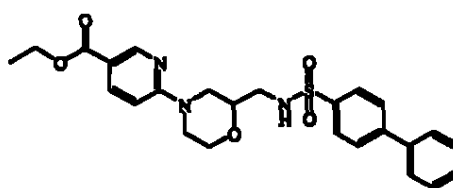
El intermediario 27 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para dar 0,236 g (64 %) del compuesto 4, punto de fusión 163° C.



### Compuesto 4

### Ejemplo B5

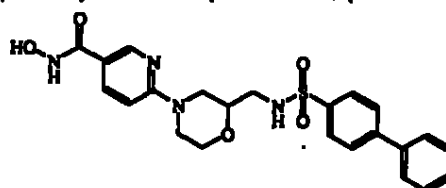
#### Preparación de



#### Intermediario 28

Se agregó en porciones a 0° C hidruro de sodio al 60 % (0,0043 mol) a una mezcla del intermediario 2 (0,0036 mol) y éster etílico de ácido 6-cloro-3-piridinocarboxílico (0,0047 mol) en DMF (20 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 90° C durante 12 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se vació en agua helada. Se adicionó EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se evaporó el solvente. El residuo (1,7 g) se purificó por medio de cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM / EtOAc 85 / 15, luego DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 97 / 3 / 0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente. El residuo (0,42 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, rindiendo 0,36 g (22 %) del intermediario 28, punto de fusión 186° C.

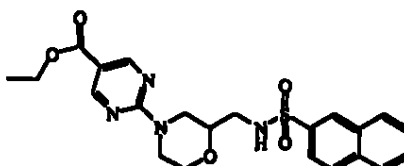
El intermediario 28 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para rendir 0,155 g (62 %) del compuesto 5, punto de fusión 210° C.



#### Compuesto 5

#### Ejemplo B6

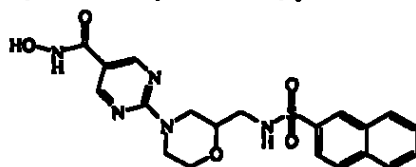
##### Preparación de



#### Intermediario 29

Se agregó a 0° C hidruro de sodio (0,0032 mol) a una mezcla del intermediario 12 (0,0016 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió gota a gota a 0° C una solución de éster etílico de ácido 2-(metilsulfonil)-5-primidinocarboxílico (0,0019 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron hielo y EtOAc. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo (0,75 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM / MeOH 99 / 1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 0,22 g (73 %) del intermediario 29.

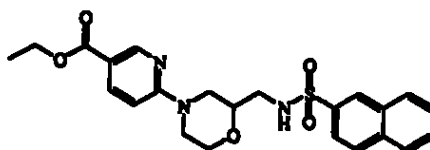
El intermediario 29 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para dar 0,055 g (50 %) del compuesto 6, punto de fusión 179° C.



### Compuesto 6

### Ejemplo B7

### Preparación de

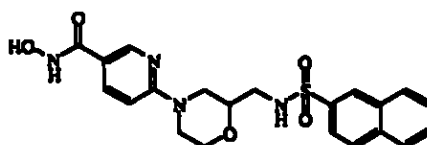


## Intermediario 30

Se agregó a 0° C hidruro de sodio al 60 % (0,0052 mol) a una mezcla del intermediario 12 (0,0026 mol) en DMF (20 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. Se añadió gota a gota a 0° C una solución de éster etílico de ácido 6-cloro-3-piridinocarboxílico (0,0034 mol) en DMF (10 ml). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y luego se agitó a 90° C durante 12 horas, se vació en agua helada y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se

secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo (1,4 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15–40  $\mu\text{m}$ ) (eluyente: ciclohexano / EtOAc 60 / 40). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 0,5 g (42 %) del intermediario 30.

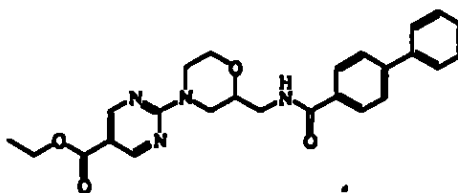
El intermediario 30 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para dar 0,23 g (66 %) del compuesto 7, punto de fusión  $157^\circ\text{C}$ .



Compuesto 7

### Ejemplo B8

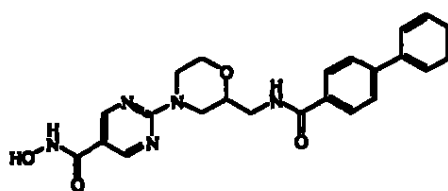
#### Preparación de



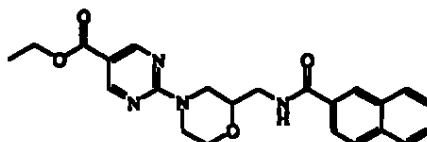
Intermediario 31

Una mezcla del intermediario 14 (0,003 mol), éster etílico de ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinocarboxílico (0,004 mol) y carbonato de potasio (0,0061 mol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el solvente. El residuo (1,4 g) se cristalizó a partir de  $\text{CH}_3\text{CN}$  / éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, rendimiento: 1,1 g (79 %) del intermediario 31, punto de fusión  $184^\circ\text{C}$ .

El intermediario 31 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para dar 0,156 g (47 %) del compuesto 8, punto de fusión  $290^\circ\text{C}$ .



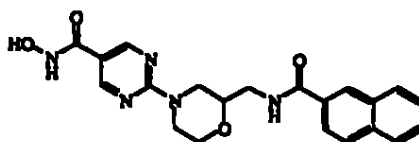
Compuesto 8

**Ejemplo B9****Preparación de**

Intermediario 32

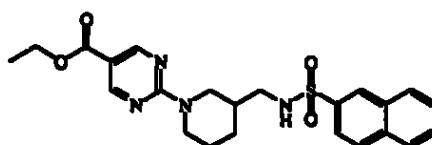
Se agregó a 0° C hidruro de sodio (0,0044 mol) a una mezcla del intermediario 16 (0,0022 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 0° C durante 1 hora. Se añadió gota a gota a 0° C una solución de éster etílico de ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinocarboxílico (0,0029 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vació en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el solvente se evaporó. El residuo (1 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 97 / 3 / 0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 0,58 g (90 %) del intermediario 32.

El intermediario 32 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para dar 0,091 g (50 %) del compuesto 9, punto de fusión 246° C.



Compuesto 9

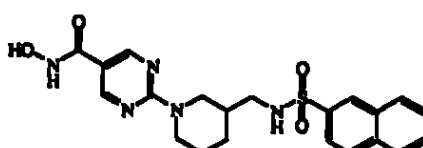
**Ejemplo B10****Preparación de**



### Intermediario 33

Se agregó a 5° C en porciones hidruro de sodio al 60 % en aceite (0,0042 mol) a una mezcla del intermediario 18 (0,0032 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de éster etílico de ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinocarboxílico (0,0039 mol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó carbonato de potasio al 10 %. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1,6 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100 a DCM / MeOH 98 / 2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 0,9 g (60 %) del Intermediario 33.

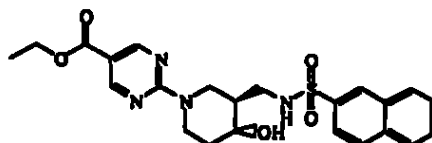
El intermediario 33 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para dar 0,19 g (50 %) del compuesto 10, punto de fusión 210° C.



