



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No**

04-89539

54 **TÍTULO**

**"Derivados De Sulfonilamino como
nuevos Inhibidores De Histona Desacetilasa"**

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

COD 21/58//A61K31/4545

71 **SOLICITANTE**

Janssen Pharmaceutica NV

DOMICILIO

Beerse, Bélgica

74 **APODERADO**

Alicia Iloreda Revuete
T P 53 215
cod go 231

22 **BOGOTÁ, D C,**

9 SEP 2004

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SELEXIONMETRIA Y COMERCIO
Radicación: 8489539 00000000 Folios: 132
Fecha (UTC): 2004-09-03 17:23:00
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTAR
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: 32842700 Fax: 8089701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

③ **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia
Teléfono: 3284270 Fax: 8089701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 39.890.713 TP 53.215

④ **INVENTOR(ES) (72)**

Nombre: VAN EMELLEN, Kristof; BACKX, Leo; Jacobus, Jozef; VAN BRANDT, Sven; Franciscus, Anna; ANGIBAUD, Patrick; René; PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance; VERDONCK, Marc; Gustaaf, Celine y DE WINTER, Hans, Louis, Jos.
Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse; Janssen Cilag S.A., 1, Rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 y Janssen Cilag 1, Rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9.
Nacionalidad o Domicilio: Bélgica y Francia.

⑤ **PCT (88)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/02517 Fecha: 11/03/03
Publicación Internacional No. WO 03/078401 A1 Fecha: 18/09/03

⑥ **Título (54)** "DERIVADOS DE SULFONILAMINO COMO NUEVOS INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA"

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 211/58 // A61K 31/4545

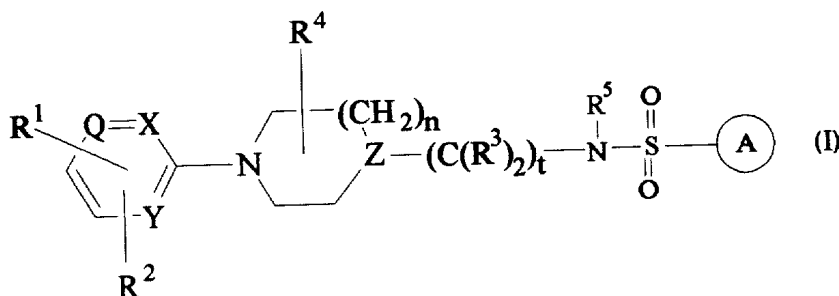
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	13/03/02	80/363,799
	EP	18/12/2002	PCT/EP02/14481

⑨ **Comprobante de Pago No.** 04-84,979 **Fecha:** Agosto 18 de 2004

- ☒ 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
- ☐ 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:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84889539 80000000 Folios: 132
Fecha (AMD): 2004-09-09 17:23:00
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 000174099-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 64,979
FECHA : AGOSTO 18 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	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



Rayni
Technologies S.A.
Bogotá, D.C. - Colombia

3

Expediente No		04089539	No de Follo
Item		No de Unidades	3
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

No contiene Arte Final

4

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PRD 2010-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/02517	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11/03/2003	Fecha de prioridad (Primera) (día/mes/año) 13/03/2002
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 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 amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

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

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

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

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

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

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver 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 Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla 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 03/02517

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO.

IPC 7 C07D211/58 C07D401/04 C07D207/14 C07D403/04 A61K31/4545
A61P35/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

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-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01 38322 A (METHYLGENE INC) 31 de Mayo de 2001 (2001-05-31) el documento completo	1, 10
A	WO 98 55449 A (QUEENSLAND INST MED RES; FAIRLIE DAVID (AU); PARSONS PETER G (AU)); 10 de Diciembre de 1998 (1998-12-10) el documento completo	1, 10
A	PAN P-C Y COL: "Síntesis Soluble Soportada con Polímero de Arilpiperazinas" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Vol. 39, No. 51, 17 de Diciembre de 1998 (1998-12-17), páginas 9505-9508, XP004144238 ISSN: 0040-4039 compuesto 10	1

☐ 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

7 de Mayo de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

22/05/2003

Nombre y dirección de correo de la 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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/02517

6

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0138322 A	31-05-2001	AU	1876801 A	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

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD 2010-PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 03/02517	International filing date (day/month/year) 11/03/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/03/2002
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

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

This International Search Report consists of a total of 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 03/02517

8

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/58 C07D401/04 C07D207/14 C07D403/04 A61K31/4545
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) 31 May 2001 (2001-05-31) the whole document	1, 10
A	WO 98 55449 A (QUEENSLAND INST MED RES ; FAIRLIE DAVID (AU); PARSONS PETER G (AU);) 10 December 1998 (1998-12-10) the whole document	1, 10
A	PAN P-C ET AL: "Soluble Polymer-Supported Synthesis of Arylpiperazines" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 51, 17 December 1998 (1998-12-17), pages 9505-9508, XP004144238 ISSN: 0040-4039 compound 10	1

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

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. 6816 Patentkan 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 03/02517

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0138322	A	31-05-2001	AU	1876801 A	04-06-2001
			CA	2391952 A1	31-05-2001
			EP	1233958 A1	28-08-2002
			WO	0138322 A1	31-05-2001
			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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
18 de Septiembre de 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/076401 A1

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/02517

(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/EP02/14481 Diciembre 18 de 2002 (18.12.2002) 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

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): VAN EMELLEN, Kristof [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). BACKX, Leo, Jacobus, Jozef [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). ANGIBAUD, Patrick, René [FR/FR]; JanssenCilag S.A., 1, Rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance [FR/FR]; JanssenCilag S.A., 1, Rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). DE WINTER, Hans, Louis, Jos [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

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

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

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

Declaraciones según la Regla 4.17:

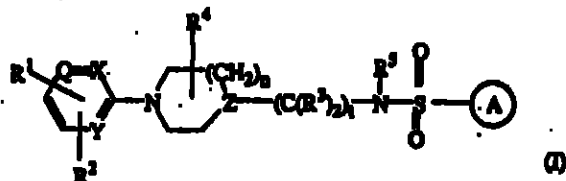
- relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, 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)
- relativa al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la solicitud anterior (Regla 4.17(iii)) para todas las designaciones
- relativa al derecho del solicitante de 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

Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(34) Título: DERIVADOS DE SULFONILAMINO COMO NUEVOS INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA



(57) Resumen: Esta invención comprende los nuevos compuestos de la fórmula (I) en donde n, m, t, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L, Q, X, Y, Z y tienen los significados definidos, que tienen actividad enzimática inhibitoria de histona desacetilasa; su preparación, composiciones que contienen los mismos y su uso como una medicina.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
18 September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/076401 A1(51) International Patent Classification: C07D 211/58,
401/04, 307/14, 403/04, A61K 31/4545, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/EP03/02517

(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/EP02/14481 18 December 2002 (18.12.2002) EP

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

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, 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(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- 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.

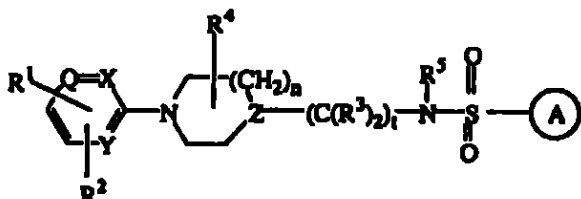
(71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VAN EMELÉN, Kristof [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). BACKX, Leo, Jacobus, Josef [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). VAN BRANDT, Sven, Franciscus, Anna [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). ANGIBAUD, Patrick, René [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). PILATTE, Isabelle, Noëlle, Constance [FR/FR]; Janssen-Cilag S.A., 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, F-92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 (FR). VERDONCK, Marc, Gustaaf, Celine [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). DE WINTER, Hans, Louis, Jos [BE/BE]; Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Karel Vermuyten - (IA 4736, J & J Patent Law Department, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

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



(I)

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

12

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PRD 2010-PCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA416)	
Solicitud internacional No. PCT/EP 03/02517	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11.03.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.03.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D211/58, C07D211/58		
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

- 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.
- Este REPORTE consta de un total de 4 hojas, incluyendo esta carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de hojas.

- Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda
02.09.2003

Fecha de terminación de este reporte
01.06.2004

Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional:
Oficina de Patentes Europea - 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 - 3016

Funcionario autorizado
de Nooy, A
Teléfono No. +31 70 340-2338

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de remplazo las cuales 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

1-76 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, hojas:

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

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1-13
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1-13
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	1-13
	No:	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada



Re Item V

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

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO0138322

Novedad

El documento D1 es considerado como la técnica anterior más cercana a la materia-objeto de las reivindicaciones 1-13 y muestra los compuestos de la reivindicación 1 que contienen principalmente anillos aromáticos conectados unos a otros por una unión de sulfonilamina o alquilo. La materia-objeto de las reivindicaciones 1-13 difiere de estos compuestos conocidos en que ellos contienen un anillo de piperidinilo, homopiperidinilo, pirrolidinilo o un piperazinilo en el compuesto.

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

Nivel Inventivo

El documento D1, el cual es considerado que representa la técnica más relevante, revela los compuestos de la reivindicación 1 que contienen principalmente anillos aromáticos conectados por una unión de sulfonilamina o alquilo como inhibidores de la deacetilasa histona de la cual la materia-objeto de las reivindicaciones 1-13 difiere en que contienen un anillo de piperidinilo, homopiperidinilo, pirrolidinilo o un piperazinilo, para el mismo uso.

El problema que hay que resolver por medio de la presente invención puede considerarse como la provisión de futuros compuestos como inhibidores de la deacetilasa histona.

Se considera que la solución a este problema propuesto en las reivindicaciones 1-13 de la presente solicitud comprende un nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT) por las siguientes razones: en D1 no hay incentivo para usar piperidinilo, homopiperidinilo, pirrolidinilo o piperazinilo en los compuestos, esto tampoco es obvio para la persona experta.

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

Applicant's or agent's file reference PRD/2010-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)																									
International application No. PCT/EP 03/02517	International filing date (day/month/year) 11.03.2003	Priority date (day/month/year) 13.03.2002																								
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D211/58, C07D211/58																										
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.																										
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.																										
3. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td>Basis of the opinion</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Reasoned statement under Rule 69.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>			I	☒	Basis of the opinion	II	☐	Priority	III	☐	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	IV	☐	Lack of unity of invention	V	☒	Reasoned statement under Rule 69.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	VI	☐	Certain documents cited	VII	☐	Certain defects in the international application	VIII	☐	Certain observations on the international application
I	☒	Basis of the opinion																								
II	☐	Priority																								
III	☐	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
IV	☐	Lack of unity of invention																								
V	☒	Reasoned statement under Rule 69.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
VI	☐	Certain documents cited																								
VII	☐	Certain defects in the international application																								
VIII	☐	Certain observations on the international application																								
Date of submission of the demand 02.09.2003	Date of completion of this report 01.06.2004																									
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl Fax +31 70 340 - 2018		Authorized Officer de Nooy, A Telephone No. +31 70 340-2338 																								

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02517**

1. 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

1-78 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/02517**

**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 03/02517

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 piperidinyl, homopiperidinyl, pyrrolidinyl or a piperazinyl ring in the compound. 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 piperidinyl, homopiperidinyl, pyrrolidinyl or a piperazinyl ring, for the same use.

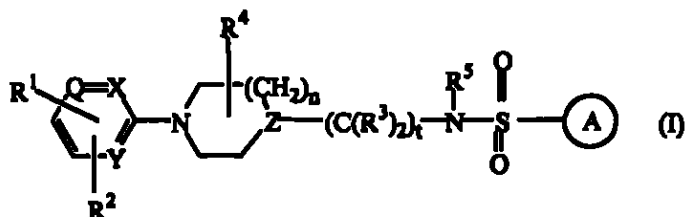
The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further compounds as inhibitors of histone deacetylase.

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 piperidinyl, homopiperidinyl, pyrrolidinyl or piperazinyl in the compounds, this is also not obvious for the skilled man.

DERIVADOS DE SULFONILAMINO COMO NUEVOS INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



en donde n, m, t, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L, Q, X, Y, Z y  tienen los significados definidos, que tienen actividad enzimática inhibitoria de histona desacetilasa; su preparación, composiciones que contienen los mismos y su uso como una medicina.

DERIVADOS DE SULFONILAMINO COMO NUEVOS INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA

Esta invención se relaciona con compuestos que tienen actividad enzimática inhibitoria de histona desacetilasa (HDAC). Además se relaciona con procesos para su preparación, con composiciones que comprenden los mismos, así como también con su uso, tanto *in vitro* como *in vivo*, para la inhibición de HDAC y como un medicamento, por ejemplo, un medicamento para la inhibición de condiciones proliferativas, tales como cáncer y psoriasis.

En todas las células eucarióticas, el ADN genómico en cromatina se asocia con histonas para formar nucleosomas. Cada nucleosoma consiste en un octámero de proteína formado por dos copias de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. El ADN se enrosca alrededor de este núcleo de proteína, con los aminoácidos básicos de las histonas interactuando con los grupos fosfato, cargados negativamente del ADN. La modificación post-traducción más común de estas histonas nucleicas es la acetilación reversible de los grupos ϵ -amino de residuos lisina conservados de terminales N, altamente básicos. El estado firme de la acetilación de histona es establecido por el equilibrio dinámico entre la o las histona acetiltransferasas en competencia e histona desacetilasas, las cuales se refieren en la presente como "HDAC". La acetilación y desacetilación de histona han estado enlazadas al control de transcripción. La reciente clonación de los genes que codifican diferentes histona acetiltransferasas e histona desacetilasas proporcionó una posible explicación para la relación entre la acetilación de histona y el control de la transcripción. La acetilación reversible de las histonas puede dar como resultado la remodelación de la cromatina, y como tal, actúa como un mecanismo de control para la transcripción de genes. En general, la hiperacetilación de histonas facilita la expresión de genes, mientras que la desacetilación se correlaciona con la represión de la transcripción. Las histona acetiltransferasas demostraron actuar como co-activadores de la transcripción, mientras que se halló que las histona desacetilasas pertenecían a recorridos de represión de la transcripción.

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

El estudio de inhibidores de histona desacetilasas (HDAC) indica que de hecho, estas enzimas cumplen una importante función en la proliferación y diferenciación celular. El inhibidor Tricostatina A (TSA) causa la detención del ciclo celular tanto en la fase G1 como en la G2, revierte el fenotipo transformado de diferentes líneas celulares, e induce la diferenciación de células de leucemia favorables y otras. Se ha reportado que TSA (y suberililánilida ácido hidroxámico SAHA) inhiben el crecimiento celular, inducen la diferenciación terminal, y previenen la formación de tumores en ratones (Finnin y otros, *Nature*, 401: 188-193, 1999).

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

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

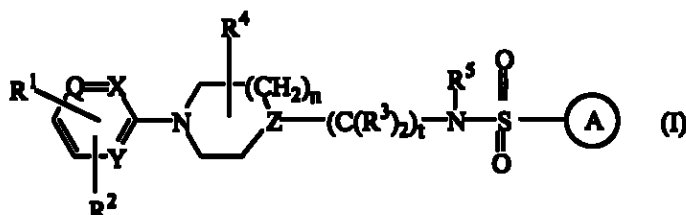
La Solicitud de Patente WO 01/70675, publicada el 27 de septiembre de 2001, describe inhibidores de histona desacetilasa de la fórmula $Cy-S(O)_2-NH-Y^3-W$, y también proporciona composiciones y métodos para el tratamiento de condiciones y enfermedades proliferativas celulares.

El problema a resolver es la provisión de Inhibidores de histona desacetilasa con alta actividad enzimática, y que también exhiban propiedades convenientes tales como la actividad celular y la incrementada biodisponibilidad, preferiblemente, la biodisponibilidad oral, y que posean pocos efectos colaterales.

Los compuestos novedosos de la presente invención resuelven el problema que se describe anteriormente. Los compuestos se diferencia la técnica anterior en su estructura.

Los compuestos de la presente invención muestran excelente actividad enzimática inhibitoria de histona desacetilasa *in vitro*. Los presentes compuestos poseen propiedades convenientes con respecto a la actividad celular y propiedades específicas con respecto a la inhibición de la progresión del ciclo celular, en ambos puntos de referencia G1 y G2 (capacidad de inducción p21). Los compuestos de la presente invención muestran buena estabilidad metabólica y alta biodisponibilidad, y más en particular, muestran biodisponibilidad oral. Además, los compuestos de la presente invención tienen una baja afinidad para las enzimas p450, lo cual reduce el riesgo de interacción adversa medicamento-medicamento, permitiendo también un margen de seguridad más amplio.