### Compuesto 10

#### Ejemplo B11

#### Preparación de

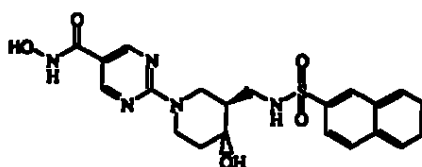


(TRANS)

### Intermediario 34

Se agregó a 5° C en porciones hidruro de sodio (0,0102 mol) a una mezcla del intermediario 23 (0,004 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió una solución de éster etílico de ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinocarboxílico (0,0053 mol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura durante 24 horas. Se agregó carbonato de potasio al 10 %. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1,1 g) se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluyente: DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH 95 / 5 / 0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, rindiendo 0,17 g (9 %) del intermediario 34, punto de fusión 189° C.

El intermediario 34 se trató de un modo análogo al descrito en el Ejemplo [B1] para dar 0,194 g (68 %) del compuesto 11 (TRANS), punto de fusión 176° C.



(TRANS)

Compuesto 11

La tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores. Las siguientes abreviaturas se utilizaron en las tablas: .C<sub>2</sub>HF<sub>3</sub>O<sub>2</sub> representa ácido trifluoroacético y Co. No. representa número del compuesto, Ex. [BN<sub>a</sub>] se refiere al mismo método como se describe en los Ejemplos BN<sub>a</sub>. Algunos compuestos han sido caracterizados por medio del punto de fusión (mp).

Tabla F-1

|                                                                                                       |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                       |                                            |
| (B); Co. No. 1; Ex. [B1]; mp. 164°C                                                                   | (A); Co. No. 12; Ex. [B1]; mp. 175°C       |
|                                                                                                       |                                            |
| Co. No. 2; Ex. [B2]; mp. 243°C                                                                        | Co. No. 3; Ex. [B3]; mp. 135°C             |
|                                                                                                       |                                            |
| .H <sub>2</sub> O (1:1) .C <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (1:1); Co. No. 13;<br>Ex. [B3] | Co. No. 4; Ex. [B4]; mp. 163°C             |
|                                                                                                       |                                            |
| Co. No. 5; Ex. [B5]; mp. 210°C                                                                        | Co. No. 6; Ex. [B6]; mp 179°C              |
|                                                                                                       |                                            |
| Co. No. 7; Ex. [B7]; mp. 157°C                                                                        | Co. No. 8; Ex. [B8]; mp. 290°C             |
|                                                                                                       |                                            |
| Co. No. 9; Ex. [B9]; mp. 246°C                                                                        | Co. No. 10; Ex. [B10]; mp. 210°C           |
|                                                                                                       |                                            |
| Co. No. 14; Ex. [B10], mp. 150°C                                                                      | TRANS; Co. No. 11; Ex. [B11]; mp.<br>176°C |

### C. Ejemplo farmacológico:

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

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

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

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

Metabolismo de medicamento significa que un compuesto xenobiótico o endobiótico soluble en lípido es transformado enzimáticamente en (un) metabolito(s) polar(es), soluble(s) en agua y excretable(s). El órgano más importante para el metabolismo del medicamento es el hígado. Los productos metabólicos son a menudo menos activos que el medicamento madre o inactivos. Sin embargo, algunos metabolitos pueden tener actividad intensificada o efectos tóxicos. De este modo el metabolismo del medicamento puede incluir tanto procesos de "destoxicación" como de "toxicación". Uno de los sistemas enzimáticos más importantes que determinan la capacidad del organismo de hacerse cargo de los medicamentos y compuestos químicos está representado por las monooxigenasas de citocroma P450, que son enzimas dependientes de NADPH. La estabilidad metabólica de los compuestos puede ser determinada *in vitro* con el uso de tejido subcelular humano (Ver Ejemplo C.4). En este caso la estabilidad metabólica de los compuestos está expresada como % de medicamentos metabolizados después de incubación de 15 minutos de estos compuestos con

microsomas. La cuantificación de los compuestos se determinó mediante análisis LC-MS.

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

La capacidad de los compuestos para inducir p21WAF1 se midió con el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima de p21WAF1 (WAF1 ELISA de Oncogeno). El ensayo de p21WAF1 es un inmunoensayo de enzima "sándwich" que emplea anticuerpos tanto monoclonales de ratón como policlonales de conejo. Un anticuerpo policlonal de conejo, específico para la proteína WAF1 humana, ha sido inmovilizado sobre la superficie de los receptáculos plásticos provistos en el kit. Cualquier p21WAF presente en la muestra a ser ensayada se unirá al anticuerpo de captura. El anticuerpo monoclonal detector biotinilado también reconoce proteína p21WAF1 humana, y se unirá a cualquier p21WAF1, que haya sido retenida por el anticuerpo de captura. El anticuerpo detector, a su vez, es unido por streptavidin conjugado con peroxidasa de rábano picante. La peroxidasa de rábano picante cataliza la conversión de la tetrametil-bencidina de sustrato cromogénica de una solución incolora a una solución azul (o amarilla después de la adición del agente de detención), cuya intensidad es proporcional a la cantidad de proteína p21WAF1 unida a la placa. El producto de reacción coloreado es cuantificado utilizando un espectrofotómetro. La cuantificación se logra mediante la construcción de una curva estándar utilizando concentraciones conocidas de p21WAF1 (suministrado en forma liofilizada) (Ver Ejemplo C.5).

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

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

Para cada experimento se realizaron en paralelo controles (conteniendo extracto nuclear de HeLa y DMSO sin compuesto), una incubación en blanco (conteniendo DMSO pero no extracto nuclear de HeLa ni compuesto) y muestras (conteniendo compuesto disuelto en DMSO y extracto nuclear de HeLa). En primer término, los compuestos se ensayaron a una concentración de  $10^{-5}$  M. Cuando los compuestos mostraron actividad a  $10^{-5}$  M, se construyó una curva de concentración - respuesta en la cual los compuestos se ensayaron a concentraciones entre  $10^{-5}$  M y  $10^{-12}$  M. En cada ensayo el valor del blanco se restó tanto del valor del control como del de la muestra. La muestra de control representaba 100 % de desacetilación de sustrato. Por cada muestra la radioactividad se expresó como un porcentaje del valor medio de los controles. Cuando se calcularon los valores de IC<sub>50</sub> apropiados (concentración del medicamento, necesaria para reducir la cantidad de metabolitos al 50 % del control) utilizando análisis probit para datos clasificados. En este caso los efectos de los compuestos del ensayo se expresaron como pIC<sub>50</sub> (el valor logarítmico negativo del valor IC<sub>50</sub>). Todos los compuestos ensayados tenían un pIC<sub>50</sub> ≥ 7 (Ver Tabla F-2).

**Ejemplo C2: Determinación de actividad antiproliferativa sobre células A2780**

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

Las células de carcinoma de ovario humano A2780 (una amable donación del Dr. T. C. Hamilton [Fox Chase Cancer Centre, Pennsylvania, EUA]) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 µg/ml de gentamicin y 10 % de suero fetal de ternero. Las células se mantuvieron rutinariamente como cultivos monocapa a 37° C en una atmósfera con 5 % de CO<sub>2</sub> humidificada. Las células se hicieron migrar una vez por semana utilizando solución de tripsina / EDTA a una relación de división de 1 : 40. Todos los medios y suplementos se obtuvieron de Life Technologies. Las células estaban libres de contaminación con micoplasma según se determinó utilizando el kit de Gen-Probe Mycoplasma Tissue Culture (proveedor: BioMérieux).

Las células se sembraron en placas de cultivo de 96 receptáculos NUNC<sup>MR</sup> (proveedor: Life Technologies) y se dejó que se adhirieran al plástico durante la noche. Las densidades empleadas para el plaqueado fueron de 1500 células por receptáculo en un volumen total de 200 µl de medio. Después de la adhesión celular a las placas, el medio se cambió y se adicionaron los medicamentos y / o los solventes hasta un volumen final de 200 µl. A continuación de cuatro días de incubación, el medio se reemplazó por 200 µl de medio fresco, evaluando la densidad celular y viabilidad utilizando un ensayo basado en MTT. Se agregó a cada receptáculo 25 µl de solución de MTT, siendo las células incubadas adicionalmente durante 2 horas a 37° C. El medio fue luego aspirado cuidadosamente y se solubilizó el producto de MTT-formazan azul por adición de 25 µl de tamponador de glicina seguido por 100 µl de DMSO. Las placas de microensayo se sacudieron durante 10 minutos sobre un sacudidor de

microplacas y se midió la absorbancia a 540 nm utilizando un espectrofotómetro de 96 receptáculos Emax (proveedor: Sopachem). Dentro de un experimento, los resultados para cada condición experimental son la media de 3 receptáculos replicados. Para propósitos de rastreo inicial, los compuestos se ensayaron a una concentración fija única de  $10^{-6}$  M. Para compuestos activos, los experimentos se repitieron hasta establecer curvas de concentración - respuesta completas. Por cada experimento, se realizaron en paralelo controles (que no contenían medicamentos) y una incubación en blanco (que no contenía ni células ni medicamentos). El valor del blanco fue restado de todos los valores de control y muestra. Para cada muestra el valor medio para crecimiento celular (en unidades de absorbancia) se expresó como un porcentaje del valor medio para crecimiento celular del control. En los casos en que resultara apropiado, los valores de  $IC_{50}$  (concentración del medicamento, necesaria para reducir el crecimiento celular al 50 % del control) se computaron utilizando análisis probit para datos clasificados (Finney, D. J., Probit Analyses, 2da edición, capítulo 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge, 1962). En este caso los efectos de los compuestos de ensayo se expresaron como  $pIC_{50}$  (el valor logarítmico negativo del valor de  $IC_{50}$ ). La mayoría de los compuestos ensayados exhibieron actividad celular a una concentración de ensayo de  $10^{-6}$  M y 12 compuestos tenían un  $pIC_{50} \geq 5$  (ver Tabla F-2).

### **Ejemplo C.3: Solubilidad cinética en medios acuosos**

En la primera etapa de dilución, se adicionaron 10  $\mu$ l de una solución de patrón concentrada del compuesto activo, solubilizado en DMSO (5 mM) a 100  $\mu$ l de tamponador de fosfato citrato pH 7,4 y se mezcló. En la segunda etapa de dilución, una alícuota (20  $\mu$ l) de la primera etapa de dilución se dispensó adicionalmente en 100  $\mu$ l de tamponador de fosfato citrato pH 7,4 y se mezcló. Finalmente, en la tercera etapa de dilución, una muestra (20  $\mu$ l) de la segunda etapa de dilución se diluyó otra vez en 100  $\mu$ l de tamponador de fosfato citrato pH 7,4 y se mezcló. Todas las diluciones se llevaron a cabo en placas de 96 receptáculos. Inmediatamente después de la última etapa de dilución se midió la

turbidez de las tres etapas de dilución consecutivas con un nefelómetro. La dilución se efectuó por triplicado en el caso de cada compuesto para excluir errores ocasionales. En base a las mediciones de turbidez se llevó a cabo una clasificación en 3 clases. Los compuestos con elevada solubilidad obtuvieron un puntaje de 3 y para estos compuestos la primera dilución es clara. Los compuestos con solubilidad media obtuvieron un puntaje de 2. Para estos compuestos la primera dilución es turbia y la segunda dilución es clara. Los compuestos con solubilidad baja obtuvieron un puntaje de 1 y para estos compuestos tanto la primera como la segunda dilución no son claras. Se midió la solubilidad de 11 compuestos. 6 compuestos obtuvieron un puntaje de 3, dos compuestos mostraron un puntaje de 2 y tres compuestos demostraron un puntaje de 1 (ver Tabla F-2).

#### **Ejemplo C.4: Estabilidad metabólica**

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

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

La fracción S9 puede ser centrifugada luego a 100.000 x g durante 60 minutos (4° C) utilizando una ultracentrífuga Beckman. El sobrenadante resultante se aspiró cuidadosamente, se dividió en alícuotas y se designó "citosol". El gránulo se resuspendió en tamponador de fosfato 0,1 M (pH 7,4) en

un volumen final de 1 ml por 0,5 g de peso de tejido original y se designó como "microsomas".

Todas las fracciones sub-celulares se dividieron en alícuotas, se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta que se usaron.

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

Las mezclas se preincubaron durante 5 minutos a 37 grados Celsius. La reacción fue iniciada en el punto de tiempo cero ( $t = 0$ ) por adición de NADP 0,8 mM, siendo las mezclas incubadas durante 15 minutos ( $t = 15$ ). La reacción fue concluida mediante la adición de 2 volúmenes de DMSO. Luego las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a  $900 \times g$  y se almacenaron los sobrenadantes a temperatura ambiente durante no más de 24 horas antes del análisis. Todas las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado. Los análisis de los sobrenadantes se realizaron con análisis de LC-MS. La elución de las muestras se llevó a cabo en un Xterra MS C18 (50 x 4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ , Waters, EUA). Se utilizó un sistema de HPLC Alliance 2790 (proveedor: Waters, EUA). La elución tuvo lugar con tamponador A (acetato de amonio 25 mM (pH 5,2) en  $\text{H}_2\text{O}$  / acetonitrilo (95 / 5)), siendo el solvente B acetonitrilo y el solvente C metanol con un régimen de flujo de 2,4 ml/min. El gradiente empleado fue incrementando la concentración de la fase orgánica a partir de 0 % pasando por 50 % de B y 50 % de C en 5 minutos hasta 100 % de B en 1 minuto en un patrón lineal y la concentración de fase orgánica se mantuvo estacionaria durante un adicional de 1,5 minutos. El volumen de inyección total de las muestras fue de 25  $\mu\text{l}$ .

Un espectrómetro de masa cuadrupolar triple Quattro (proveedor: Micromass, Manchester, Reino Unido) equipado con una fuente ES1 se empleó como

detector. La fuente y la temperatura de desolvación se ajustaron a 120 y 350° C respectivamente y se empleó nitrógeno como gas nebulizador y de secado. Los datos se obtuvieron en modo de escaneo positivo (reacción de ion único). Se ajustó voltaje de cono a 10 V y el tiempo de permanencia fue de 1 segundo.

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

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

Los compuestos que tenían un metabolismo porcentual inferior a 20 % se definieron como de elevada estabilidad metabólica. Los compuestos que tenían un metabolismo entre 20 y 70 % se definieron como de estabilidad intermedia y los compuestos que mostraron un metabolismo porcentual mayor de 70 se definieron como de baja estabilidad metabólica. Tres compuestos de referencia se incluyeron siempre cada vez que se le llevó a cabo un rastreo de estabilidad metabólica. El verapamil fue incluido como un compuesto con baja estabilidad metabólica (% de metabolismo = 73 %). El cisapride se incluyó como un compuesto con estabilidad metabólica media (% de metabolismo = 45 %) y el propanol se incluyó como un compuesto con estabilidad metabólica de intermedia a elevada (25 % de metabolismo). Estos compuestos de referencia se emplearon para validar el ensayo de estabilidad metabólica.