Esta invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I)



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

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

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

cada Q es nitrógeno o ;

cada X es nitrógeno o ;

cada Y es nitrógeno o ;

cada Z es nitrógeno o ;

R^1 es $-C(O)NR^8R^9$, $-N(H)C(O)R^{10}$, $-C(O)-\text{alcanodiol}C_{1-6}SR^{10}$, $-NR^{11}C(O)N(OH)R^{10}$, $-NR^{11}C(O)\text{alcanodiol}C_{1-6}SR^{10}$, $-NR^{11}C(O)C=N(OH)R^{10}$ u otro grupo quelante de Zn

en donde R^8 y R^9 se seleccionan cada uno de manera independiente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo alquilo C_{1-6} , amino alquilo C_{1-6} o aminoarilo;

R^{10} se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , aril alquilo C_{1-6} , alquilpirazinilo C_{1-6} , piridinona, pirrolidinona o metilimidazolilo;

R^{11} se selecciona en forma independiente entre hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

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

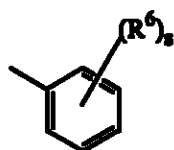
cada R^3 representa en forma independiente un átomo de hidrógeno, y un átomo de hidrógeno puede ser reemplazado con un sustituyente seleccionado entre arilo;

R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxilo alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , aril alquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino alquilo C_{1-6} , aminocarbonil alquilo C_{1-6} , hidroxycarbonil alquilo C_{1-6} , hidroxiaminocarbonilo, alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} , o di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ;

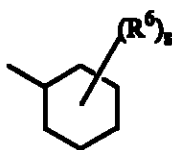
R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , hidroxilo alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} , o arilo;



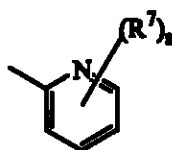
es un radical seleccionado entre



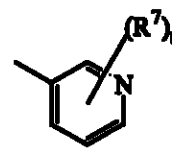
(a-1)



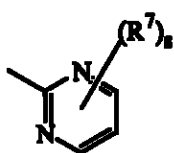
(a-2)



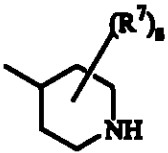
(a-3)



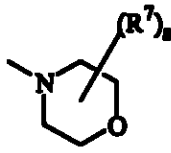
(a-4)



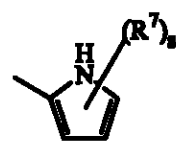
(a-5)



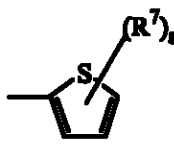
(a-6)



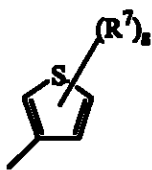
(a-7)



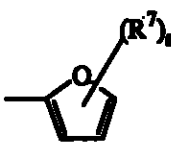
(a-8)



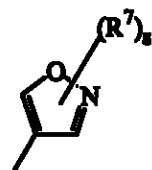
(a-9)



(a-10)



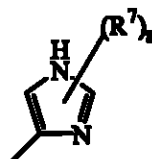
(a-11)



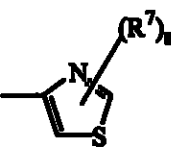
(a-12)



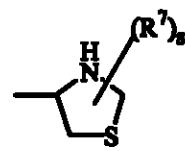
(a-13)



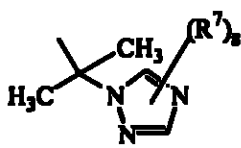
(a-14)



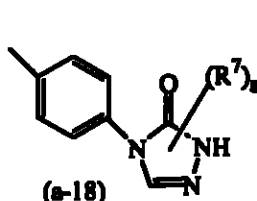
(a-15)



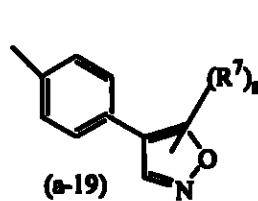
(a-16)



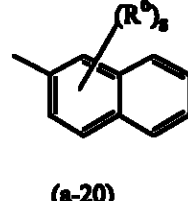
(a-17)



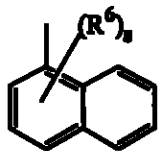
(a-18)



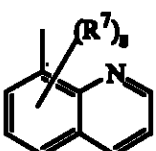
(a-19)



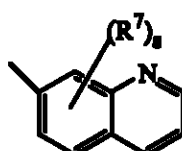
(a-20)



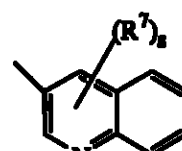
(a-21)



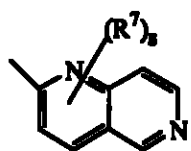
(a-22)



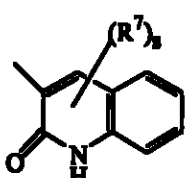
(a-23)



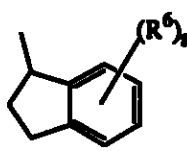
(a-24)



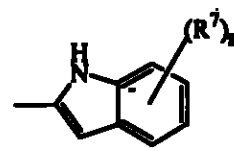
(a-25)



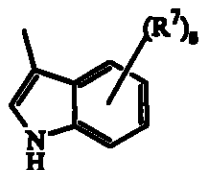
(a-26)



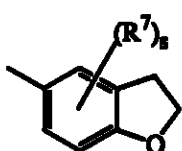
(a-27)



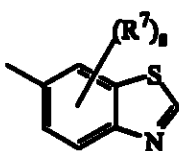
(a-28)



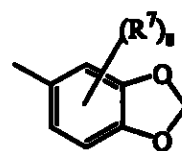
(a-29)



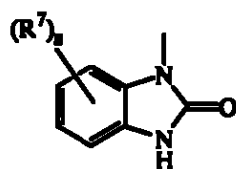
(a-30)



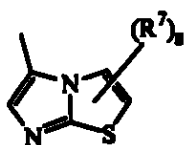
(a-31)



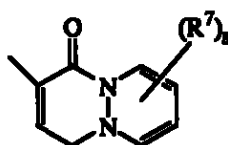
(a-32)



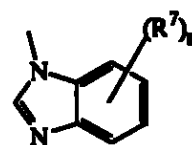
(a-33)



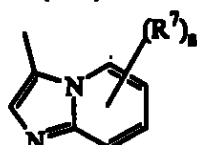
(a-34)



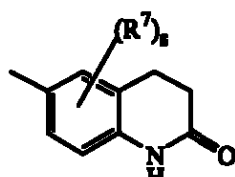
(a-35)



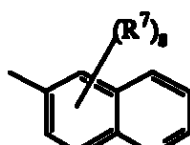
(a-36)



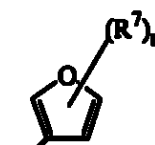
(a-37)



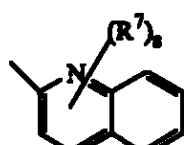
(a-38)



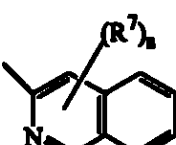
(a-39)



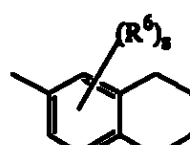
(a-40)



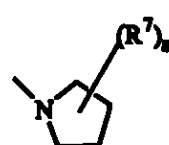
(a-41)



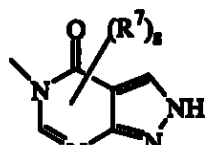
(a-42)



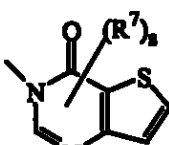
(a-43)



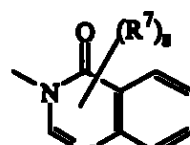
(a-44)



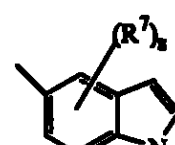
(a-45)



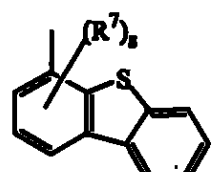
(a-46)



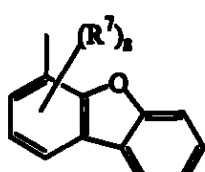
(a-47)



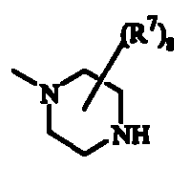
(a-48)



(a-49)



(a-50)



(a-51)

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

cada R^6 y R^7 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; halo; hidroxí; amino; nitro; trihalo alquilo C_{1-6} ; trihalo alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con arilo y cicloalquilo C_{3-10} ; alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilo $oxiC_{1-6}$ alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo oxi carbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; clano alquilo C_{1-6} ; hidroxí alquilo C_{1-6} ; hidroxí alquilo $oxiC_{1-6}$; hidroxí alquiloamino C_{1-6} ; amino alquilo $oxiC_{1-6}$; di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo; di(hidroxí alquilo C_{1-6})amino; (aril)(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo $oxiC_{1-6}$; di(alquilo C_{1-6})amino alquilamino C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino alquilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; arilo oxi ; arilo oxi alquilo C_{1-6} ; aril alquenodilo C_{2-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ;

di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆ (alquilo C₁₋₆)amino;
 di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) amino alquiloC₁₋₆;
 aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₆)amino;
 aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆;
 di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₆)amino; .
 di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; ciano; tiofenilo;
 tiofenilo sustituido con di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆(alquilo C₁₋₆)amino
 alquiloC₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆, alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆, hidroxí
 alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆, hidroxí alquiloC₁₋₆alquilpiperazinilC₁₋₆alquiloC₁₋₆,
 di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆alquiloC₁₋₆,
 alquiloC₁₋₆alquiloC₁₋₆, morfolinil alquiloC₁₋₆, hidroxí alquiloC₁₋₆(alquilo
 C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆, o di(hidroxí alquiloC₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; furanilo; furanilo
 sustituido con hidroxí alquiloC₁₋₆; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo
 sustituido con arilo y alquilo C₁₋₆; alquiltriazolilo C₁₋₆; tetrazolilo; pirrolidinilo;
 pirrolilo; piperidinil alquiloC₁₋₆; morfolinilo; alquilmorfoliniloC₁₋₆; morfolinil
 alquiloC₁₋₆; morfolinil alquiloC₁₋₆; morfolinil alquilaminoC₁₋₆; morfolinil
 alquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆; piperazinilo; alquilpiperazinilo C₁₋₆; alquilpiperaziniloC₁₋₆
 alquiloC₁₋₆; piperazinil alquiloC₁₋₆; naftalenilsulfonilpiperazinilo;
 naftalenilsulfonilpiperidinilo; naftalenilsulfonilo; alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆;
 alquilpiperazinilC₁₋₆ alquilaminoC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆ alquilaminoC₁₋₆ alquiloC₁₋₆;
 alquilpiperazinilsulfoniloC₁₋₆; aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆;
 aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆; di(alquilo C₁₋₆)
 aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆;
 hidroxí alquilpiperaziniloC₁₋₆; hidroxí alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆;
 alquiloC₁₋₆alquiloC₁₋₆; alquiloC₁₋₆alquiloC₁₋₆; piperidinilamino
 alquilaminoC₁₋₆; piperidinilamino alquilaminoC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; (alquilpiperidinilC₁₋₆)
 (hidroxí alquiloC₁₋₆)amino alquilaminoC₁₋₆; (alquilpiperidinilC₁₋₆)(hidroxí alquiloC₁₋₆)
 amino alquilaminoC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; hidroxí alquiloC₁₋₆ alquilpiperazinilC₁₋₆;
 hidroxí alquiloC₁₋₆ alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; (hidroxí alquiloC₁₋₆)(alquilo C₁₋₆)
 amino; (hidroxí alquiloC₁₋₆)(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; hidroxí alquilaminoC₁₋₆
 alquilo C₁₋₆; di(hidroxí alquiloC₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; pirrolidinil alquiloC₁₋₆;
 pirrolidinil alquiloC₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos
 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o trihalo alquiloC₁₋₆; piridinilo;
 piridinilo sustituido con alquiloC₁₋₆, ariloC₁₋₆ o arilo; pirimidinilo;
 tetrahidropirimidinilpiperazinilo; tetrahidropirimidinilpiperazinil alquiloC₁₋₆;
 quinolinilo; indol; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes
 seleccionados en forma independiente entre halo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆,

alquiloxiC₁₋₆; hidroxi alquiloC₁₋₄, trifluometilo, trifluometiloxi, hidroxi alquiloxiC₁₋₄, alquilsulfoniloC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₄alquiloxiC₁₋₄, alquiloxicarbonilo C₁₋₄, amino alquiloxiC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquiloxiC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)aminocarbonilo, di(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino(alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)amino(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄(alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₄)amino, aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₆, ciano, piperidinil alquiloxiC₁₋₄, pirrolidinil alquiloxiC₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₄, hidroxi alquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxi alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, alquilo xipiperidiniloC₁₋₄, alquilo xipiperidiniloC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, hidroxi alquilo xilC₁₋₄ alquilpiperazinilC₁₋₄, hidroxi alquilo xilC₁₋₄ alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, (hidroxi alquiloC₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)amino, (hidroxi alquiloC₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, di(hidroxi alquiloC₁₋₄)amino, di(hidroxi alquiloC₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, furanilo, furanilo sustituido con -CH=CH-CH=CH-, pirrolidinil alquiloC₁₋₄, pirrolidinil alquilo xilC₁₋₄, morfolinilo, morfolinil alquilo xilC₁₋₄, morfolinil alquiloC₁₋₄, morfolinil alquilaminoC₁₋₄, morfolinil alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, piperazinilo, alquilpiperazinilo C₁₋₄, alquilpiperaziniloC₁₋₄alquilo xilC₁₋₄, piperazinil alquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄ alquilaminoC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄ alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₆, tetrahidropirimidinilpiperazinilo, tetrahidropirimidinilpiperazinil alquiloC₁₋₄, piperidinilamino alquilaminoC₁₋₄, piperidinilamino alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, (alquilpiperidinilo C₁₋₄)(hidroxi alquiloC₁₋₄)amino alquilaminoC₁₋₄, (alquilpiperidinilo C₁₋₄)(hidroxi alquiloC₁₋₄)amino alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, piridinil alquilo xilC₁₋₄, hidroxi alquilaminoC₁₋₄, hidroxi alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquilaminoC₁₋₄, aminotladiazolilo, aminosulfonilpiperazinil alquilo xilC₁₋₄, o tiofenil alquilaminoC₁₋₄;

cada R⁶ y R⁷ se pueden colocar sobre el nitrógeno en reemplazo del hidrógeno;

arilo en lo anterior es fenilo, o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquilo xil C₁₋₆, trifluometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

Los términos "inhibidor histona desacetilasa" o "inhibidor de histona desacetilasa" se utilizan para identificar un compuesto capaz de interactuar con una histona desacetilasa y que inhibe su actividad, más en particular, su actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática de histona desacetilasa significa la reducción de la capacidad de una histona desacetilasa para remover un grupo acetilo de una histona. Preferiblemente, dicha inhibición es específica, es decir, el inhibidor de histona desacetilasa reduce la capacidad de una histona desacetilasa para remover un grupo acetilo de una histona a una concentración inferior a la concentración del inhibidor que se necesita para producir algún otro efecto biológico no asociado.

Tal como se utiliza en las definiciones anteriores y en adelante, halo es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo C_{1-4} define radicales hidrocarburos saturados de cadena recta y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; alquilo C_{1-6} incluye alquilo C_{1-4} y los homólogos superiores del mismo que tienen 5 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pentilo, 2-metil-butilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares; alcánodilo C_{1-6} define radicales hidrocarburos saturados de cadena recta y ramificada bivalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodilo, 1,3-propanodilo, 1,4-butanodilo, 1,5-pentanodilo, 1,6-hexanodilo y los isómeros ramificados de los mismos, tales como 2-metilpentanodilo, 3-metilpentanodilo, 2,2-dimetilbutanodilo, 2,3-dimetilbutanodilo y similares; trihalo alquilo C_{1-6} define alquilo C_{1-6} que contiene tres sustituyentes de halo idénticos o diferentes, por ejemplo, trifluometilo; alcanodilo C_{2-6} define radicales hidrocarburos de cadena recta y ramificada bivalentes que contienen un enlace doble y de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenodilo, 2-propenodilo, 3-butenodilo, 2-pentenodilo, 3-pentenodilo, 3-metil-2-butenodilo y similares; aminoarilo define arilo sustituido con amino; y cicloalquilo C_{3-10} incluye grupos hidrocarburos cíclicos que tienen de 3 a 10 carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

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

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables abarcan sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan anteriormente, pretenden comprender las formas de sales de adición de ácidos no tóxicos y terapéuticamente activos que, pueden formar los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (I) con propiedades básicas se pueden convertir en sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento de dicha forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, acético, trifluoacético, propanóico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butanodióico), maléico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y ácidos similares. Los compuestos de la fórmula (I) que tienen propiedades ácidas se pueden convertir en sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables, mediante el tratamiento de dicha forma ácida con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las formas de sales básicas apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, sales metálicas alcalinas y alcalinotérreas, por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabramina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. El término "sales de adición de ácido o base" además comprende los hidratos y las formas de adición de solvente que pueden formar los compuestos de la fórmula (I). Ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

3A

El término "formas estereoquímicamente isoméricas de compuestos de la fórmula (I)", tal como se utiliza en la presente, define todos los compuestos posibles formados por los mismos átomos enlazados por la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables y pueden poseer los compuestos de la fórmula (I), salvo mención o indicación al contrario, la designación química de un compuesto abarca la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dichos compuestos podrían poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la fórmula (I), tanto en forma pura como en mezcla entre sí, pretenden estar abarcados dentro del alcance de la presente invención.

Las formas N-óxido de los compuestos de la fórmula (I) pretenden comprender aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde uno o varios átomos de nitrógeno son oxidados al denominado N-óxido, en particular aquellos N-óxidos en donde uno o más nitrógenos de piperidina, piperazina o piridazino son N-oxidados.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautoméricas. Si bien no se indica en forma explícita en la fórmula anterior, pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Cada vez que se utilice en adelante, el término "compuestos de la fórmula (I)" se pretenden incluir también las sales de adición farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisoméricas.

Tal como se utilizan en la presente, los términos "histona desacetilasa" y "HDAC" pretenden hacer referencia a cualquiera de una familia de enzimas que remuevan grupos acetilo de los grupos ϵ -amino de residuos lisina en la terminal N de una histona. Salvo que el contexto indique otra cosa, el término "histona" pretende hacer referencia a cualquier proteína de histona, incluidas H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5, de cualquier especie. Las proteínas HDAC humanas o productos de genes incluyen, pero no se limitan, a HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3,

HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9 y HDAC-10. La histona desacetilasa también puede derivar de una fuente protozoal o fungal.