Diez compuestos se ensayaron. Seis compuestos tenían un metabolismo porcentual inferior a 20 % y cuatro compuestos tenían un metabolismo porcentual entre 20 y 70 %.

#### **Ejemplo C.5: Capacidad de inducción de p21**

Se ha aplicado el siguiente protocolo para determinar el nivel de expresión de proteína p21 en células de carcinoma de ovario A2780 humanas. Las células A2780 (20000 células / 180 µl) se sembraron en placas de 96 micro-receptáculos en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 µg/ml de gentamicin y 10 % de suero fetal de ternero. 24 horas después de la lisis de las células, los compuestos se adicionaron a concentraciones finales de 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-7</sup>

y  $10^{-8}$  M. Todos los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO y se prepararon otras diluciones en medio de cultivo. 24 horas después de la adición del compuesto, los sobrenadantes se apartaron de las células. Las células se lavaron con 200  $\mu$ l de PBS helado. Los receptáculos se aspiraron y se adicionaron 30  $\mu$ l de tamponador de lisis (Tris.HCl 50 mM (pH 7,6; NaCl 150 mM, 1 % de Nonidet p40 y 10 % de glicerina). Las placas se incubaron toda la noche a  $-70^{\circ}$  C.

Se retiró el número apropiado de receptáculos de microtitulación de la bolsa de lámina y se colocaron en un soporte de receptáculos vacío. Se preparó una solución de trabajo (1 x) del tamponador de lavado (20 X concentrado de lavado de placa: 100 ml de solución de PBS concentrada 20 veces y agente tensioactivo. Contiene 2 % de cloroacetamida). El standard de p21WAF1 liofilizado se reconstituyó con  $H_2O$  destilada, siendo posteriormente diluida con diluyente de muestra (provisto en el kit).

Las muestras se prepararon diluyéndolas 1 : 4 en diluyente de muestra. Las muestras (100  $\mu$ l) y los standards de p21WAF1 (100  $\mu$ l) se transfirieron mediante pipeteado a receptáculos apropiados y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Los receptáculos se lavaron 3 veces con 1 x tamponador de lavado y luego se agregaron mediante pipeteado 100  $\mu$ l de reactivo de anticuerpo de detector (una solución de anticuerpo de p21WAF1 monoclonal biotinilado) en cada receptáculo. Los receptáculos se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se lavaron tres veces con 1 x tamponador de lavado. El 400 x conjugado (conjugado de peroxidasa streptavidine: solución concentrada 400 veces) se diluyó y se agregaron 100  $\mu$ l de la 1 x solución a los receptáculos. Los receptáculos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se lavaron 3 veces con 1 x tamponador de lavado y 1 vez con  $H_2O$  destilada. La solución de sustrato (sustrato cromogénico) (100  $\mu$ l) se agregó a los receptáculos y los receptáculos se incubaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. La solución de detención se adicionó a cada receptáculo en el mismo orden en que se había agregado previamente la solución de sustrato. Se midió la absorbancia

de cada receptáculo utilizando un lector de placa espectrofotométrico a longitudes de onda duales de 450 / 595 nm.

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

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

| Co. N° | Actividad enzimática<br>pIC <sub>50</sub> | Actividad celular<br>pIC <sub>50</sub> | Puntaje de<br>solubilidad |
|--------|-------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|
| 1      | 7,723                                     | 6,232                                  | 2                         |
| 2      | 8,059                                     | 5,691                                  | 1                         |
| 3      | 7,647                                     | 5,62                                   | 1                         |
| 4      | 8,097                                     | 6,248                                  | 1                         |
| 5      | 7,549                                     | 5,689                                  |                           |
| 6      | 7,421                                     | 6,384                                  | 3                         |
| 7      | 7,323                                     | 5,69                                   | 3                         |
| 8      | 7,487                                     | 7,438                                  | 3                         |
| 9      | 7,609                                     | < 5                                    | 3                         |
| 10     | 7,65                                      | 5,966                                  | 3                         |
| 11     | 7,553                                     | < 5                                    | 3                         |
| 12     | 7,528                                     | 6,01                                   | 2                         |
| 13     | 7,361                                     | 5,773                                  |                           |
| 14     |                                           | 6,614                                  |                           |

**D. Ejemplo de composición: Comprimidos recubiertos con film****Preparación de núcleo de comprimido**

Se mezcla bien una mezcla de 100 g de un compuesto de la fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón y luego se humedece con una solución de 5 g de dodecil sulfato de sodio y 10 g de polivinilpirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca y se tamiza nuevamente. Luego se agregan 100 g de celulosa microcristalina y 15 g de aceite vegetal hidrogenado. Se mezcla bien el conjunto y se comprime dándole la forma de comprimidos, proporcionando 10.000 comprimidos, cada uno comprendiendo 10 mg de un compuesto de la fórmula (I).

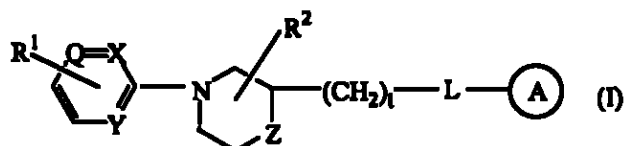
**Recubrimiento**

A una solución de 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. Entonces se adicionan 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se funden 10 g de polietilén glicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. La última solución es agregada a la primera y luego se añaden 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinilpirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada y se homogeneiza el conjunto. El núcleo de comprimido es recubierto con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrir.

### Reivindicaciones

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

1. Un compuesto de la fórmula (I)



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

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

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

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

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

cada Z es  $\text{—NH—}$ ,  $\text{—O—}$  o  $\text{—CH}_2\text{—}$ ;

$R^1$  es  $\text{—C(O)NR}^3R^4$ ,  $\text{—NHC(O)R}^7$ ,  $\text{—C(O)—alcanodiflo C}_{1-6}\text{SR}^7$ ,  $\text{—NR}^8\text{C(O)N(OH)R}^7$ ,

$\text{—NR}^8\text{C(O)—alcanodiflo C}_{1-6}\text{SR}^7$ ,  $\text{—NR}^8\text{C(O)C=N(OH)R}^7$  u otro grupo quelante de cinc,

en donde  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$  o aminoarilo;

$R^7$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquil  $\text{C}_{1-6}$ -carbonilo, arilalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquil  $\text{C}_{1-6}$ -pirazinilo, piridinona, pirrolidinona o metilimidazolilo;

$R^8$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

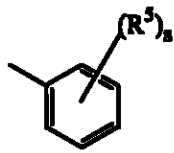
$R^2$  es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquiloxilo  $\text{C}_{1-6}$ ,

arilalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , aminocarbonilo, hidroxicarbonilo, aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , aminocarbonilalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxicarbonilalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , hidroxiaminocarbonilo, alquiloxi  $\text{C}_{1-6}$ -carbonilo, alquil  $\text{C}_{1-6}$ -aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$  o di(alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

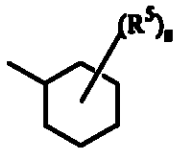
$\text{—L—}$  es un radical bivalente seleccionado de  $\text{—NR}^9\text{C(O)—}$ ,  $\text{—NR}^9\text{SO}_2\text{—}$  o  $\text{—NR}^9\text{CH}_2\text{—}$ ,

en donde  $R^9$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , hidroxialquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquiloxi  $\text{C}_{1-6}$ -alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o di(alquil  $\text{C}_{1-6}$ )-aminoalquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