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

- a) n es 0, 1 ó 2;
- b) t es 0, 1, 2 ó 3;
- c) cada Q es ;
- d) R¹ es -C(O)NH(OH) o -NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰, en donde R¹⁰ es aril alquiloC₁₋₆ y R¹¹ es hidrógeno;
- e) R² es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o naftalenilsulfonilpirazinilo;
- f) cada R³ en forma independiente representa un átomo de hidrógeno;
- g) R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo alquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆;
- h) R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo alquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆ alquiloC₁₋₆;
- i)  es un radical seleccionado entre (a-1), (a-7) o (a-20);
- j) cada s es en forma independiente 0 ó 1;
- k) cada R⁶ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno; tiofenilo; furanilo; benzofuranilo; fenilo; o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre alquilo C₁₋₆, alquiloC₁₋₆, hidroxilo alquiloC₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, o di(alquilo C₁₋₄)amino;
- l) cada R⁷ se selecciona en forma independiente de hidrógeno.

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

- a) n es 1 ó 2;
- b) t es 0, 1, 2 ó 3;
- c) cada Q es ;
- d) R¹ es -C(O)NH(OH);
- e) R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆;
- f) cada R³ en forma independiente representa un átomo de hidrógeno;
- g) R⁴ es hidrógeno;
- h) R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₆ alquiloC₁₋₆;

i) — $\textcircled{\text{A}}$ es un radical seleccionado entre (a-1) o (a-20);

j) cada s es en forma independiente 0 ó 1;

k) cada R^6 se selecciona en forma independiente entre hidrógeno; tiofenilo; furanilo; benzofuranilo; fenilo; o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-4} o di(alquilo C_{1-4})amino.

Un tercer grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde R^2 es hidrógeno.

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

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

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

a) t es 0;

b) R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alcanodililoC}_{1-6}\text{SR}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{alcanodililoC}_{1-6}\text{SR}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{N}(\text{OH})\text{R}^{10}$ u otro grupo quelante de Zn,

en donde R^8 y R^9 se seleccionan cada uno en forma independiente entre hidrógeno, hidroxialquilo C_{1-6} o aminialquilo C_{1-6} ;

c) R^2 es hidrógeno, halo, hidroxialquilo C_{1-6} , aminialquilo C_{1-6} , trifluometilo o di(alquilo C_{1-6})amino;

d) R^4 es hidrógeno, hidroxialquilo C_{1-6} , aminialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , aril alquilo C_{1-6} , aminocarbonilo, aminialquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} , o di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ;

e) R^5 es hidrógeno;

f) — $\textcircled{\text{A}}$ es un radical seleccionado entre (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-28),

(a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-44), (a-45), (a-46), (a-47), (a-48), o (a-51);

g) cada s es en forma independiente 0, 1, 2, 3 ó 4;

h) R^6 es hidrógeno; halo; hidroxí; amino; nitro; trihalo alquilo C_{1-6} ; trihalo alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilo C_{1-6} ; alquilo $oxi C_{1-6}$; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo oxi carbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; hidroxí alquilo C_{1-6} ; arilo oxi ; di(alquilo C_{1-6})amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido con hidroxí alquilo C_{1-6} ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C_{1-6} ; alquiltriazolilo C_{1-6} ; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquilmorfolinilo C_{1-6} ; piperazinilo; alquilpiperazinilo C_{1-6} ; hidroxí alquilpiperazinilo C_{1-6} ; alquilo xi piperidinilo C_{1-6} ; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} o trihalo alquilo C_{1-6} ; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo $oxi C_{1-6}$, arilo oxi , o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, alquilo C_{1-6} , alquilo $oxi C_{1-6}$, o trifluometilo;

i) R^7 es hidrógeno; halo; hidroxí; amino; nitro; trihalo alquilo C_{1-6} ; trihalo alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilo C_{1-6} ; alquilo $oxi C_{1-6}$; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo oxi carbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; hidroxí alquilo C_{1-6} ; arilo oxi ; di(alquilo C_{1-6})amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, alquilo C_{1-6} , alquilo $oxi C_{1-6}$, o trifluometilo.

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

a) R^8 y R^9 se seleccionan cada uno en forma independiente entre hidrógeno, hidroxí, hidroxí alquilo C_{1-6} , amino alquilo C_{1-6} o aminoarilo;

b) R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , hidroxí alquilo C_{1-6} , alquilo $oxiC_{1-6}$ alquilo C_{1-6} , o di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ;

c) — $\bigcirc$ _A es un radical seleccionado entre (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8), (a-9), (a-10), (a-11), (a-12), (a-13), (a-14), (a-15), (a-16), (a-17), (a-18), (a-19), (a-20), (a-21), (a-22), (a-23), (a-24), (a-25), (a-26), (a-27), (a-28),

(a-29), (a-30), (a-31), (a-32), (a-33), (a-34), (a-35), (a-36), (a-37), (a-38), (a-39), (a-40), (a-41), (a-42), (a-43), o (a-44);

d) cada R^6 y R^7 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; halo; hidroxil; amino; nitró; trihalo alquilo C_{1-6} ; trihalo alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilo C_{1-6} ; alquilo $oxi C_{1-6}$; alquilo $oxiC_{1-6}$ alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; ciano alquilo C_{1-6} ; hidroxil alquilo C_{1-6} ; hidroxil alquilo $oxiC_{1-6}$; hidroxil alquilamino C_{1-6} ; amino alquilo $oxiC_{1-6}$; di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo; di(hidroxil alquilo C_{1-6})amino; aril alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo $oxiC_{1-6}$; di(alquilo C_{1-6})amino alquilamino C_{1-6} ; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; arilo xi ; aril alquenodililo C_{2-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} , di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , o di(hidroxil alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; furanilo; imidazolilo; alquiltriazolilo C_{1-6} ; tetrazolilo; pirrolidinilo; piperidinil alquilo $oxiC_{1-6}$; morfolinilo; alquilmorfolinilo C_{1-6} ; morfolinil alquilo $oxiC_{1-6}$; morfolinil alquilo C_{1-6} ; alquilpiperazinilo C_{1-6} ; alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo $oxiC_{1-6}$; alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; alquilpiperazinilsulfonilo C_{1-6} ; aminosulfonilpiperazinil alquilo $oxiC_{1-6}$; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinil alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilpiperazinil alquilo C_{1-6} ; hidroxil alquilpiperazinilo C_{1-6} ; hidroxil alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; alquilo $oxipiperidiniloC_{1-6}$; alquilo $oxipiperidiniloC_{1-6}$ alquilo C_{1-6} ; hidroxil alquilo $oxiC_{1-6}$ alquilpiperazinilo C_{1-6} ; hidroxil alquilo $oxiC_{1-6}$ alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; (hidroxil alquilo C_{1-6}) (alquilo C_{1-6})amino; (hidroxil alquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; pirrolidinil alquilo $oxiC_{1-6}$; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} o trihalo alquilo C_{1-6} ; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo $oxi C_{1-6}$ o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, amino, alquilo C_{1-6} , alquilo $oxiC_{1-6}$; hidroxil alquilo C_{1-4} , trifluometilo, trifluometilo oxi , hidroxil alquilo $oxiC_{1-4}$, alquilo $oxiC_{1-4}$ alquilo $oxiC_{1-4}$, amino alquilo $oxiC_{1-4}$, di(alquilo C_{1-4})amino alquilo $oxiC_{1-4}$, di(alquilo C_{1-4})amino, di(alquilo C_{1-4})amino alquilo C_{1-4} , di(alquilo C_{1-4})amino

alquiloC₁₋₆(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆, di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆, o di(hidroxi alquiloC₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; furanilo; imidazolilo; alquiltriazolilo C₁₋₆; tetrazolilo; pirrolidinilo; piperidinil alquiloC₁₋₆; morfolinilo; alquilmorfolinilo C₁₋₆; morfolinil alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilo C₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilsulfonilo C₁₋₆; aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆; di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆; hidroxi alquilpiperaziniloC₁₋₆; hidroxi alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; alquiloXipiperidiniloC₁₋₆; alquiloXipiperidiniloC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; hidroxi alquiloXilC₁₋₆ alquilpiperaziniloC₁₋₆; hidroxi alquiloXilC₁₋₆ alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; (hidroxi alquiloC₁₋₆) (alquilo C₁₋₆)amino; (hidroxi alquiloC₁₋₆)(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; pirrolidinil alquiloXilC₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o trihalo alquiloC₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloXil C₁₋₆ o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, amino, alquilo C₁₋₆, alquiloXilC₁₋₆; hidroxi alquiloC₁₋₄, trifluometilo, trifluometiloXil, hidroxi alquiloXilC₁₋₄, alquiloXilC₁₋₄alquiloXilC₁₋₄, amino alquiloXilC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquiloXilC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄ (alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, piperidinil alquiloXilC₁₋₄, pirrolidinil alquiloXilC₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₄, hidroxi alquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxi alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, alquiloXipiperidiniloC₁₋₄, alquiloXipiperidiniloC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, hidroxi alquiloXilC₁₋₄ alquilpiperazinilC₁₋₄, hidroxi alquiloXilC₁₋₄ alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, (hidroxi alquiloC₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)amino, (hidroxi alquiloC₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, pirrolidinil alquiloXilC₁₋₄, morfolinil alquiloXilC₁₋₄, morfolinil alquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilo C₁₋₄, alquilpiperaziniloC₁₋₄alquiloXilC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, hidroxi alquilaminoC₁₋₄, di(hidroxi alquiloC₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋

4) amino alquilaminoC₁₋₄, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinil alquiloxiC₁₋₄, o tiofenil alquilaminoC₁₋₄.

Otro grupo preferido de compuestos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde t es 0;

R¹ es -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)-alcanodililoC₁₋₆SR¹⁰, -NR¹¹C(O)N(OH)R¹⁰, -NR¹¹C(O)alcanodililoC₁₋₆SR¹⁰, -NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰ u otro grupo quelante de Zn, en donde R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno en forma independiente entre hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo alquiloC₁₋₆ o amino alquiloC₁₋₆;

R² es hidrógeno, halo, hidroxilo, amino, nitró, alquiloC₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, trifluometilo o di(alquilo C₁₋₆)amino;

R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, hidroxilo alquiloC₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, aril alquiloC₁₋₆, aminocarbonilo, amino alquiloC₁₋₆, alquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆, o di(alquiloC₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno;

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

cada s es en forma independiente 0, 1, 2, 3 ó 4;

R⁶ es hidrógeno; halo; hidroxilo; amino; nitró; trihalo alquiloC₁₋₆; trihalo alquiloxiC₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; hidroxilo alquiloC₁₋₆; ariloxi; di(alquilo C₁₋₆)amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido con hidroxilo alquiloC₁₋₆; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C₁₋₆; alquiltriazolilo C₁₋₆; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquilmorfolinilo C₁₋₆; piperazinilo; alquilpiperaziniloC₁₋₆; hidroxilo alquilpiperaziniloC₁₋₆, alquiloxi alquilpiperidinilo C₁₋₆; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o trihalo alquilo C₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloxi C₁₋₆, ariloxi, o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o

dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, o trifluometilo; y

R⁷ es hidrógeno; halo; hidroxil; amino; nitro; trihalo alquiloC₁₋₆; trihalo alquiloxiC₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquiloxicarbonilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; hidroxil alquiloC₁₋₆; ariloxi; di(alquilo C₁₋₆)amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, o trifluometilo.

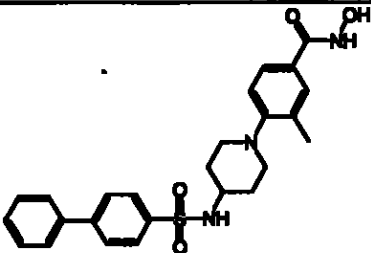
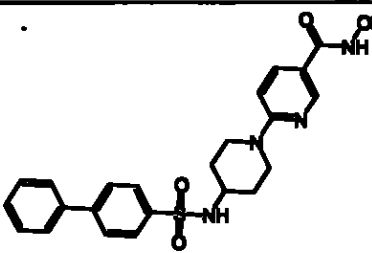
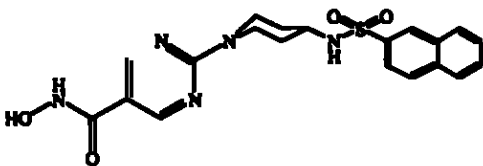
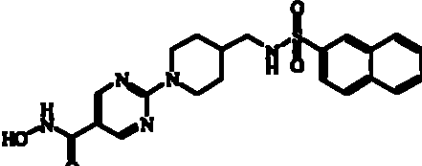
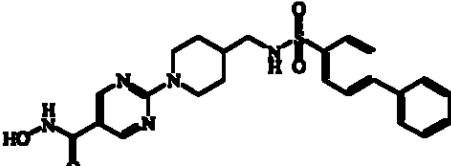
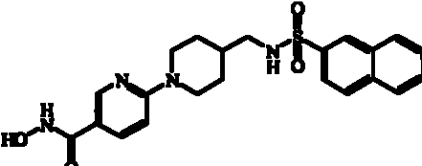
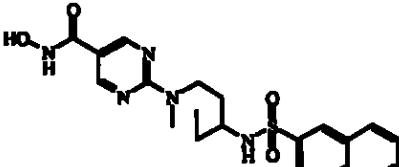
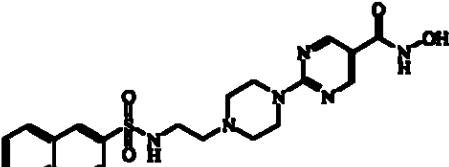
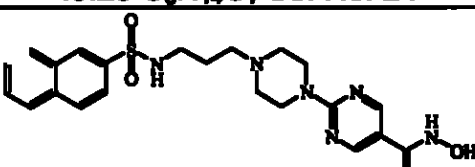
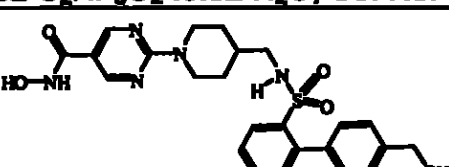
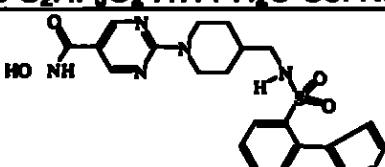
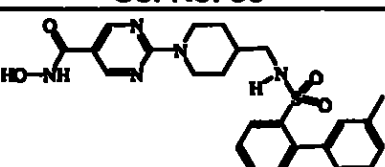
Un grupo de compuestos más preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde n es 0, 1 ó 2; t es 0, 1, 2 ó 3; cada Q es ; R¹ es -C(O)NH(OH) o -NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰, en donde R¹⁰ es aril alquiloC₁₋₆ y R¹¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o naftalenilsulfonilpirazinilo; cada R³ en forma independiente representa un átomo de hidrógeno; R⁴ es hidrógeno, hidroxil, hidroxil alquiloC₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxil alquiloC₁₋₆ o alquiloxiC₁₋₆ alquiloC₁₋₆;

 es un radical seleccionado entre (a-1), (a-7) o (a-20); cada s es en forma independiente 0 ó 1; cada R⁶ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno; tiofenilo; furanilo; benzofuranilo; fenilo; o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, hidroxil alquiloC₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, o di(alquilo C₁₋₄)amino, y cada R⁷ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno.

Un grupo de compuestos aún más preferidos consiste en aquellos compuestos de la fórmula (I) en donde n es 1 ó 2; t es 0, 1, 2 ó 3; cada Q es ; R¹ es -C(O)NH(OH); R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆; cada R³ en forma independiente representa un átomo de hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o alquiloxiC₁₋₆ alquiloC₁₋₆;  es un radical seleccionado entre (a-1) o (a-20); cada s es en forma independiente 0 ó 1; y cada R⁶ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno; tiofenilo; furanilo; benzofuranilo; fenilo; o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, hidroxil alquiloC₁₋₄ o di(alquilo C₁₋₄)amino.

40

Los compuestos más preferidos son los compuestos No. 13, No. 15, No. 2, No. 5, No. 21, No. 4, No. 24, No. 32, No. 26, No. 36, No. 38, No. 39, No. 40, No. 41, No. 42, No. 43, No. 44 y No. 35.