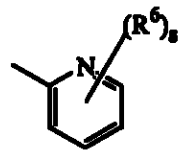
—(A) es un radical seleccionado de



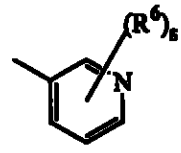
(a-1)



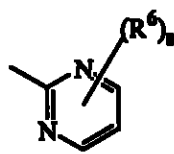
(a-2)



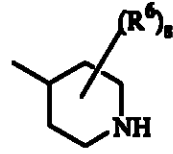
(a-3)



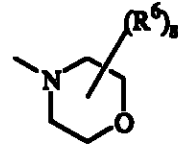
(a-4)



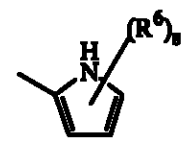
(a-5)



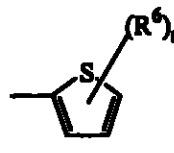
(a-6)



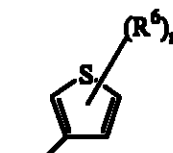
(a-7)



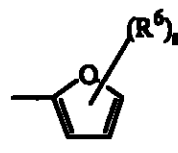
(a-8)



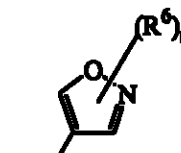
(a-9)



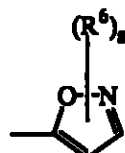
(a-10)



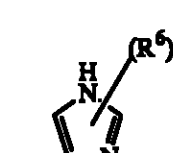
(a-11)



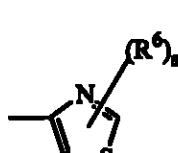
(a-12)



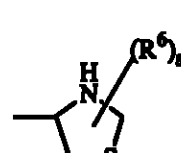
(a-13)



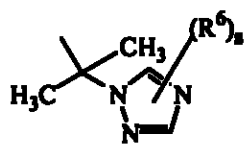
(a-14)



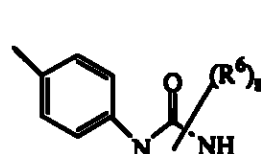
(a-15)



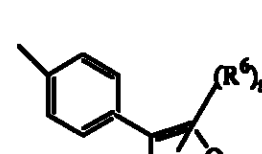
(a-16)



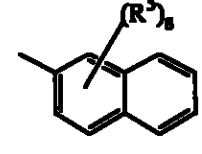
(a-17)



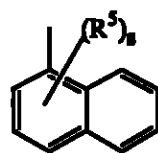
(a-18)



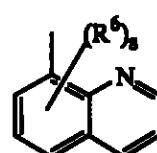
(a-19)



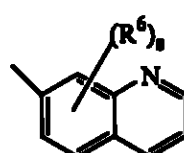
(a-20)



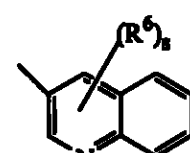
(a-21)



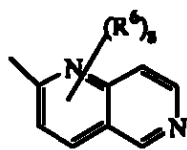
(a-22)



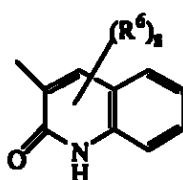
(a-23)



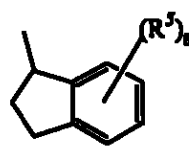
(a-24)



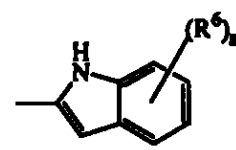
(a-25)



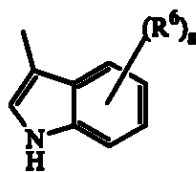
(a-26)



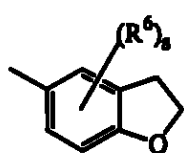
(a-27)



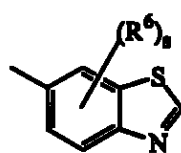
(a-28)



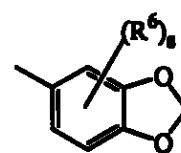
(a-29)



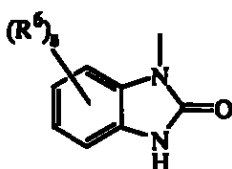
(a-30)



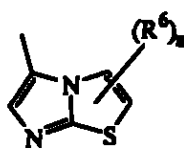
(a-31)



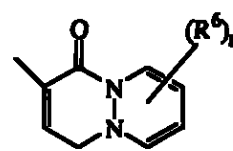
(a-32)



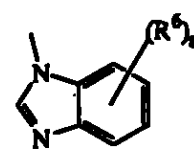
(a-33)



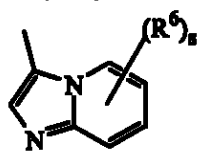
(a-34)



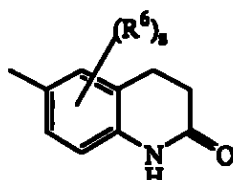
(a-35)



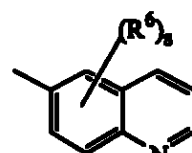
(a-36)



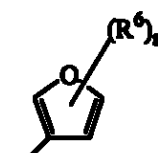
(a-37)



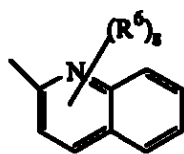
(a-38)



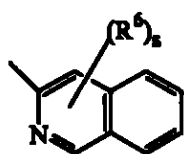
(a-39)



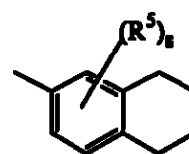
(a-40)



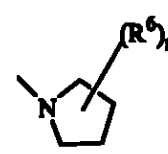
(a-41)



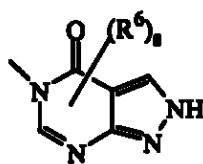
(a-42)



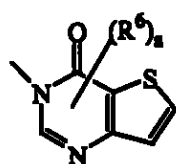
(a-43)



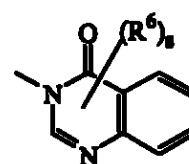
(a-44)



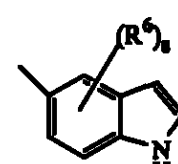
(a-45)



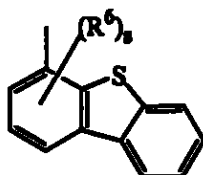
(a-46)



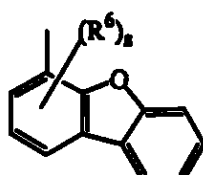
(a-47)



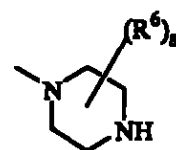
(a-48)



(a-49)



(a-50)



(a-51)

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

cada  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente seleccionados de hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; trihaloalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con arilo y cicloalquilo  $C_{3-10}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquilo  $C_{1-6}$ ; alquiloxilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquiloxi  $C_{1-6}$ -carbonilo; alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo; cianoalquilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquiloxilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquil  $C_{1-6}$ -amino; aminoalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminocarbonilo; di(hidroxialquil  $C_{1-6}$ )-amino; (aril) (alquil  $C_{1-6}$ )-amino; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquil  $C_{1-6}$ -amino; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquil  $C_{1-6}$ -aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; aril-sulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxilo; ariloxi-alquilo  $C_{1-6}$ ; arilalquenodiflo  $C_{2-6}$ ; di(alquil  $C_{1-6}$ )-amino; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; di(alquil  $C_{1-6}$ )-amino(alquil  $C_{1-6}$ )amino; di(alquil  $C_{1-6}$ )-amino(alquil  $C_{1-6}$ )aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquil  $C_{1-6}$ -(alquil  $C_{1-6}$ )-amino; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquil  $C_{1-6}$ -(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; aminosulfonilamino(alquil  $C_{1-6}$ )-amino; aminosulfonilamino-(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminosulfonilamino(alquil  $C_{1-6}$ )-amino; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminosulfonilamino(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquil  $C_{1-6}$ -(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; di(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -piperazinilalquilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquil  $C_{1-6}$ -piperazinilalquilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquiloxi  $C_{1-6}$ -alquil  $C_{1-6}$ -piperazinilalquilo  $C_{1-6}$ ; di(alquil  $C_{1-6}$ ) aminosulfonilpiperazinilalquilo  $C_{1-6}$ ; alquiloxi  $C_{1-6}$ -piperidinilo; alquiloxi  $C_{1-6}$ -piperidinilalquilo  $C_{1-6}$ ; morfolinilalquilo  $C_{1-6}$ ; hidroxialquil  $C_{1-6}$ -(alquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; o di(hidroxialquil  $C_{1-6}$ )-aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; furanilo; furanilo sustituido con hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; piperidinilalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; morfolinilo; alquil  $C_{1-6}$ -morfolinilo; morfolinilalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; morfolinilalquilo  $C_{1-6}$ ; morfolinilalquil  $C_{1-6}$ -amino; morfolinilalquil  $C_{1-6}$ -aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; piperazinilo; alquil  $C_{1-6}$ -piperazinilo; alquil  $C_{1-6}$ -piperazinilalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; piperazinilalquilo  $C_{1-6}$ ; naftalenilsulfonilpiperazinilo; naftalenilsulfonilpiperidinilo; naftalenilsulfonilo; alquil  $C_{1-6}$ -piperazinilalquilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -piperazinilalquil  $C_{1-6}$ -amino; alquil  $C_{1-6}$ -piperazinilalquil  $C_{1-6}$ -aminoalquilo  $C_{1-6}$ ; alquil  $C_{1-6}$ -piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquiloxilo  $C_{1-6}$ ; aminosulfonil-

piperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; di(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo; di(alquil C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-piperidinilo; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-piperidinilalquilo C<sub>1-6</sub>; piperidinilaminoalquil C<sub>1-6</sub>-amino; piperidinilaminoalquil C<sub>1-6</sub>-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; (alquil C<sub>1-6</sub>-piperidinil) (hidroxialquil C<sub>1-6</sub>) aminoalquil C<sub>1-6</sub>-amino; (alquil C<sub>1-6</sub>-piperidinil) (hidroxialquil C<sub>1-6</sub>) aminoalquil C<sub>1-6</sub>-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxialquiloxi C<sub>1-6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; (hidroxialquil C<sub>1-6</sub>) (alquil C<sub>1-6</sub>)-amino; (hidroxialquil C<sub>1-6</sub>) (alquil C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; di(hidroxialquil C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; pirrolidinilalquilo C<sub>1-6</sub>; pirrolidinilalquilo C<sub>1-6</sub>; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo substituido con dos substituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub> o trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; piridinilo; piridinilo substituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxilo o arilo; pirimidinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; quinolinilo; indol; fenilo; fenilo substituido con uno, dos o tres substituyentes independiente-mente seleccionados de halo, amino, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo; trifluorometiloxilo, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-sulfonilo; alquilo C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-carbonilo, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino-carbonilo, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-6</sub>-(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-6</sub>-(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, aminosulfonil-amino(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, aminosulfonilamino(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilamino(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonil-amino(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, ciano, piperidinilalquilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinilalquilo C<sub>1-4</sub>, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-piperidinilo, alquilo C<sub>1-4</sub>-piperidinilalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>

C<sub>1-4</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, hidroxialquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, (hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)(alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, (hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, furanilo, furanilo substituido con -CH=CH-CH=CH-, pirrolidinilalquilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilo, morfolinilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilalquilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilalquil C<sub>1-4</sub>-amino, morfolinilalquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, piperazinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>, piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquil C<sub>1-4</sub>-amino, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, pirimidinilpiperazinilo, pirimidinilpiperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, piperidinilaminoalquil C<sub>1-4</sub>-amino, piperidinilaminoalquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, (alquil C<sub>1-4</sub>-piperidinil)(hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-amino, (alquil C<sub>1-4</sub>-piperidinil)(hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, piridinilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-amino, di(hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>, o tiofenilalquil C<sub>1-4</sub>-amino; pudiendo cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> estar ubicado sobre el nitrógeno en reemplazo del hidrógeno;

arilo en la anterior es fenilo, o fenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados cada uno independientemente de halo, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquiloxilo C<sub>1-8</sub>, trifluorometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

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

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, aminoalquilo C<sub>1-8</sub> o aminoarilo;

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

y cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son seleccionados independientemente de hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C<sub>1-8</sub>; trihaloalquiloxilo C<sub>1-8</sub>; alquilo C<sub>1-8</sub>;

alquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>-alquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-sulfonilo; cianoalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo xilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>-amino; aminoalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminocarbonilo; di(hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>)-amino; (arilalquilo C<sub>1-6</sub>)-amino; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>-amino; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; arilo xilo; arilalquenodillo C<sub>2-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-amino; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; ciano; tiofenilo; tiofenilo substituido con di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub> o di(hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; furanilo; imidazolilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; piperidinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; morfolinilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-morfolinilo; morfolinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; morfolinilalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilsulfonilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>-piperidinilo; alquilo xilo C<sub>1-6</sub>-piperidinilalquilo C<sub>1-6</sub>; hidroxialquilo xilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxialquilo xilo C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-6</sub>; (hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>) (alquilo C<sub>1-6</sub>)-amino; (hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>) (alquilo C<sub>1-6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-6</sub>; pirrolidinilalquilo xilo C<sub>1-6</sub>; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo substituido con dos substituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub> o trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; piridinilo; piridinilo substituido con alquilo xilo C<sub>1-6</sub> o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; fenilo substituido con uno, dos o tres substituyentes independientemente seleccionados de halo, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo xilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, tfluorometiloxilo, hidroxialquilo xilo C<sub>1-4</sub>, alquilo xilo C<sub>1-4</sub>-alquilo xilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>-(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, piperidinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinilalquilo xilo C<sub>1-4</sub>, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilo C<sub>1-4</sub>)-aminosulfonilpiperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>,

hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-piperidinilo, alquiloxi C<sub>1-4</sub>-piperidinilalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, hidroxialquiloxi C<sub>1-4</sub>-alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, (hidroxialquil C<sub>1-4</sub>) (alquil C<sub>1-4</sub>)-amino, (hidroxialquil C<sub>1-4</sub>) (alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, pirrolidinilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>, morfolinilalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilo, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquiloxilo C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-piperazinilalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxialquil C<sub>1-4</sub>-amino, di(hidroxialquil C<sub>1-4</sub>)-amino, di(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminoalquil C<sub>1-4</sub>-amino, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinilalquiloxilo C<sub>1-4</sub> o tiofenilalquil C<sub>1-4</sub>-amino.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual  $t$  es 0;