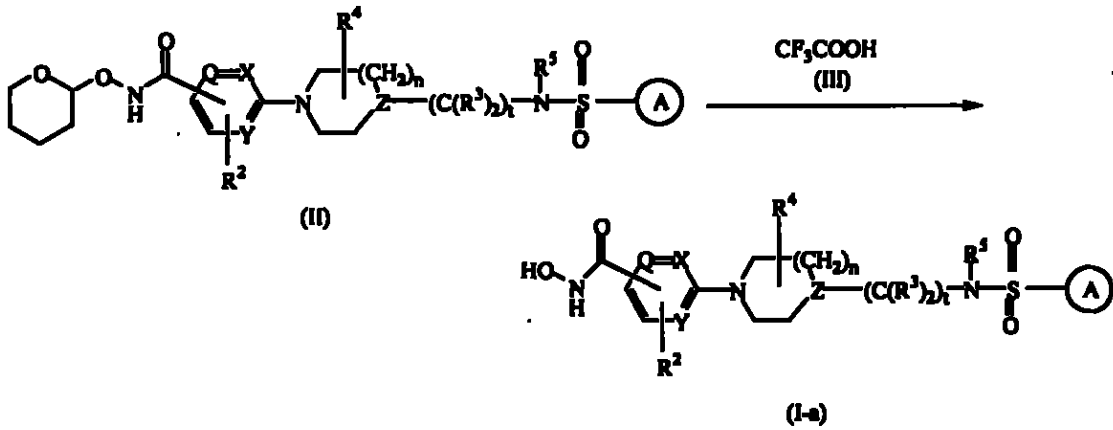
	
Co. No. 13	Co. No. 15
	
Co. No. 2	Co. No. 5
	
.07 CH ₃ OH; Co. No. 21	Co. No. 4
	
.023 C ₈ H ₁₄ O; Co. No. 24	.082 C ₂ HF ₃ O ₂ .082 H ₂ O; Co. No. 32
	
.085 C ₂ HF ₃ O ₂ .111 H ₂ O Co. No. 26	Co. No. 36
	
Co. No. 38	Co. No. 39

41

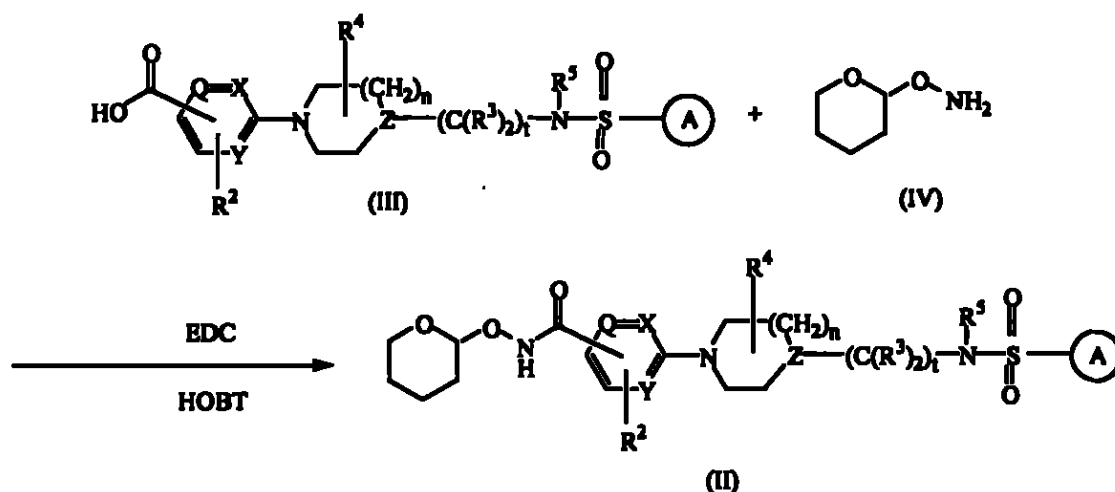
Co. No. 40	Co. No. 41
Co. No. 42	Co. No. 43
Co. No. 44	Co. No. 35

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos se pueden preparar de manera convencional. Se contemplan dos rutas sintéticas generales como ejemplos:

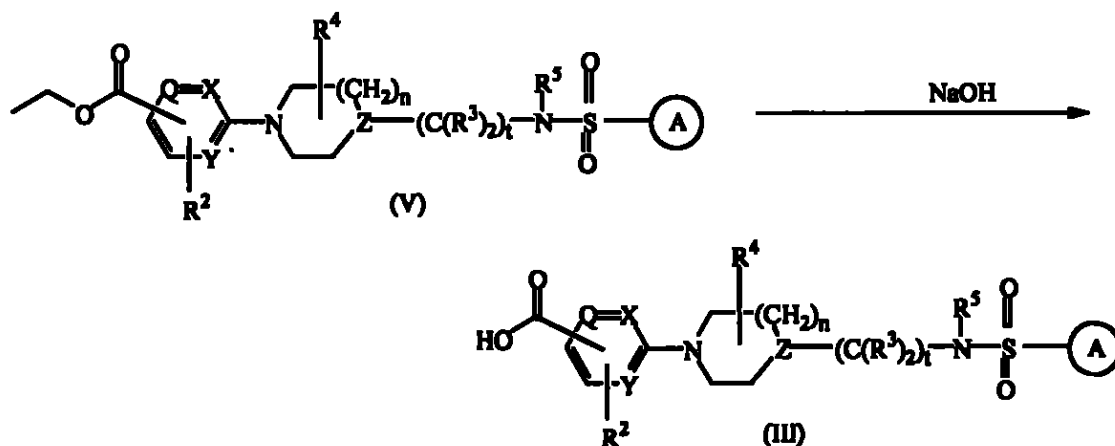
1a) Se pueden preparar ácidos hidroxámicos de la fórmula (I), en donde R¹ es -C(O)NH(OH), donde se hace referencia a dichos compuestos como compuestos de la fórmula (I-a), mediante la reacción de un intermediario de la fórmula (II) con un ácido apropiado, tal como, por ejemplo, ácido trifluoacético. Dicha reacción se efectúa en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, metanol.



1b) los intermediarios de la fórmula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario de la fórmula (III) con un intermediario de la fórmula (IV), en presencia de reactivos apropiados, tales como *N'*-(etilcarbonimidoil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monoclorhidrato (EDC) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBT). La reacción se puede efectuar en un solvente adecuado, tal como una mezcla de DCM y THF.

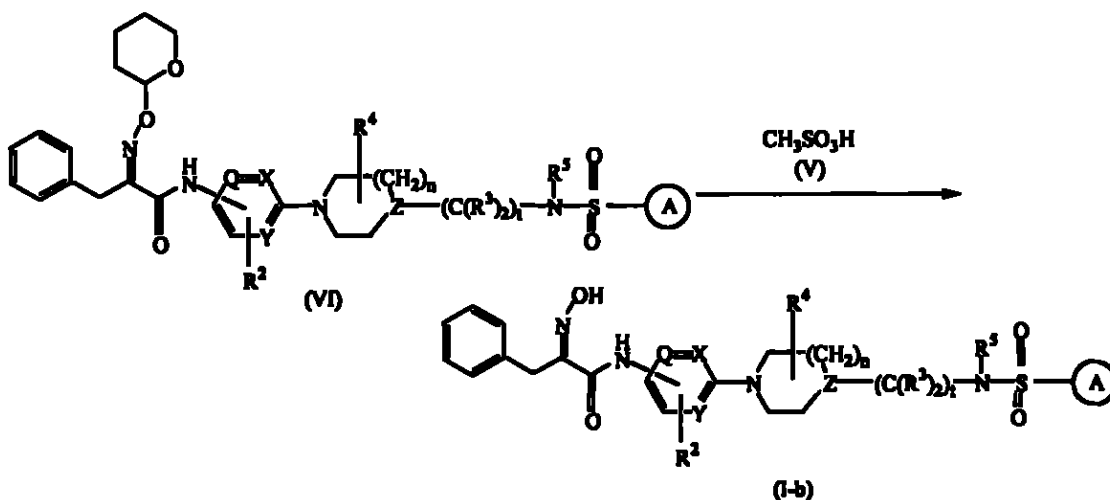


1c) los intermediarios de la fórmula (III) se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario de la fórmula (V) con una base apropiada, tal como NaOH, en presencia de un solvente adecuado, tal como etanol.



2) Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^1 es $-NHC(O)C=N(OH)R^{10}$, en donde R^{10} es aril alquilo C_{1-6} , donde se hace referencia a dichos compuestos como compuestos de la fórmula (I-b), se pueden preparar mediante la reacción de un intermediario de la fórmula (VI) con un ácido apropiado, tal como, por ejemplo,

ácido metanosulfónico. Dicha reacción se efectúa en un solvente apropiado, tal como, por ejemplo, metanol.



Los compuestos de la fórmula (I) además se pueden preparar de manera conveniente por medio de técnicas de síntesis de fase sólida. En general, la síntesis de fase sólida incluye la reacción de un intermediario en una síntesis con un soporte polimérico. Este intermediario con sostén de polímero puede ser transportado luego a través de una cantidad de etapas de síntesis. Después de cada etapa, la filtración de la resina y el lavado de la misma numerosas veces con varios solventes remueven las impurezas. En cada etapa la resina puede dividirse para reaccionar con varios intermediarios en la siguiente etapa, permitiendo así la síntesis de una gran cantidad de compuestos. Después de la última etapa en el procedimiento, la resina es tratada con un reactivo o proceso para disociar la resina de la muestra. Una explicación más detallada de las técnicas utilizadas en la química de fase sólida se describe, por ejemplo, en "The Combinatorial Index" (B. Bunin, Academic Press) y en "Novabiochem's 1999 Catalogue & Peptide Synthesis Handbook" (Novabiochem AG, Suiza), ambos incorporados a la presente como referencia.

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

Los compuestos de la fórmula (I), tal como son preparados en los procesos que se describen anteriormente, son en general mezclas racémicas de enantiómeros,

los cuales pueden separarse unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de la fórmula (I) pueden ser convertidos en las correspondientes formas de sales diastereoméricas mediante la reacción con un ácido quiral adecuado. Posteriormente dichas formas de sales diastereoméricas son separadas, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccional, y los enantiómeros son liberados de las mismas por álcali. Otra manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de la fórmula (I) incluye la cromatografía líquida, utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también se pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales iniciales apropiados, siempre y cuando la reacción se produzca en forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán de manera conveniente materiales iniciales enantioméricamente puros.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos poseen propiedades farmacológicas de valor, en cuanto a que poseen un efecto inhibitorio de histona desacetilasa (HDAC).

Esta invención provee un método para la inhibición del crecimiento anormal de células, incluidas células transformadas, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. El crecimiento anormal de células se refiere al crecimiento de células independientemente de los mecanismos normales de regulación (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye la inhibición de crecimiento tumoral, tanto en forma directa, causando la detención del crecimiento, la diferenciación terminal y/o apoptosis de células cancerosas, como en forma indirecta, mediante la inhibición de la neovascularización de tumores.

Esta invención además provee un método para la inhibición del crecimiento tumoral mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un individuo, por ejemplo, un mamífero (y más en particular,

un ser humano) que necesite dicho tratamiento. En particular, esta invención provee un método para la inhibición del crecimiento tumoral mediante la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención. Ejemplos de tumores que se pueden inhibir incluyen, pero no se limitan, a cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma, e incluido cáncer de pulmón de célula no pequeña), cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático tal como, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata, incluida la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos de líneas linfoides (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, linfoma de célula B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (en inglés, AML)), cáncer folicular tiroideo, síndrome mielodisplástico (en inglés, MDS), tumores de origen mesenquimal (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de la piel (por ejemplo, queratoacantomas), carcinoma de seno (por ejemplo, cáncer de seno avanzado), carcinoma de riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de la vejiga y carcinoma epidérmico.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar para otros propósitos terapéuticos, por ejemplo:

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

b) tratamiento de artropatías y condiciones osteopatológicas tales como artritis reumatoidea, osteoartritis, artritis juvenil, gota, poliartritis, artritis psoriática, espondilitis anquilósica y lupus sistémico eritematoso;

c) inhibición de la proliferación celular del músculo liso, incluidos trastornos proliferativos vasculares, aterosclerosis y restenosis;

d) tratamiento de condiciones inflamatorias y condiciones dérmicas tales como colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, rinitis alérgica, enfermedad de injerto contra huésped, conjuntivitis, asma, ARDS, enfermedad de Behcets,

rechazo de transplante, urticaria, dermatitis alérgica, alopecia areata, escleroderma, exantema, eccema, dermatomiositis, acné, diabetes, eritematosis de lupus 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 la vascularización ocular, incluido vasculopatía que afecta los vasos retinales y coroidales;

g) tratamiento de una disfunción cardíaca;

h) inhibición de condiciones inmunosupresoras 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 de una neuropatología que produzca un trastorno cognitivo, por ejemplo, mal de Alzheimer o enfermedades neuronales relacionadas con la poliglutamina;

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

n) tratamiento de atrofia muscular espinal;

o) tratamiento de otras condiciones patológicas receptivas de tratamiento mediante la potenciación de la expresión de un gen;

p) aumento de la terapia de genes.

En consecuencia, la presente invención describe los compuestos de la fórmula (I) para el uso como medicamento, así como también el uso de estos compuestos de la fórmula (I) para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una o más de las condiciones que se mencionan anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I), las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos pueden tener propiedades de diagnóstico de valor, en cuanto a que se pueden utilizar para la detección o la identificación de una HDAC en una muestra

biológica, los cuales comprenden la detección o medición de la formación de un complejo entre un compuesto rotulado y una HDAC.

Los métodos de detección o identificación pueden utilizar compuestos rotulados con agentes de rotulación tales como radioisótopos, enzimas, sustancias fluorescentes, sustancias luminosas, etc. Ejemplos de los radioisótopos incluyen ^{125}I , ^{131}I , ^3H y ^{14}C . Habitualmente, las enzimas se detectan por lo general mediante la conjugación de un sustrato apropiado, que a su vez, cataliza una reacción detectable. Ejemplos de estas enzimas incluyen, por ejemplo, beta-galactosidasa, beta-glucosidasa, fosfatasa alcalina, peroxidasa y malato deshidrogenasa, con preferencia, peroxidasa de rábano rusticano. Las sustancias luminosas incluyen, por ejemplo, luminol, derivados de luminol, luciferina, aecuorina y luciferasa.

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

En vista de sus útiles propiedades farmacológicas, los presentes compuestos pueden formularse en varias formas farmacéuticas para propósitos de administración.

Para la preparación de las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de ácido o base, como el ingrediente activo, se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable; dicho portador puede adoptar una amplia variedad de formas, según la manera de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son convenientes en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración vía oral, rectal, percutánea, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, 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 desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más conveniente, en cuyo caso, se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá por lo general agua estéril, por lo menos en gran parte, si bien pueden incluirse otros ingredientes, para ayudar a la solubilidad, por ejemplo. Ejemplo, se pueden preparar soluciones inyectables, en las cuales el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar las suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, opcionalmente el portador comprende un agente reforzador de penetración y/o un agente humectante adecuado, en forma opcional, combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza, en proporciones menores, cuyos aditivos no causan un efecto nocivo significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, por ejemplo, como parche transdérmico, como una mácula en el lugar, o como un ungüento.

Específicamente es conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria tal como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones de la presente se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada una con una cantidad predeterminada de ingrediente activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociado con el portador farmacéutico necesario. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son tabletas (incluidas tabletas ranuradas o revestidas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, suspensiones o soluciones inyectables, cucharadas, cucharaditas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

49

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

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

Para el tratamiento de las condiciones mencionadas anteriormente, los compuestos de la invención se pueden emplear de manera conveniente en combinación con uno o más otros agentes medicinales, más en particular, con otros agentes anticancerígenos. Ejemplos de agentes anticancerígenos son:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, u oxiplatino;
- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel o docetaxel;
- inhibidores de la topoisomerasa I, tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán o topotecán;
- inhibidores de la topoisomerasa II, tales como derivados de podofilotoxina antitumorales, por ejemplo, etoposida o teniposida;
- alcaloides vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;
- derivados de nucleósidos antitumorales, por ejemplo, 5-fluoracilo, gemcitabina o capecitabina;
- agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, carmustina o lomustina;

- derivados de antraciclina antitumorales, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina o mitoxantrona;
- anticuerpos HER2, por ejemplo, trastuzumab;
- antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores del receptor de estrógeno selectivos, por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno;
- inhibidores de la aromatasa, tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol;
- agentes diferenciadores tales como retinoides, vitamina D y agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico (en inglés, RAMBA), por ejemplo, acutano;
- inhibidores de ADN metil transferasa, 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 utiliza en la presente para denotar cualquier compuesto de coordinación de platino inhibidor del crecimiento de células tumorales que proporcione platino en forma de un ion.

El término "compuestos de taxano" indica una clase de compuestos que tiene el sistema de anillo de taxano y relacionada o derivada de extractos de ciertas especies de árboles de tejo (Taxus).

El término "inhibidores de la topoisomerasa" se utiliza para indicar enzimas capaces de alterar la topología de ADN en células eucarióticas. Son decisivos para importantes funciones celulares y para la proliferación celular. Existen dos clases de topoisomerasas en células eucarióticas, a decir, tipo I y tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica de aproximadamente 10,000 de peso molecular. La enzima se enlaza a ADN e introduce un corte de filamento simple transiente, desenrolla la doble hélice (o le permite desenrollarse) y posteriormente sella otra vez el corte antes de disociarse de la hebra de ADN. La topoisomerasa

El tiene un mecanismo de acción similar, que incluye la inducción de cortes de hebras de ADN o la formación de radicales libres.

El término "compuestos de camptotecina" se utiliza para indicar compuestos que se relacionan o derivan del compuesto madre camptotecina, precursor, el cual es un alcaloide insoluble en agua derivado del árbol chino *Camptothecin acuminata* y del árbol indio *Nothapodytes foetida*.

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

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

El término "agentes alquilantes" abarca un diverso grupo de agentes químicos que poseen el rasgo común de que tienen la capacidad de contribuir, bajo condiciones fisiológicas, grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales, tales como ADN. Con la mayoría de los agentes más importantes, tales como las mostazas de nitrógeno y las nitrosoureas, las porciones alquilantes activas se generan *in vivo* luego de reacciones degradantes de complejos, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son aquéllas que interrumpen 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 y la integridad del ADN en la rápida proliferación de tejidos proporciona la base para sus aplicaciones terapéuticas y para muchas de sus propiedades tóxicas.

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

La amplificación de la proteína de receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2) en carcinomas de seno primarios ha demostrado

correlacionarse con un diagnóstico clínico deficiente para ciertos pacientes. Trastuzumab es un anticuerpo IgG1 kappa monoclonal humanizado, derivado de ADN recombinante altamente purificado, que se reemplaza con alta afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor HER2.

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

En mujeres postmenopáusicas, la principal fuente de estrógeno circulante es de la conversión de andrógenos adrenales y ováricos (androstenediona y testosterona) en estrógenos (estrone y estradiol) por la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La privación de estrógenos a través de la inhibición o inactivación de la aromatasa es un tratamiento eficaz y selectivo para algunas pacientes postmenopáusicas con cáncer de seno hormonodependiente.

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

El término "agentes diferenciadores" abarca compuestos que pueden, de varias maneras, inhibir la proliferación celular e inducir la diferenciación. Se sabe que la vitamina D y los retinoides cumplen una importante función en la regulación del crecimiento y la diferenciación de una amplia variedad de tipos celulares normales y malignos. Los agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinóico (RAMBA) incrementan los niveles de ácidos retinóicos endógenos mediante la inhibición del catabolismo de ácidos retinoicos intermediado por el citocromo P450.