$R_1$  es  $-C(O)NR^3R^4$ ,  $-C(O)$ -alcanodifilo C<sub>1-8</sub>-SR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)N(OH)R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)-alcanodifilo C<sub>1-8</sub>-SR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)C=N(OH)R<sup>7</sup> u otro grupo quelante de Zn, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub> o aminoalquilo C<sub>1-8</sub>; R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquiloxilo C<sub>1-8</sub>, arilalquilo C<sub>1-8</sub>, aminocarbonilo, aminoalquilo C<sub>1-8</sub>, alquil C<sub>1-8</sub>-aminoalquilo C<sub>1-8</sub> o di(alquil C<sub>1-8</sub>)-aminoalquilo C<sub>1-8</sub>;

$-L-$  es un radical bivalente seleccionado de  $-NHC(O)-$  o  $-NHSO_2-$ ;

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

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

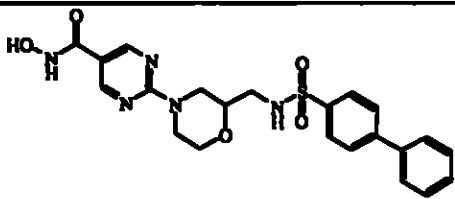
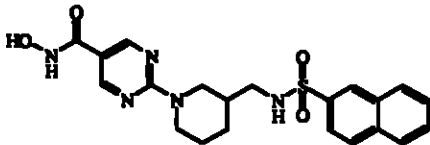
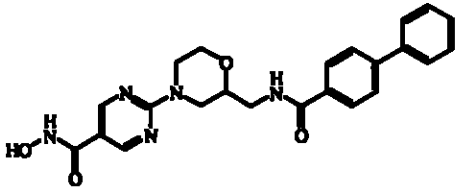
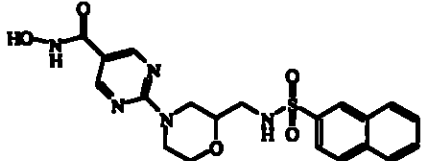
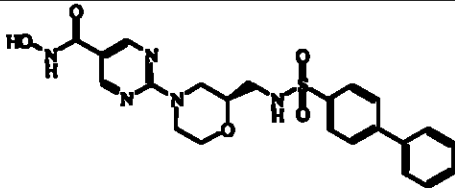
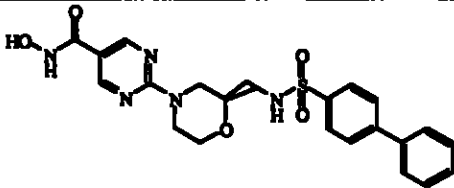
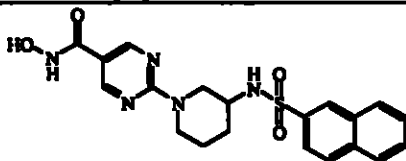
R<sup>5</sup> es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C<sub>1-8</sub>; trihaloalquiloxilo C<sub>1-8</sub>; alquilo C<sub>1-8</sub>; alquiloxilo C<sub>1-8</sub>; alquil C<sub>1-8</sub>-carbonilo; alquiloxi C<sub>1-8</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-8</sub>-sulfonilo; hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>; ariloxilo; di(alquil C<sub>1-8</sub>)-amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo substituido con hidroxialquilo C<sub>1-8</sub>; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo substituido con arilo y alquilo C<sub>1-8</sub>; alquil C<sub>1-8</sub>-triazolilo; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquil C<sub>1-8</sub>-morfolinilo;

piperazinilo; alquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-piperazinilo; alquiloxi C<sub>1-6</sub>-piperidinilo; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub> o trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, ariloxilo o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, o trifluorometilo; y R<sup>6</sup> es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitro; trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquilo C<sub>1-6</sub>-carbonilo; alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo; hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; ariloxilo; di(alquil C<sub>1-6</sub>)-amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes independiente-mente seleccionados de halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> o trifluorometilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, en el cual que t es 0 ó 1; cada Q es  $\text{---c} \leq$ ; cada X es nitrógeno; R<sup>1</sup> es  $\text{---C(O)NH(OH)}$ ; R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o arilalquilo C<sub>1-6</sub>;  $\text{---L---}$  es un radical bivalente seleccionado de  $\text{---NHC(O)---}$  o  $\text{---NHSO}_2\text{---}$ ;  $\text{---(A)}\text{---}$  es un radical seleccionado de (a-1) o (a-20); cada s es independientemente 0 ó 1; y cada R<sup>5</sup> es independientemente seleccionado de hidrógeno o fenilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 y 4 en el cual t es 1; cada Q es  $\text{---c} \leq$ ; cada X es nitrógeno; cada Y es nitrógeno, cada Z es  $\text{---O---}$  o  $\text{---CH}_2\text{---}$ ; R<sup>1</sup> es  $\text{---C(O)NH(OH)}$ ; R<sup>2</sup> es hidrógeno;  $\text{---L---}$  es un radical bivalente seleccionado de  $\text{---NHC(O)---}$  o  $\text{---NHSO}_2\text{---}$ ;  $\text{---(A)}\text{---}$  es un radical seleccionado de (a-1) o (a-20); cada s es independientemente 0 ó 1; y cada R<sup>5</sup> es seleccionado independientemente de hidrógeno o fenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 4 y 5 seleccionado de los compuestos № 4, № 10, № 8, № 6, № 1, № 12 y № 14.

|                                                                                     |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|    |  |
| Co. No. 4                                                                           | Co. No. 10                                                                         |
|    |  |
| Co. No. 8                                                                           | Co. No. 6                                                                          |
|    |  |
| (B); Co. No. 1                                                                      | (A); Co. No. 12                                                                    |
|  |                                                                                    |
| Co. No. 14                                                                          |                                                                                    |

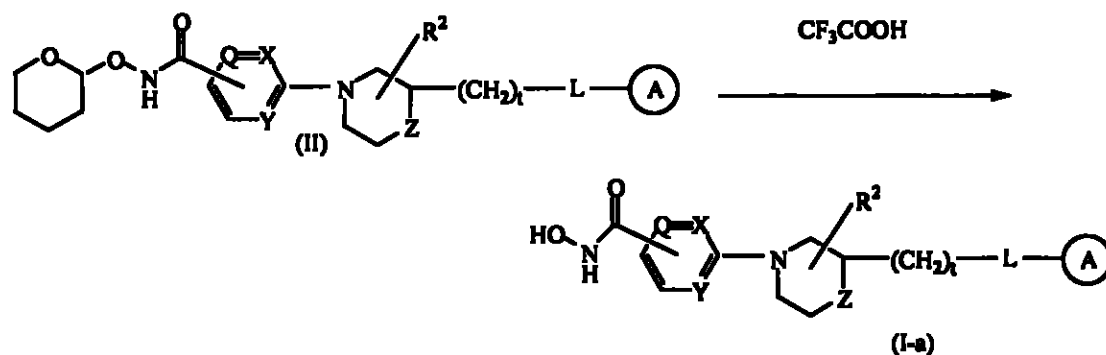
7. Una composición farmacéutica que comprende portadores farmacéutica-mente aceptables y como un ingrediente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6.