Los cambios de la metilación del ADN se encuentran entre las anomalías más comunes en la neoplasia humana. La hipermetilación dentro de los promotores de genes seleccionados por lo general se asocia con la inactivación de los genes incluidos. El término "inhibidores de ADN metil transferasa" se utiliza para indicar compuestos que actúan a través de la inhibición farmacológica de ADN metil transferasa y la reactivación de la expresión de genes supresores de tumores.

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

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

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

- ácidos grasos de cadena corta, por ejemplo, butirato, 4-fenilbutirato o ácido valpróico;
- ácidos hidroxámicos, por ejemplo, ácido suberoanilida hidroxámico (SAHA), biaril hidroxamato A-161906, aril-N-hidroxicarboxamidas bicíclicas, piroxamida, CG-1521, PXD-101, ácido sulfonamida hidroxámico, LAQ-824, tricoestatina A (TSA), oxamflatina, scriptaid, ácido m-carboxi cinámico, ácido bishidroxámico, o análogo de ácido trapoxina-hidroxámico;
- tetrapéptidos cíclicos, por ejemplo, trapoxina, apidicina o depsipéptido;
- benzamidas, por ejemplo, MS-275 ó CI-994, o
- depudecina.

Para el tratamiento de cáncer, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar a un paciente tal como se describe anteriormente, en conjunto con irradiación. La irradiación significa radiación ionizante y en particular, radiación gamma, especialmente aquella emitida por aceleradores lineales o por radionúclidos, que actualmente son de uso común. La irradiación del tumor por los radionúclidos puede ser externa o interna.

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

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

La presente invención se refiere además a una combinación de acuerdo con la invención para la inhibición del crecimiento de células tumorales.

La presente invención se refiere además a un método de inhibición del crecimiento de células tumorales en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una combinación de acuerdo con la invención.

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

El otro agente medicinal e inhibidor de HDAC se puede administrar en forma simultánea (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias), o en forma secuencial, en cualquier orden. 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 conveniente o sinérgico. Se apreciará que el método preferido y orden de administración y las respectivas cantidades de dosificación y regímenes para cada componente de la combinación dependerán del otro agente medicinal particular e inhibidor de HDAC que se administra, de su ruta de administración, del tumor particular que se trata y del huésped particular que se trate. El método y orden de administración óptimos y las cantidades de dosificación y régimen puede determinarse fácilmente por personas versadas en la técnica, utilizando métodos convencionales y teniendo en cuenta la información que se expone en el presente contexto.

El compuesto de coordinación de platino se administra en forma conveniente en una dosificación de 1 a 500 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo, 50 a 400 mg/m^2 , en particular, para

cisplatino en una dosificación de aproximadamente 75 mg/m² y para carboplatino en aproximadamente 300 mg/m² por curso de tratamiento.

El compuesto de taxano se administra en forma conveniente en una dosificación de 50 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo, 75 a 250 mg/m², en particular, para paclitaxel en una dosificación de aproximadamente 175 a 250 mg/m² y para docetaxel en aproximadamente 75 a 150 mg/m² por curso de tratamiento.

El compuesto de camptotecina se administra en forma conveniente en una dosificación de 0,1 a 400 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo, 1 a 300 mg/m², en particular, para irinotecán en una dosificación de aproximadamente 100 a 350 mg/m² y para topotecán en aproximadamente 1 a 2 mg/m² por curso de tratamiento.

El derivado de podofilotoxina antitumoral se administra en forma conveniente en una dosificación de 30 a 300 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo, 50 a 250 mg/m², en particular, para etoposida en una dosificación de aproximadamente 35 a 100 mg/m² y para teniposida en aproximadamente 50 a 250 mg/m² por curso de tratamiento.

El alcaloide vinca antitumoral se administra en forma conveniente en una dosificación de 2 a 30 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, en particular, para vinblastina en una dosificación de aproximadamente 3 a 12 mg/m², para vincristina en una dosificación de aproximadamente 1 a 2 mg/m² y para vinorelbina en una dosificación de aproximadamente 10 a 30 mg/m² por curso de tratamiento.

El derivado de nucleósido antitumoral se administra en forma conveniente en una dosificación de 200 a 2.500 mg por metro cuadrado (mg/m²) de área de superficie corporal, por ejemplo, 700 a 1.500 mg/m², en particular, para 5-FU en una dosificación de 200 a 500 mg/m², para gemcitabina en una dosificación de aproximadamente 800 a 1.200 mg/m² y para capecitabina en aproximadamente 1.000 a 2.500 mg/m² por curso de tratamiento.

Los agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea se administran en forma conveniente en una dosificación de 100 a 500 mg por metro

cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo, 120 a 200 mg/m^2 , en particular, para ciclofosfamida en una dosificación de aproximadamente 100 a 500 mg/m^2 , para clorambucil en una dosificación de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg , para carmustina en una dosificación de aproximadamente 150 a 200 mg/m^2 y para lomustina, en una dosificación de aproximadamente 100 a 150 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El derivado de antraciclina antitumoral se administra en forma conveniente en una dosificación de 10 a 75 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, por ejemplo, 15 a 60 mg/m^2 , en particular, para doxorubicina en una dosificación de aproximadamente 40 a 75 mg/m^2 , para daunorubicina en una dosificación de aproximadamente 25 a 45 mg/m^2 y para idarrubicina en una dosificación de aproximadamente 10 a 15 mg/m^2 por curso de tratamiento.

Trastuzumab se administra en forma conveniente en una dosificación de 1 a 5 mg por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal, en particular, 2 a 4 mg/m^2 por curso de tratamiento.

El agente antiestrógeno se administra en forma conveniente en una dosificación de aproximadamente 1 a 100 mg , diariamente, de acuerdo con el agente particular y la condición que se trata. Tamoxifeno se administra de manera conveniente en forma oral en una dosificación de 5 a 50 mg , con preferencia, 10 a 20 mg dos veces por día, continuando la terapia durante tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Toremifeno se administra de manera conveniente en forma oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez por día, continuando la terapia durante tiempo suficiente para lograr y mantener un efecto terapéutico. Anastrozol se administra de manera conveniente en forma oral en una dosificación de aproximadamente 1 mg una vez por día. Droloxifeno se administra de manera conveniente en forma oral en una dosificación de aproximadamente 20-100 mg una vez por día. Raloxifeno se administra de manera conveniente en forma oral en una dosificación de aproximadamente 60 mg una vez por día. Exemestano se administra de manera conveniente en forma oral en una dosificación de aproximadamente 25 mg una vez por día.

Estas dosificaciones se pueden administrar por ejemplo, una vez, dos veces o más por curso de tratamiento, el cual puede repetirse por ejemplo, cada 7, 14, 21 ó 28 días.

Teniendo en cuenta sus útiles propiedades farmacológicas, los componentes de las combinaciones de acuerdo con la invención, es decir, el otro agente medicinal y el inhibidor de HDAC, se pueden formular en varias formas farmacéuticas para propósitos de administración. Los componentes se pueden formular en forma separada en composiciones farmacéuticas individuales, o en una composición farmacéutica unitaria que contiene ambos componentes.

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

La presente invención además se relaciona con una combinación de acuerdo con la invención en forma de una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno y un inhibidor de HDAC de acuerdo con la invención, junto con uno o más portadores farmacéuticos.

La presente invención además se relaciona con el uso de una combinación de acuerdo con la invención, en la elaboración de una composición farmacéutica para la inhibición del crecimiento de células tumorales.

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

Parte experimental

Se proporcionan los siguientes ejemplos para propósitos de ilustración.

En adelante, "BINAP" significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, "BSA" significa albúmina de suero bovino, "DCM" significa diclorometano, "DIC" significa diisopropilcarbodiimida, "DIEA" significa diisopropiletilamina, "DIPE" significa diisopropil éter, "DMAP" significa dimetilaminopiridina, "DMF" significa

dimetilformamida, "EDC" significa N'-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, monodlorhidrato, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Hepes" significa ácido 4-(-2-hidroxietyl)-1-piperazina-etanosulfónico, "iPrOH" significa isopropilo, "HOBT" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazol, "MeOH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "NMP" significa N-metilpirrolidinona, "TEA" significa trietilamina, "TFA" significa ácido trifluoacético, "TIS" significa trisopropilsilano, "THF" significa tetrahidrofurano y "THP" significa tetrahidropiranilo.

A. Preparación de los intermediarios

Ejemplo A1

a) Se agregó TEA (0,088 mol, 12,4 ml) a 10°C a una solución de ácido 4-amino-1-piperidinacarboxílico, éster etílico (0,044 mol, 7,6 g) en DCM (110 ml) bajo flujo de N₂. Se agregó por goteo una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,044 mol) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó a 10°C durante 1 hora y 30 minutos, se vació sobre agua hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo fue tomado en éter dietílico, se filtró el precipitado y se secó, dando un rendimiento de 13,8 g. de ácido 4-[(2-naftalenilsulfonil)amino]-1-piperidinacarboxílico, éster etílico, punto de fusión 128°C, Intermediario 1.

b) Se agitó una mezcla de intermediario 1 (0,072 mol) en HCl 12N (290 ml) y se sometió a reflujo durante 48 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació sobre agua hielo y se basificó con NH₄OH. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, luego con éter dietílico y se secó, dando un rendimiento de 15,78 g (76 %) de N-4-piperidinil-2-naftalenosulfonamida, punto de fusión 172°C, intermediario 2.

c) Se agregó por goteo NaH, 60 % (0,0066 mol) a temperatura ambiente a una solución de intermediario 2 (0,0033 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se enfrió hasta 0°C. Se agregó por goteo una solución de ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0043 mol) en THF (8 ml) rápidamente. La

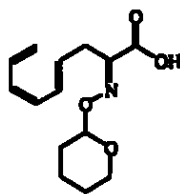
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vació en agua hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,64 g) se cristalizó a partir de CH_3OH /éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,925 g (63 %) de ácido 2-[4-[(2-naftalenilsulfonil)amino]-1-piperidinil]-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico, intermediario 3.

d) Se agitó una mezcla de intermediario 3 (0,0021 mol) e hidróxido de potasio (0,0084 mol) en etanol (20 ml) y se sometió a reflujo durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació sobre agua hielo y se acidificó con HCl , 3 N. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,66 g (76 %) de ácido 2-[4-[(2-naftalenilsulfonil)amino]-1-piperidinil]-5-pirimidinacarboxílico, punto de fusión $> 260^\circ\text{C}$, intermediario 4.

e) Se agregaron TEA (0,0019 mol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodimida (0,0019 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0019 mol) y O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0019 mol) a temperatura ambiente a una solución de intermediario 4 (0,0014 mol) en DCM/THF, 50/50 (20 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y se vació sobre agua hielo. Se agregó DCM. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó, dando un rendimiento de 0,261 g (34 %) de 2-[4-[(2-naftalenilsulfonil)amino]-1-piperidinil]-N-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxl]-5-pirimidinacarboxamida, punto de fusión 226°C , Intermediario 5.

Ejemplo A2

a) Preparación de

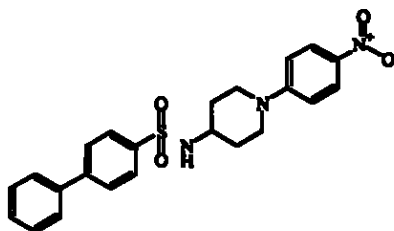


intermediario 6

60

Se agregó (O-(tetrahidro-2H-piran-2-Il)-hidroxilamina (0,0085 mol) a temperatura ambiente, a una mezcla de ácido α -oxo-bencenopropanoico (0,0078 mol) en piridina (12 ml) y EtOH (23 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2,6 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μ m) (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 85/15/1, 70/30/3). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 1,7 g (83 %) de intermediario 6.

b) Preparación de

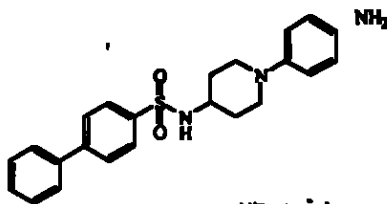


intermediate 7

intermediario 7

Se agregó cloruro de [1,1'-bifenil]-4-sulfonilo (0,0085 mol) a 5°C, a una mezcla de 1-(4-nitrofenil)-4-piperidinamina (0,0071 mol) y TEA (0,0085 mol) en DCM (15 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó K₂CO₃ al 10 %. La mezcla fue extraída con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad, dando un rendimiento de 4,1 g (> 100 %) de intermediario 7.

c) Preparación de

**intermediario 8**

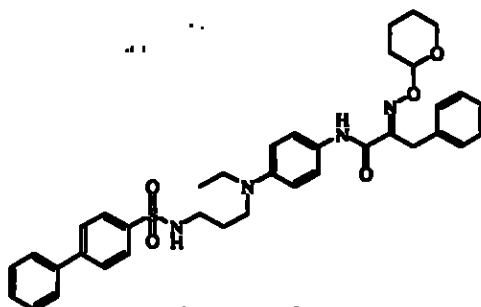
Se agregó cloruro de titanio (0,0568 mol) a temperatura ambiente a una mezcla de intermediario 7 (0,0071 mol) en THF (140 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se vació sobre hielo, se basificó con NaOH, 3 N, se extrajo con DCM y se filtró sobre celita. Se separó la capa

6.5

67

orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo fue tomado en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,9 g (31 %) de Intermediario 8, punto de fusión 200°C .

d) Preparación de

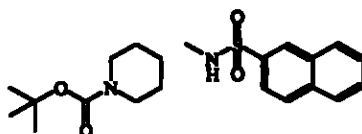


Intermediario 9

Se agregó EDC (0,0012 mol) a una mezcla de Intermediario 8 (0,0009 mol), intermediario 6 (0,0012 mol) y HOBT (0,0012 mol) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó K₂CO₃ al 10 %. La mezcla fue extraída con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,94 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98,5/1,5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0,5 g, 78 %) se cristalizó a partir de CH₃CN/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,426 g (66 %) de Intermediario 9, punto de fusión 190°C.

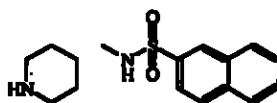
Ejemplo A3

a) Preparación de

**intermediario 10**

Se agregó una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,015 mol) en DCM (30 ml) a 0°C a una solución de ácido 4-(aminometil)-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (0,014 mol) y TEA (0,022 mol) en DCM (30 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vació sobre agua hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con K₂CO₃ al 10 %, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (6 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 4,8 g (84 %) de intermediario 10, punto de fusión 148°C.

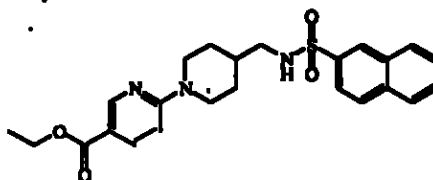
b) Preparación de



intermediario 11

Una mezcla de intermediario 10 (0,0114 mol) en HCl 3 N (50 ml) y THF (10 ml) se agitó a 80°C durante 12 horas, se vació sobre agua hielo, se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 2,6 g (74 %) de intermediario 11, punto de fusión 160°C.

c) Preparación de



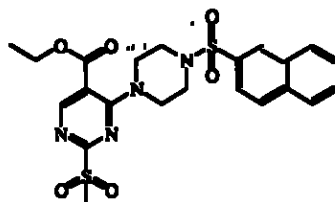
intermediario 12

Se agregó hidruro de sodio al 60 % (0,0098 mol) en forma de porciones a 0°C, a una mezcla de intermediario 11 (0,0049 mol) en DMF (20 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de ácido 6-cloro-3-piridinacarboxílico, éster etílico (0,0064 mol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 horas, luego se enfrió, se vació sobre agua hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado

se filtró, se lavó con agua, luego con éter dietílico y se secó, dando un rendimiento de 1,2 g (54 %) de intermediario 12, punto de fusión 172°C.

Ejemplo A4

Preparación de

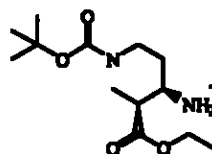


intermediario 13

Se agregó hidruro de sodio al 60 % (0,015 mol) en forma de porciones a temperatura ambiente a una mezcla de 1-(2-naftalenilsulfonyl)-piperazina (0,0075 mol) en THF (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos bajo flujo de N₂. Se agregó por goteo una solución de ácido 4-cloro-2-(metilsulfonyl)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0098 mol) en THF (35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos, se vació sobre agua hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (4,6 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20 a 20/80). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 0,9 g (24 %) de intermediario 13, punto de fusión 80°C.

Ejemplo A5

a) Preparación de

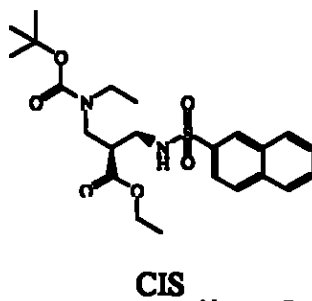


CIS

intermediario 14

Se hidrogenó una mezcla de ácido 4-oxo-1,3-piperidinadicarboxílico, 1-(1,1-dimetiletil) 3-etil éster (0,02 mol), bencenometanamina (0,022 mol) y Pd/C (1 g) en EtOH (100 ml) a 50°C durante 48 horas bajo una presión de 3 bar (0,3 MPa), luego se filtró sobre celita. El filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo (5,9 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μ m) (eluente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 93/7/0,5). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 2,6 g (48 %) de intermediario 14 (CIS).

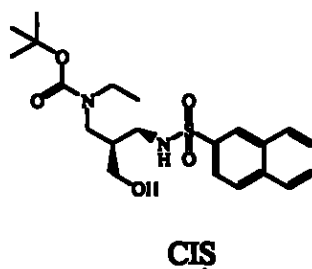
b) Preparación de



intermediario 15

Se agregó una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,0105 mol) en DCM (10 ml) a 5°C a una mezcla de intermediario 14 (0,0095 mol) y TEA (0,0134 mol) en DCM (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vació sobre K₂CO₃ 10 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad, dando un rendimiento de 5,1 g (> 100 %) de intermediario 15 (CIS). Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción.

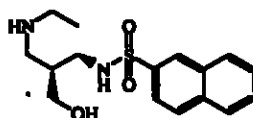
c) Preparación de



intermediario 16

Se agregó por goteo una solución de intermediario 15 (0,0089 mol) en THF (40 ml) a 5°C a una mezcla de tetrahidro-aluminato(1-), litio (0,0098 mol) en THF (40 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 2 horas. Se agregó EtOAc, luego agua fría. La mezcla se extrajo con EtOAc y se filtró sobre celita. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (3,6 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 2,6 g (71 %) de intermediario 16 (CIS), punto de fusión 190°C.

d) Preparación de



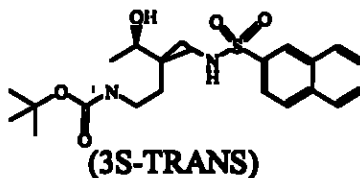
CIS

intermediario 17

Se agitó una mezcla de intermediario 16 (0,0061 mol) en HCl/iPrOH (50 ml) a 50°C durante 8 horas. Se filtró el precipitado, se lavó con éter dietílico y se secó, dando un rendimiento de 1,6 g (73 %) de intermediario 17 (CIS), punto de fusión 206°C.

Ejemplo A6

a) Preparación de

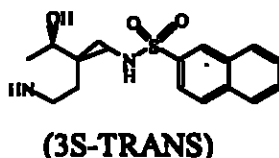


intermediario 18

Se agregó por goteo una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,016 mol) en DCM (40 ml) a 0°C a una mezcla de 1,1-dimetiletil (3S-trans)-4-(aminometil)-3-hidroxi-1-piperidina carboxilato α-hidroxibencenoacetato (1:1) (0,013 mol) y TEA (0,04 mol) en DCM (100 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se vació sobre agua hielo y se

extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 10 %, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (5,5 g) se cristalizó a partir de $CH_3CN/DIPE$. El precipitado se separó por filtración y se secó. Parte (1 g) del residuo (4,4 g, 80 %) se cristalizó en CH_3CN caliente. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, dando un rendimiento de 0,3 g de intermediario 18 (3S-TRANS), punto de fusión $160^\circ C$.

b) Preparación de

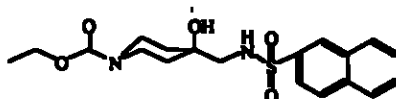


intermediario 19

Se agregó $HCl/iPrOH$ (15 ml) a $0^\circ C$ a una mezcla de Intermediario 18 (0,0036 mol) en $iPrOH$ (20 ml). La mezcla se llevó a temperatura ambiente, se agitó y el solvente se evaporó. Se agregaron hielo y agua. La capa orgánica se basificó con NH_4OH . El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, dando un rendimiento de 0,9 g (78 %) de intermediario 19 (3S-TRANS), punto de fusión $200^\circ C$.

Ejemplo A7

a) Preparación de

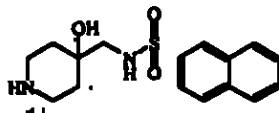


intermediario 20

Se agregó por goteo una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,0238 mol) en DCM (40 ml) a $0^\circ C$ a una mezcla de ácido 4-(aminometil)-4-hidroxi-1-piperidinacarboxílico, éster etílico (0,0198 mol) y TEA (0,036 mol) en DCM (100 ml). La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente durante la noche, se vació sobre agua hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con K_2CO_3 10 %, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (7,6

g) se cristalizó a partir de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 6,2 g (80 %) de Intermediario 20, punto de fusión 145°C .

b) Preparación de

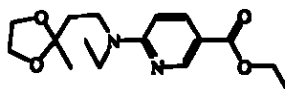


intermediario 21

Se agitó una mezcla de intermediario 20 (0,0076 mol) en HCl 6 N (50 ml) y se sometió a reflujo durante 72 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó. La mezcla se basificó con NaOH 3 N. Se agregó EtOAc . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 2,5 g (100 %) de intermediario 21.

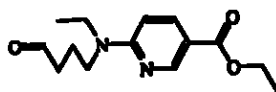
Ejemplo A8

a) Preparación de

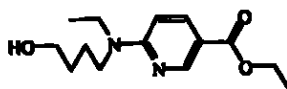


intermediario 22

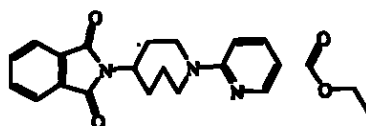
Se agregó hidruro de sodio al 60 % en aceite (0,024 mol) en forma de porciones a 5°C , a una mezcla de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,6]undecano (0,02 mol) en DMF (30 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se agregó ácido 6-cloro-3-piridinacarboxílico, éster etílico (0,024 mol). La mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo varias veces con EtOAc . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad, dando un rendimiento de 4,7 g (77 %) de intermediario 22.

b) Preparación de**Intermediario 23**

Se agitó una mezcla de intermediario 22 (0,0153 mol) en HCl 3 N (45 ml) y MeOH (20 ml) y se sometió a reflujo durante 18 horas, se vació sobre hielo, se basificó con NH_4OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (2,3 g, 57 %) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 60/40). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 1,1 g (27 %) de intermediario 23.

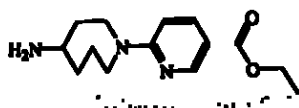
c) Preparación de**intermediate 24****intermediario 24**

Se agregó borohidruro de sodio (0,0046 mol) a 5°C , a una mezcla de intermediario 23 (0,0041 mol) en MeOH (10 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad, dando un rendimiento de 1,2 g (100 %) de intermediario 24.

d) Preparación de**intermediario 25**

Se agitó una mezcla de intermediario 24 (0,041 mol), 1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (0,0054 mol) y trifeníl-fosfina (0,0054 mol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se agregó ácido diazenodicarboxílico, bis(1-metiletil) éster (0,0054 mol), por goteo. La mezcla se agitó durante 18 horas. Se agregó K₂CO₃ 10 %. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (4,6 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30; 15-40 µm). Se recogieron dos fracciones y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 0,55 g (33 %) de intermediario 25.

e) Preparación de

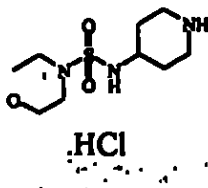


intermediario 26

Se agregó hidrazina, monohidrato (0,54 ml) a una mezcla de intermediario 25 (0,0014 mol) en EtOH (6 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 2 horas. Se agregó NaCl saturado. La mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad, dando un rendimiento de 0,4 g (> 100 %) de intermediario 26.

Ejemplo A9

Preparación de



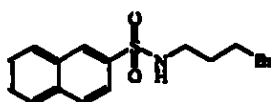
intermediario 37

Se agregó ácido carbonoclorídico, 1-cloroetil éster (0,0088 mol) a una mezcla de *N*-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-4-morfolinasulfonamida (0,0055 mol) en 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 18 horas. El solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo fue tomado en MeOH. La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante un fin de semana. Se evaporó el

solvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó a partir de EtOH/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,95 g (60 %) de intermediario 37, punto de fusión 240°C.

Ejemplo A10

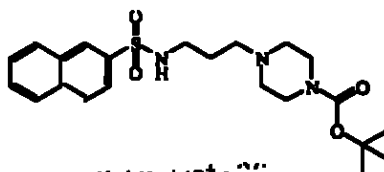
a) Preparación de



intermediario 38

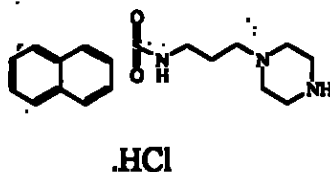
Se agregó TEA (0,03 mol), luego una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,01 mol) en DCM (20 ml) a 5°C a una solución de 3-bromo-1-propanamina, bromhidrato (0,01 mol) en DCM (25 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, luego se agitó durante 2 horas y el solvente se evaporó a 40°C hasta sequedad, dando un rendimiento de 3,28 g (> 100 %) de intermediario 38.

b) Preparación de

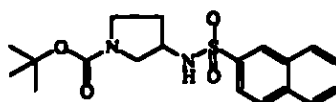


intermediario 39

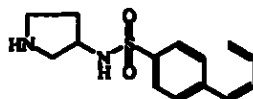
Se agitó una mezcla de intermediario 38 (0,01 mol), ácido 1-piperazinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (0,011 mol) y carbonato de potasio (0,03 mol) en acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (5,1 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 µm) (eluente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporó el solvente, dando un rendimiento de 3,7 g (85 %) de intermediario 39.

c) Preparación de**intermediario 40**

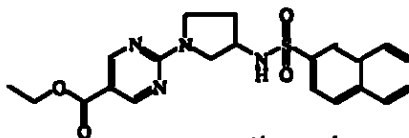
Se agregó HCl 3 N (35 ml) a una mezcla de intermediario 39 (0,0083 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el solvente hasta sequedad. El residuo se recogió en EtOH. Se evaporó el solvente hasta sequedad. El residuo fue tomado en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 2,8 g (91 %) de intermediario 40 .HCl, punto de fusión: 190°C.

Ejemplo A11a) Preparación de**intermediario 41**

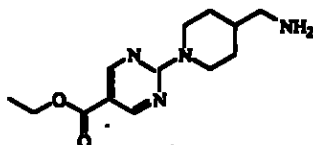
Se agregó una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,043 mol) en DCM (50 ml) a 10°C a una solución de ácido 3-amino-1-pirrolidinacarboxílico, 1,1-dimetil etil éster (0,041 mol) y TEA (0,0615 mol) en DCM (200 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se vació sobre agua hielo y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (48 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (20-45 µm) (eluyente: DCM/EtOAc 90/10 a DCM/MeOH 95/5). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 18 g (> 100 %) de intermediario 41.

b) Preparación de**intermediario 42**

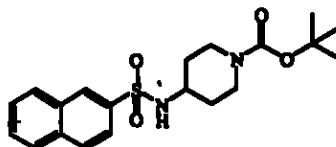
Se agitó una mezcla de intermediario 41 (0,046 mol) en HCl 3 N (180 ml) y THF (45 ml) a 80°C durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se vació sobre hielo de agua, se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (17 g) se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 9,33 g (73 %) de intermediario 42, punto de fusión 158°C.

c) Preparación de**intermediario 43**

Se agregó por goteo una solución de ácido 2-(metilsulfonyl)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0195 mol) en acetonitrilo (40 ml) a 10°C a una solución de intermediario 42 (0,015 mol) y carbonato de potasio (0,03 mol) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos, se vació sobre agua hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (7,64 g) se cristalizó a partir de CH₃CN/éter dietílico. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, dando un rendimiento de 2,21 g (35 %) de intermediario 43, punto de fusión: 180°C.

Ejemplo A12**Preparación de****intermediario 44**

Se agregó por goteo una solución de ácido 2-(metilsulfonyl)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0434 mol) en acetonitrilo (100 ml) a 10°C a una solución de 4-piperidinametamina (0,0868 mol) y carbonato de potasio (0,0434 mol) en acetonitrilo (200 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vació sobre agua hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (14,18 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (20-45 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1 a 80/20/2). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 3,7 g (32 %) de intermediario 44.

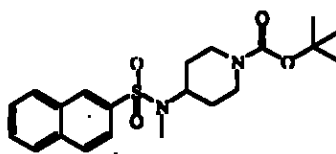
Ejemplo A13**a) Preparación de****intermediario 45**

Se agitó una mezcla de ácido 4-amino-1-piperidinacarboxílico, 1,1-dimetiletil éster (0,025 mol) y TEA (0,035 mol) en DCM (30 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. Se agregó una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,0275 mol) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (11,6 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (20-45 µm)

74

(eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 7,5 g (77 %) de intermediario 45.

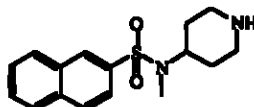
b) Preparación de



intermediario 46

Se agregó hidruro de sodio al 60 % en aceite (0,0033 mol) en forma de porciones a temperatura ambiente, a una mezcla de intermediario 45 (0,0028 mol) en DMF (15 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se agregó yodometano (0,0033 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1,24 g) se disolvió en acetonitrilo. La mezcla se cristalizó a partir de DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,64 g (56 %) de intermediario 46, punto de fusión 130°C.

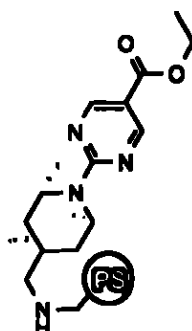
c) Preparación de



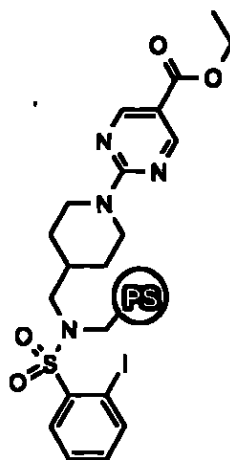
intermediario 47

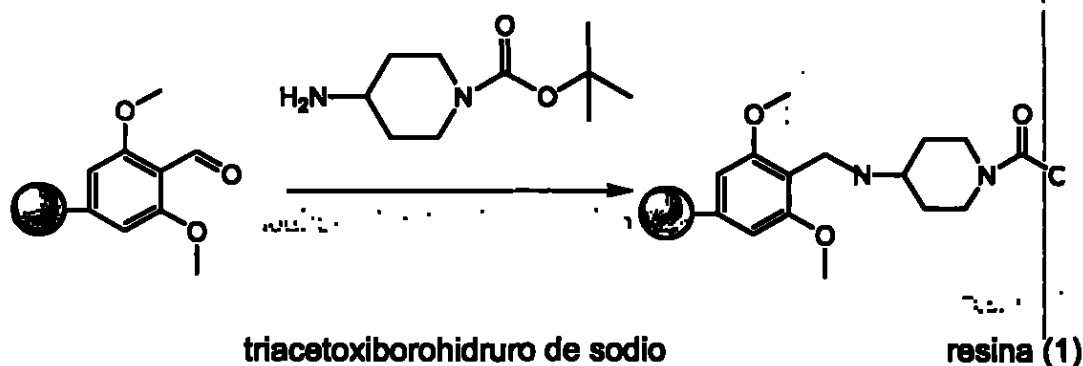
Se agregó ácido trifluoacético (1,5 ml) a una mezcla de intermediario 46 (0,0015 mol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se vació sobre hielo y NH₄OH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad, dando un rendimiento de 0,474 g (100 %) de intermediario 47.

79

Ejemplo A14**a) Preparación de****intermediario 48**

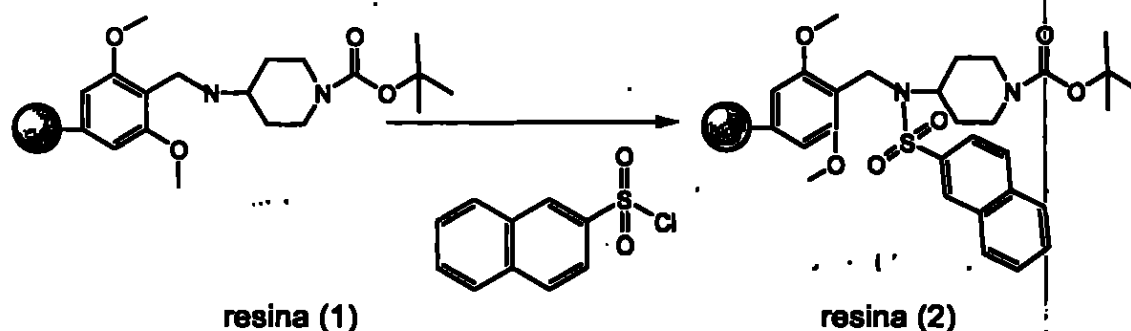
Se disolvieron 2-(3,5-dimetoxi-4-formilfenoxi)etoximetil poliestireno (1 mmol, 0,66 mmol/g, 1,515 g, NovaBiochem, Cat. No. 01-64-0261), intermediario 44 (1 mmol) y titanio(IV)isopropóxido (5 mmol) en DCM (25 ml), y la suspensión se agitó durante 1 hora. Entonces se agregó borohidruro de sodio acetoxi (5 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se lavó dos veces con DCM (10 ml) y dos veces con MeOH (10 ml), luego una vez con DCM con 2 % (v/v) diisopropiletilamina (10 ml) y finalmente, dos veces con DCM (10 ml). La resina se secó al vacío a 50°C durante 2 horas, dando un rendimiento de 1,825 g (cuant.) de intermediario 48.

b) Preparación de**intermediario 49**



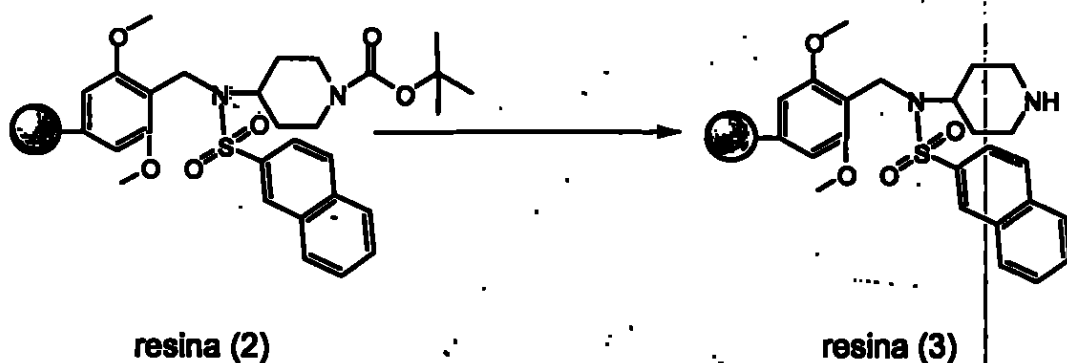
b) Preparación de resina (2)

La resina (1) se lavó tres veces con DCM. A la resina (1) se agregó cloruro de 2-naftalenosulfonilo (215 mg) en 4 ml de DCM y DIEA (307 μ l), la resina se agitó moderadamente durante la noche, la resina se filtró, se lavó con 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH. Esto proporcionó la resina (2), la cual se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin otra purificación.