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

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

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

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



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

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

p.: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

105

SOLICITUD DEL PCT

PRD 2014-PCT

Original (para PRESENTACION) – impreso el 24.02.2003 03:00:15 PM

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                     |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1      | <b>Declaración: Derecho de solicitar y que se otorgue una patente</b><br><br>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):<br>Nombre | <b>en relación con esta solicitud internacional</b><br><br><br><br><br><b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V</b><br>tiene derecho a solicitar y a que se le otorgue una patente en virtud de los siguientes: |
| VIII-2-1 (II) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V</b><br>tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELEN, Kristof                                                                                                  |
| VIII-2-1 (Ix) | <b>Esta declaración se hace con el fin de:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>todas las designaciones excepto la designación de los Estados Unidos de América</b>                                                                                                              |

109

## PRD 2014-PCT

**Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 03:00:15 PM**

[illegible]

LC

117

SOLICITUD DEL PCT

PRD 2014-PCT

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 03:00:15 PM

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-2         | <b>Declaración: Derecho para reivindicar la prioridad</b><br><br>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.<br>(Reglas 4.17(II) y 51bis.1(a)(III)):<br>Nombre: | en relación con esta solicitud internacional<br><br><br><b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V</b><br>tiene derecho para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior No. PCT/EP02/14833 en virtud de los siguiente: |
| VIII-3-2<br>(II) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V</b><br>tiene derecho como empleador del inventor, VAN EMELEN, Kristof                                                                                                              |
| VIII-3-2<br>(bx) | Esta declaración se hace con el fin de:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | todas las designaciones                                                                                                                                                                                         |

111

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-4-1       | <p><b>Declaración: Calidad de Inventor</b><br/>(sólo para fines de designación de los Estados Unidos de América)<br/><b>Declaración de calidad de Inventor</b><br/>(Reglas 4.17 (iv) y 51 bis, 1 (a) (iv) para fines de designación de los Estados Unidos de América.</p> | <p>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.</p> <p>Esta declaración está dirigida a la Solicitud Internacional de la cual forma parte (si se presenta declaración con la solicitud)</p> <p>Por medio del presente declaro que mi residencia, dirección de correo y ciudadanía son los que aparecen al lado de mi nombre</p> <p>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.</p> |
| VIII-4-1<br>-1 | Solicitudes previas                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## SOLICITUD DEL PCT

PRD 2014-PCT

Original (para PRESENTACION) – Impreso el 24.02.2003 03:00:15 PM

|                  |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                                                                              | <p>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 torne disponible entre la fecha de presentación de la solicitud previa y la fecha de presentación internacional PCT de la solicitud de continuación en parte.</p> <p>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.</p> |
| VIII-4-1<br>-1-1 | Nombre                                                                                                                                                                                                                                       | VAN EMELEN, Kristof                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| VIII-4-1<br>-1-2 | Residencia<br>(Ciudad y cualquier estado de los Estados Unidos, si es aplicable o país)                                                                                                                                                      | Sint-Niklaas, Bélgica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| VIII-4-1<br>-1-3 | Dirección de Correo                                                                                                                                                                                                                          | c/o Janssen Pharmaceutica N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>2340 Beerse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| VIII-4-1<br>-1-4 | Ciudadanía                                                                                                                                                                                                                                   | BE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| VIII-4-1<br>-1-5 | Firma del Inventor<br>(Si no está incluida en la solicitud, o si la declaración es correcta o adicionada bajo la Regla 26ter después de la presentación de la solicitud internacional, la firma debe ser la del inventor, no la del agente). | (fdo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| VIII-4-1<br>-1-6 | Fecha<br>(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)                                                     | (ilegible) /2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                            |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1         | <p>Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent</p> <p>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(II) and 51bis.1(a)(II)).</p> <p>In a case where the declaration under Rule 4.17(IV) is not appropriate:</p> <p>Name:</p> | <p>in relation to this international application</p> <p>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.</p> <p>is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:</p> |
| VIII-2-1<br>(II) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELLEN, Kristof</p>                                                                            |
| VIII-2-1<br>(c)  | <p>This declaration is made for the purposes of:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>all designations except the designation of the United States of America</p>                                                                                             |

111

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-1        | <b>Declaration: Entitlement to claim priority</b><br>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)):<br>Name: | <b>in relation to this international application</b><br><br><b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.</b><br><b>is entitled to claim priority of earlier application No. 60/363,799 by virtue of the following:</b> |
| VIII-3-1<br>(a) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELSEN, Kristof</b>                                                                                                         |
| VIII-3-1<br>(b) | <b>This declaration is made for the purposes of:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>all designations</b>                                                                                                                                                                                 |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-3-2         | <p><b>Declaration: Entitlement to claim priority</b></p> <p>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(III) and 51bis.1(a)(II)):</p> <p>Name:</p> | <p><b>in relation to this international application</b></p> <p><b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.</b></p> <p><b>is entitled to claim priority of earlier application No. PCT/EP02/14833 by virtue of the following:</b></p> |
| VIII-3-2<br>(II) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p><b>JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. is entitled as employer of the inventor, VAN EMELLEN, Kristof</b></p>                                                                                                                 |
| VIII-3-2<br>(b)  | <p>This declaration is made for the purpose of:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>all designations</b></p>                                                                                                                                                                                         |

113

|                |                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-4-1       | <p><b>Declaration: Inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)</b><br/>Declaration of Inventorship (Rules 4.17(IV) and 51bis.1(a)(IV)) for the purposes of the designation of the United States of America:</p> | <p>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.</p> <p>This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).</p> <p>I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.</p> <p>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.</p> |
| VIII-4-1<br>-1 | Prior applications:                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

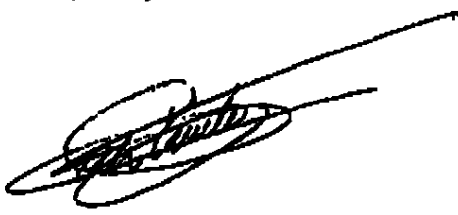
114

8/9

PCT REQUEST

PAO 2014-PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 24.02.2003 03:00:15 PM

|                  |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                                                                                                                                                                                                           | <p>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.</p> <p>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.</p> |
| VIII-4-1<br>-1-1 | Name:                                                                                                                                                                                                                                     | VAN EMELLEN, Kristof                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| VIII-4-1<br>-1-2 | Residence:<br>(city and either US State, if applicable, or country)                                                                                                                                                                       | Sint-Niklaas, Belgium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| VIII-4-1<br>-1-3 | Mailing address:                                                                                                                                                                                                                          | c/o Janssen Pharmaceutica N.V.<br>Turnhoutseweg 30<br>2340 Beerse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| VIII-4-1<br>-1-4 | Citizenship:                                                                                                                                                                                                                              | BE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| VIII-4-1<br>-1-5 | Inventor's Signature:<br>(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<br>-1-6 | Date:<br>(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)                                                        | March 5 <sup>th</sup> , 2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

118

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

**PATENTE DE INVENCION [ x ]**

**MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 28
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

**COMPLETA [x]**

**INCOMPLETA [ ]**

**DISEÑO INDUSTRIAL [ ]**

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

**COMPLETA [ ]**

**INCOMPLETA [ ]**

**ESQUEMA DE TRAZADO [ ]**

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

**COMPLETA [ ]**

**INCOMPLETA [ ]**

Firma Responsable

Fecha

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

420

116

  
**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

2020  
Bogotá D C

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

Oficio N°

**65648**

**ASUNTO:**

|                            |                |
|----------------------------|----------------|
| Radicación N°              | 04-89537       |
| Solicitud internacional    | PCT/EP03/02510 |
| Fecha inicio fase nacional | 13/10/2004     |
| Trámite                    | 011            |
| Evento                     | 379            |
| Actuación                  | 430            |
| Folios                     | 001            |

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

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

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

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

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

**17 SET. 2004**

202044

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](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. - Colombia