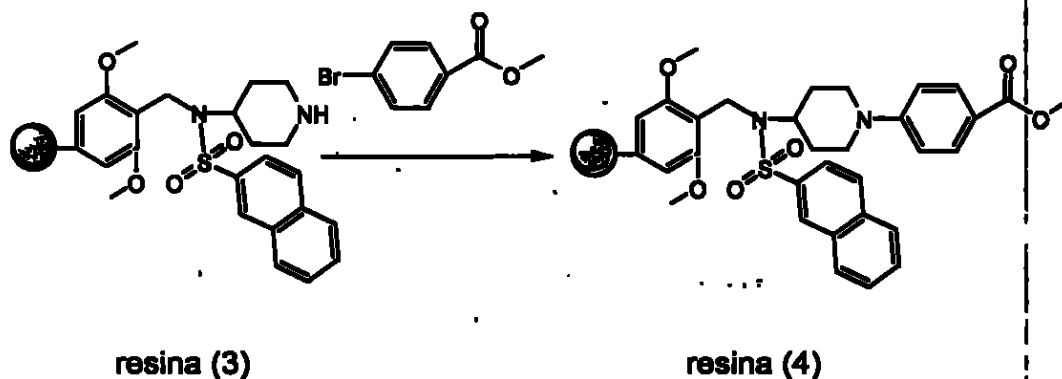
c) Preparación de resina (3)

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



d) Preparación de resina (4)

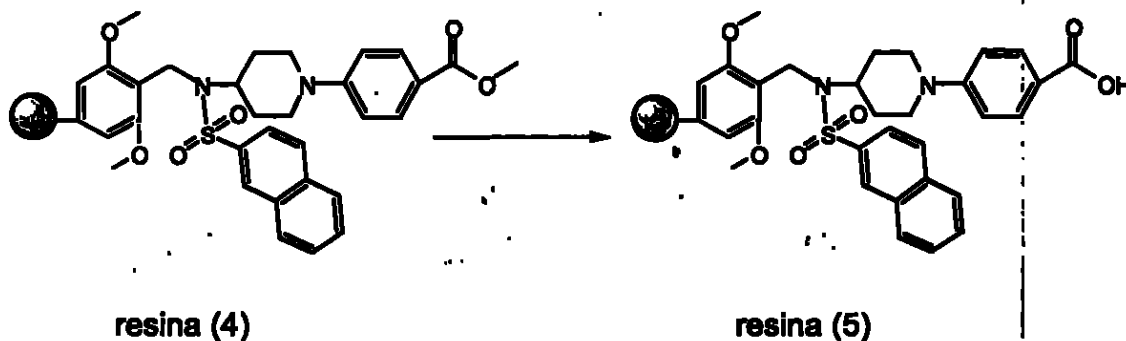
La resina (3) se lavó tres veces con tolueno. A la resina (3) se agregó 4-bromo metilbenzoato (606 mg) en 3 ml de tolueno y BINAP (117 mg) y Cs_2CO_3 (326 mg), la resina se agitó moderadamente durante 45 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregó a la mezcla de reacción $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en 1 ml de tolueno. La resina se agitó moderadamente durante 18 horas a 110°C bajo nitrógeno. La resina se filtró tibia, la resina se lavó 3 x con DMF a 80°C , 3 x con H_2O a 80°C , 3 x con DMF a 80°C , se lavó 3 x con DMF a temperatura ambiente, 3 x con H_2O , 3 x con DMF, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM. Esto proporcionó la resina (4), la cual se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin otra purificación.



e) Preparación de la resina (5)

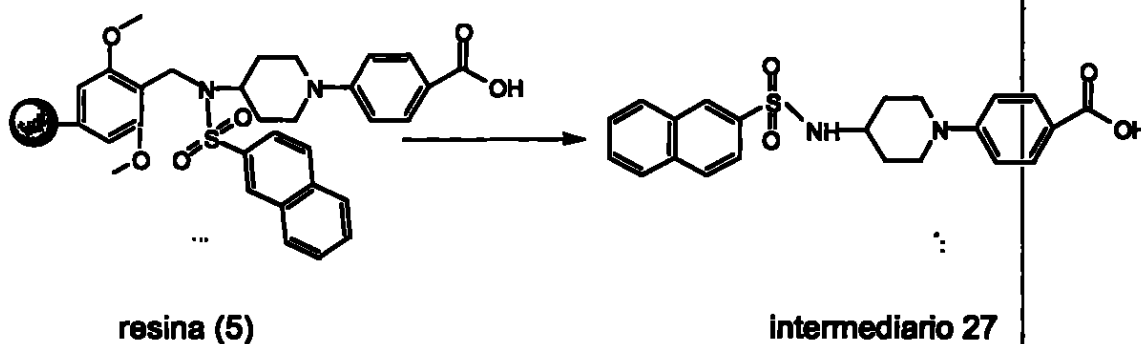
La resina (4) se lavó tres veces con NMP. A la resina (4) se agregó trimetilsilanolato de potasio (KOSiMe_3) (240 mg) en 4 ml de NMP, la resina se agitó moderadamente durante 24 horas a 50°C , la resina se filtró, se lavó con 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH,

3 x DCM, 3 x MeOH, 3 x DCM, 3 x MeOH. Esto proporcionó resina (5), la cual se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin otra purificación.



f) Preparación de intermediario 27

La resina (5) se lavó tres veces con DCM. A la resina (5) se agregaron 5 ml de TFA/TIS/DCM (5:2:93), la resina se agitó moderadamente durante 2 horas a temperatura ambiente, la resina se filtró, se lavó con DCM. El filtrado se secó por soplo bajo nitrógeno a 50°C, se agregó DCM (2 ml) y se secó por soplo bajo nitrógeno a 50°C, se agregó DCM (2 ml) y se secó por soplo bajo nitrógeno a 50°C. Esto proporcionó el ácido carboxílico libre (intermediario 27) como la sal de TFA, dando un rendimiento de 66 mg.



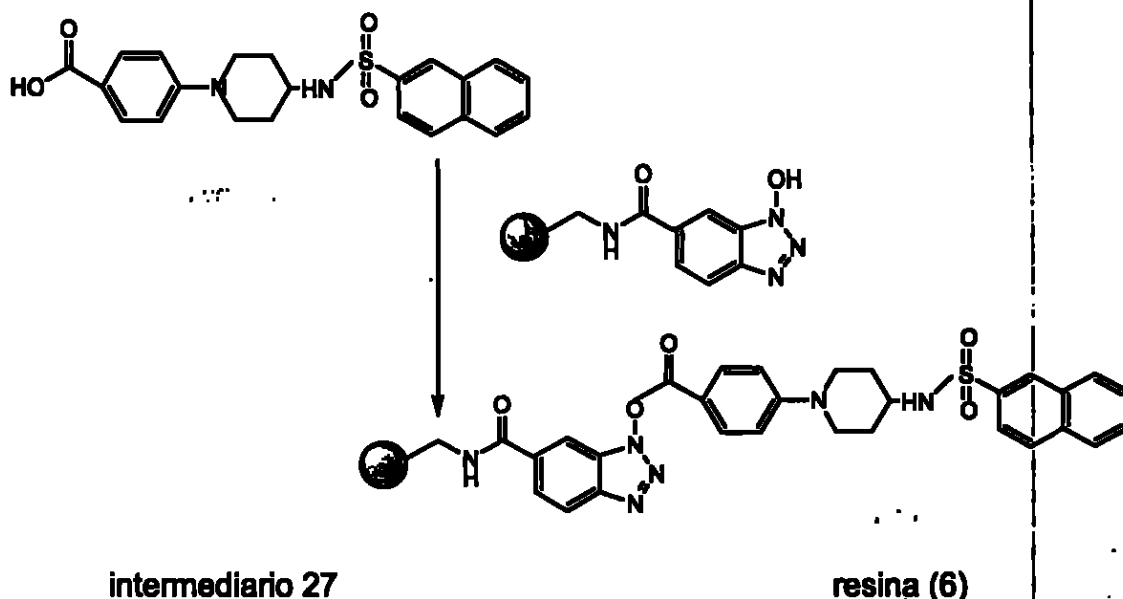
g) Preparación de la resina (6) método A

El intermediario 27 se concentró a 50°C bajo nitrógeno con cloruro de tionilo (SOCl_2) (1 ml), se agregó DCM (2 ml) y se secó por soplo bajo nitrógeno a 50°C, se agregó DCM (2 ml) y se secó por soplo bajo nitrógeno a 50°C. Se agregó DCM (3 ml) y la solución se agregó a una resina comercial de Novabiochem 01-64-0425 (300 mg, carga: 1,3 mmol/g), a la mezcla se agregó 1 ml de 2,6-lutidina y 1 ml de DCM. La resina se agitó moderadamente durante 1 hora, la resina se

filtró, se lavó con 3 x DMF, 3 x DCM, 3 x DMF. Esto proporcionó resina (7), la cual se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin otra purificación.

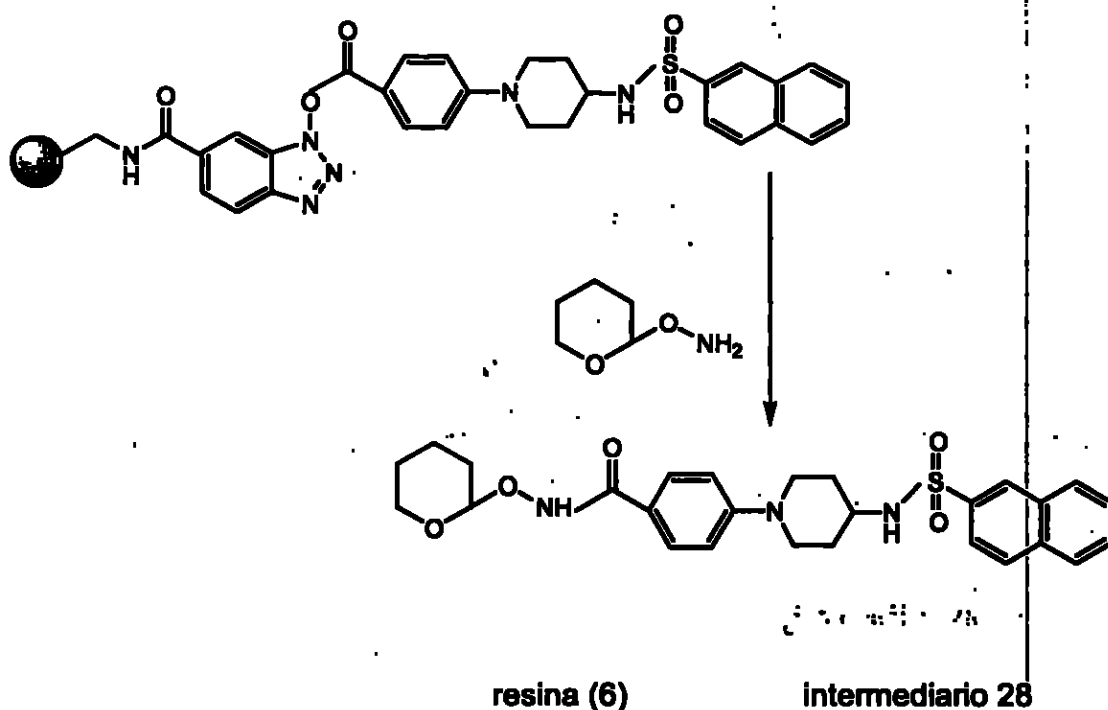
h) Preparación de la resina (6) método B

El intermediario 27 se trató con DCM, NEt_3 y H_2O y algunas gotas de MeOH. Esto se secó sobre extrelute 3 N y se secó por soplo bajo nitrógeno a 50°C . Se agregó DCM (3 ml) tres veces y se secó por soplo bajo nitrógeno a 50°C . La base libre se disolvió en DCM/DMF 4 ml/1 ml, y la solución se agregó a una resina comercial de Novabiochem 01-64-0425 (300 mg, carga: 1,3 mmol/g), a la mezcla se agregó DMAP (10 mg). La resina se agitó moderadamente durante 15 minutos a temperatura ambiente, se agregó DIPCDI (70 μl). La resina se agitó moderadamente durante 4 horas a temperatura ambiente, la resina se filtró, se lavó con 3 x DMF, 3 x DCM, 3 x DMF. Esto proporcionó resina (7), la cual se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin otra purificación.



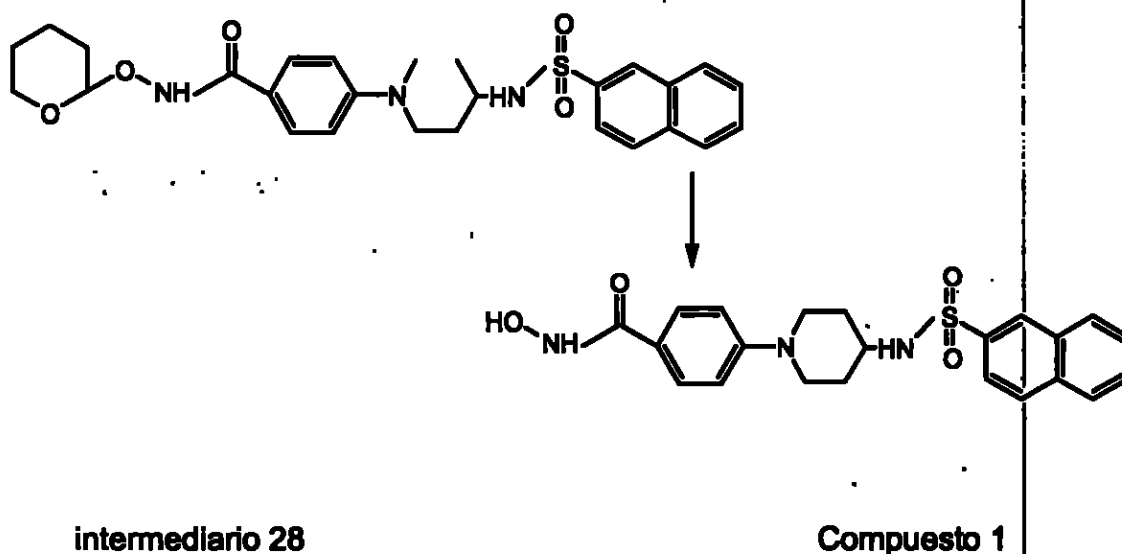
i) Preparación del intermediario 28

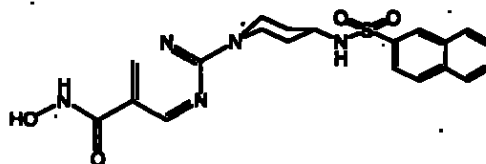
A la resina (6) se agregó O-(tetrahidr-2H-piran-2-yl)-hidroxilamina (60 mg) en 4 ml de DCM, la resina se agitó moderadamente durante 18 horas a temperatura ambiente, la resina se filtró por lavado con DCM (2 ml), se filtró y se secó por soplo bajo nitrógeno a 50°C . Esto proporcionó el Intermediario 28, dando un rendimiento de 32 mg.



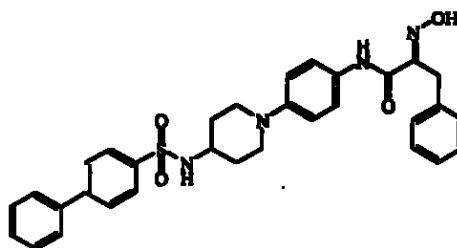
j) Preparación de compuesto 1

El intermediario 28 se agitó durante la noche en TFA al 5 % en MeOH (5 ml), la mezcla de reacción se vació en 4 ml de H₂O y NaHCO₃ (300 mg), el producto se extrajo con DCM (5 ml) dos veces, la capa de DCM se secó sobre MgSO₄, se filtró y se secó por soplo bajo nitrógeno a 50°C. Esto proporcionó compuesto final 1, dando un rendimiento de 10 mg. Nota: ácido piridina hidroxámico THP-protégido, se desprotegió 2 veces. A veces el compuesto 1 fue suspendido en DIPE para remover THP-ONH₂.

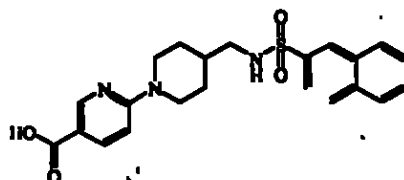


Ejemplo B2**Preparación de****compuesto 2**

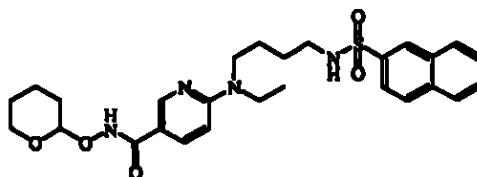
Se agregó TFA (4 ml) a 0°C a una solución del intermediario 5 (0,0004 mol) en MeOH (20 ml) y DCM (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se evaporó el solvente. El residuo se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,137 g (72 %) de compuesto 2, punto de fusión 200°C.

Ejemplo B3**Preparación de****compuesto 3**

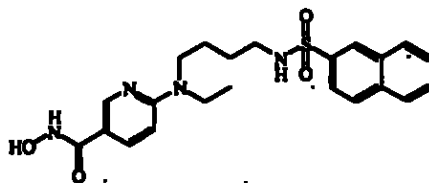
Se agregó ácido metanosulfónico (0,25 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de intermediario 9 (0,0003 mol) en MeOH (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó ácido metanosulfónico (0,25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó hielo. La mezcla se basificó con K_2CO_3 al 10 % y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,21 g, 100 %) se cristalizó a partir de DCM/MeOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,155 g (71 %) de compuesto 3, punto de fusión 262°C.

Ejemplo B4**Preparación de****sal sódica intermediario 29**

a) Se agitó una mezcla de intermediario 12 (0,0024 mol) y NaOH (0,0048 mol) en EtOH (60 ml) y se sometió a reflujo durante 48 horas, luego se enfrió. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH, luego con éter dietílico y se secó, dando un rendimiento de 0,95 g (89 %) de intermediario 29 (.Na).

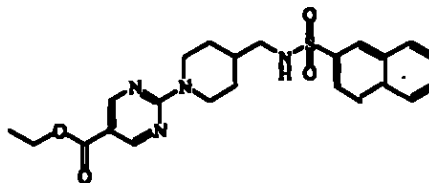
Preparación de**intermediario 30****intermediario 30**

b) Se agregaron O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-hidroxilamina (0,0028 mol), luego una solución de EDC (0,0028 mol) en DCM (20 ml), luego una solución de HOBT (0,0028 mol) en THF (20 ml), a temperatura ambiente, a una mezcla de intermediario 29 (0,0021 mol) en DCM (10 ml) y THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se vació en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,2 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μ m) (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 98/4/0,1). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (0,38 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,2 g de intermediario 30, punto de fusión 138°C.

Preparación de

compuesto 4

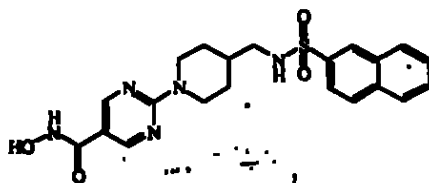
c) Se agregó ácido trifluoacético (1 ml) a 0°C, a una mezcla de intermediario 30 (0,0009 mol) en MeOH (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se evaporó el solvente. El residuo se tomó en CH₃CN/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,29 g (69 %) de compuesto 4, punto de fusión 173°C.

Ejemplo B5Preparación de

intermediario 31

Se agregó NaH (0,005 mol) a 0°C, a una solución de intermediario 11 (0,0033 mol) en THF (20 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó una solución de ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0043 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, se vació en hielo agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,4 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluente: ciclohexano/EtOAc 70/30). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (0,94 g, 63 %) se cristalizó a partir de dietil éter. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,65 g de intermediario 31, punto de fusión 186°C.

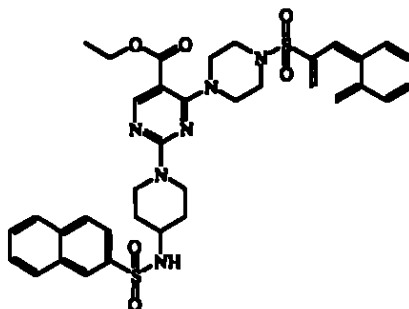
El intermediario 31 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,246 (77 % de la última etapa) de compuesto 5, punto de fusión 262°C.



compuesto 5

Ejemplo B6

Preparación de

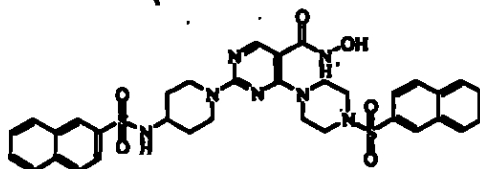


intermediario 32

Se agregó hidruro de sodio al 60 % (0,0006 mol) en forma de porciones a temperatura ambiente a una solución de *N*-4-piperidinil-bencenosulfonamida, monoclóhidrato (0,0004 mol) en THF (4 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se agregó por goteo una solución de intermediario 13 (0,0004 mol) en THF (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vació sobre agua hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (0,68 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (0,376 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el solvente. El residuo se secó varias

veces con éter dietílico, dando un rendimiento de 0,208 g (36 %) de intermediario 32.

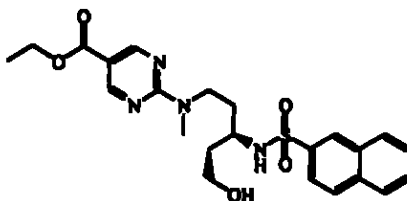
El intermediario 32 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,03 g (50 %) de compuesto 6, punto de fusión 80°C.



trifluoacetato (1:1) compuesto 6

Ejemplo B7

Preparación de

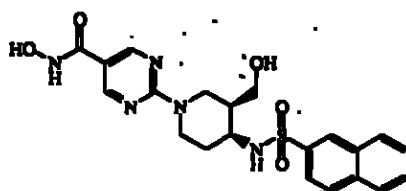


CIS

intermediario 33

Se agitó una mezcla de intermediario 17 (0,0024 mol), ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0032 mol) y K_2CO_3 (0,0074 mol) en acetonitrilo (15 ml) a 90°C durante 8 horas, se vació en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,63 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0,75 g, 64 %) se cristalizó a partir de CH_3CN /éter dietílico/DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,5 g (43 %) de intermediario 33 (CIS), punto de fusión 155°C.

El intermediario 33 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,16 g (75 %) de compuesto 7 (CIS), punto de fusión 203°C.

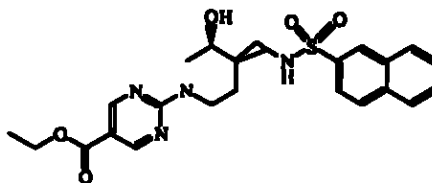


(CIS)

compuesto 7

Ejemplo B8

Preparación de

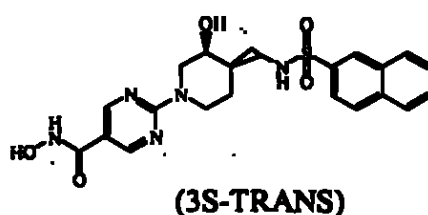


(3S-TRANS)

intermediario 34

Se agitó una mezcla de intermediario 19 (0,0028 mol), ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0034 mol) y K_2CO_3 (0,0056 mol) en acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas, se vació en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (1,3 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo (0,91 g, 68 %) se cristalizó a partir de acetonitrilo. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,45 g de intermediario 34 (3S-TRANS), punto de fusión 130°C.

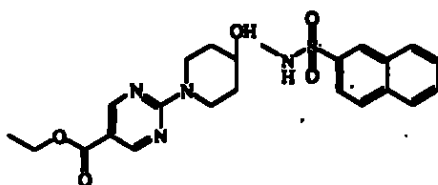
El intermediario 34 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,09 g (53 %) de compuesto 8 (3-TRANS), punto de fusión 224°C.



compuesto 8

Ejemplo B9

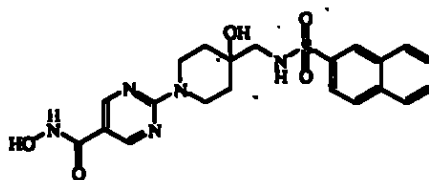
Preparación de



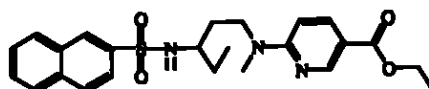
intermediario 35

Se agitó una mezcla de intermediario 21 (0,0056 mol), ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0073 mol) y K_2CO_3 (0,0112 mol) en acetonitrilo (80 ml) a temperatura ambiente durante la noche, se vació en hielo agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo (2 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 96/4/0,1). Se recogieron las fracciones puras y el solvente se evaporó. El residuo (0,4 g, 15 %) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,28 g de intermediario 35, punto de fusión 208°C.

El intermediario 35 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,125 g de compuesto 9, punto de fusión 228°C.



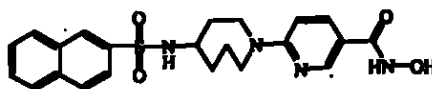
compuesto 9

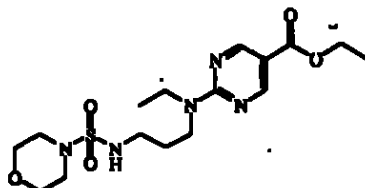
Ejemplo B10**Preparación de**

intermediario 36

Se agregó una solución de cloruro de 2-naftalenosulfonilo (0,0043 mol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de intermediario 26 (0,0036 mol) y TEA (0,005 mol) en DCM (10 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (1,69 g) se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 1 g (61 %) de intermediario 36.

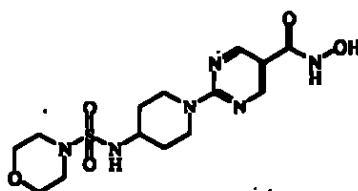
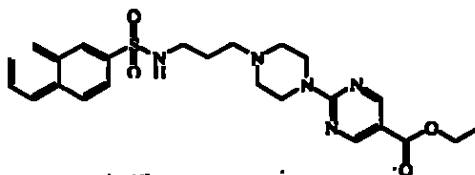
El intermediario 36 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,7 g (93 %) de compuesto 10, punto de fusión $142^\circ C$.

trifluoacetato (1:1)
compuesto 10

Ejemplo B11**Preparación de****intermediario 52**

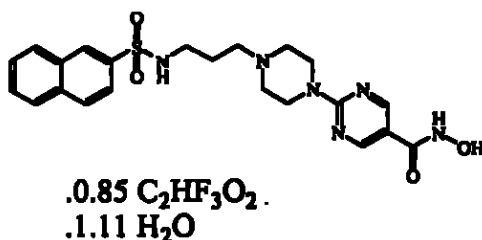
Se agitó una mezcla de intermediario 37 (0,0017 mol), ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0022 mol) y carbonato de potasio (0,0052 mol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,78 g) se cristalizó a partir de éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,426 g (61 %) de intermediario 52, punto de fusión 135°C .

El intermediario 52 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,064 g (78 %) de compuesto 25, punto de fusión 217°C .

**compuesto 25****Ejemplo B12****Preparación de****intermediario 53**

Una mezcla de intermediario 40 (0,0027 mol), ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0035 mol) y carbonato de potasio (0,0081 mol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua, luego con éter dietílico y se secó, dando un rendimiento de 0,96 g (74 %) de intermediario 53; punto de fusión 132°C.

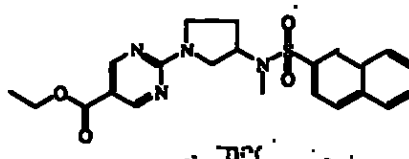
El intermediario 53 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,106 g (59 %) de compuesto 26, punto de fusión 115°C.



compuesto 26

Ejemplo B13

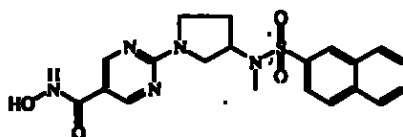
Preparación de



intermediario 54

Se agregó hidruro de sodio (0,0017 mol) a temperatura ambiente a una solución de intermediario 43 (0,0008 mol) en DMF (5 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó yodometano (0,0013 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vació en hielo agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó, dando un rendimiento de 0,38 g (100 %) de intermediario 54.

El intermediario 54 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,155 g (73 %) de compuesto 27, punto de fusión 158°C.

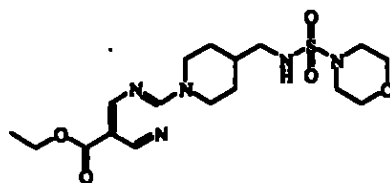


0.51 C₂HF₃O₂

compuesto 27

Ejemplo B14

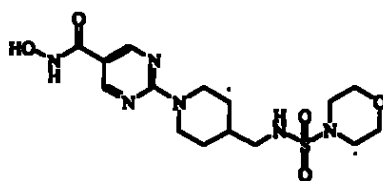
Preparación de



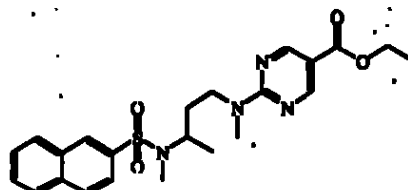
intermediario 55

Se agregó una solución de cloruro de 4-morfolinasulfonilo (0,0061 mol) en 1,2-dicloro etano (3 ml) por goteo a temperatura ambiente a una solución de intermediario 44 (0,0061 mol) y TEA (0,0122 mol) en 1,2-dicloro etano (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vació en hielo agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se cristalizó a partir de MeOH/éter dietílico. Se filtró el precipitado, se lavó con éter dietílico y se secó, dando un rendimiento de 1,245 g (49 %) de intermediario 55, punto de fusión 189°C.

El intermediario 55 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,449 g (83 %) de compuesto 28, punto de fusión 217°C.



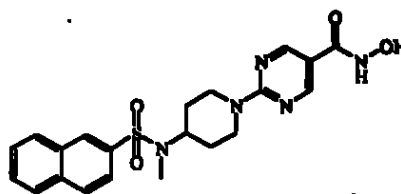
compuesto 28

Ejemplo B15**Preparación de**

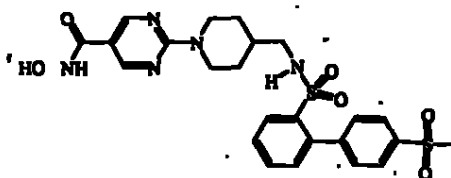
Intermediario 56

Se agitó una mezcla de intermediario 47 (0,0015 mol), ácido 2-(metilsulfonil)-5-pirimidinacarboxílico, éster etílico (0,0018 mol) y carbonato de potasio (0,0045 mol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó agua. La mezcla se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo (0,78 g) se cristalizó a partir de DIPE/éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando un rendimiento de 0,42 g (61 %) de intermediario 56, punto de fusión: 143°C .

El intermediario 56 se manipuló en forma análoga a la que se describe en el ejemplo [B4], para proporcionar 0,2 g (75 %) de compuesto 29, punto de fusión $> 260^\circ\text{C}$.



compuesto 29

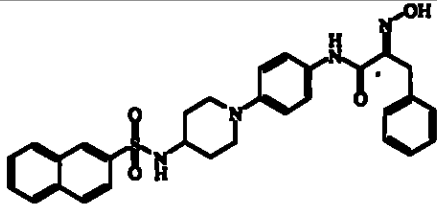
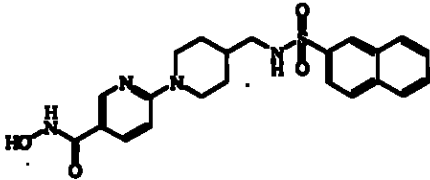
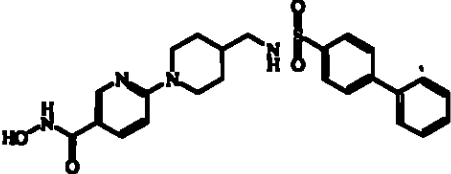
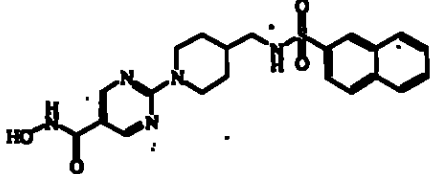
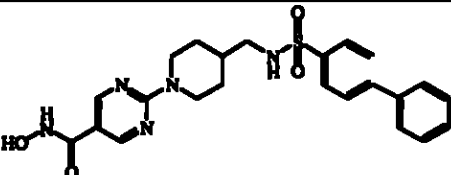
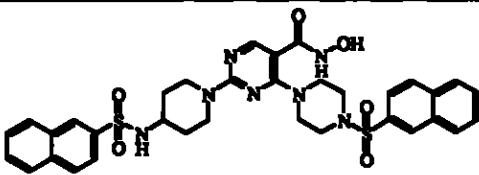
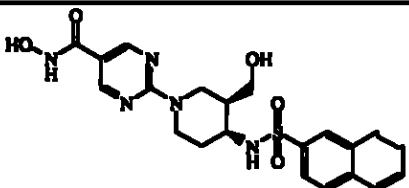
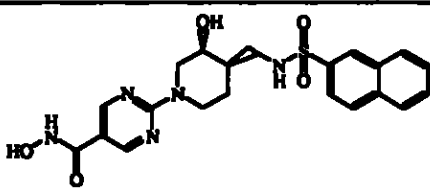
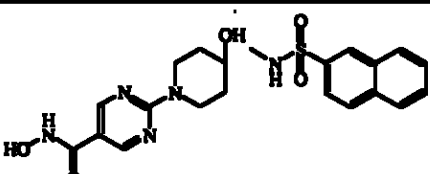
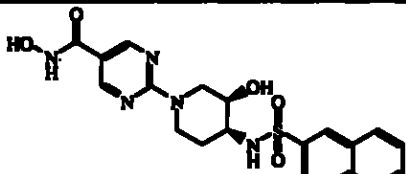
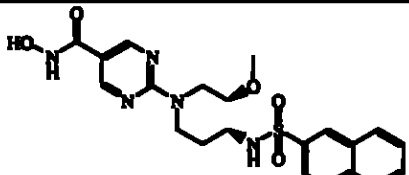
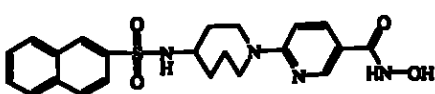
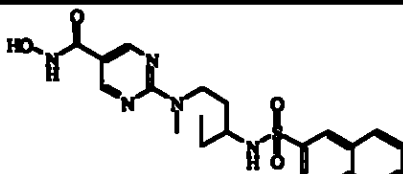
Ejemplo B16**Preparación de****compuesto 30**

El intermediario 51 se trató con una solución de ácido trifluoacético al 5 % en una mezcla de DCM/MeOH (1/1, 2 ml) durante 7 días. Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno, y los aceites resultantes se trataron una segunda vez con una solución de ácido trifluoacético al 5 % en una mezcla de DCM/MeOH (1/1, 2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante otros 7 días. Los solventes entonces se evaporaron a temperatura ambiente bajo un flujo de nitrógeno, seguido de la adición de 1,4-dioxano y repetición del procedimiento de concentración. Luego, las muestras se secaron bajo un flujo de nitrógeno durante la noche a 40°C, para establecer la desprotección completa, dando un rendimiento de 7 mg de compuesto 30.

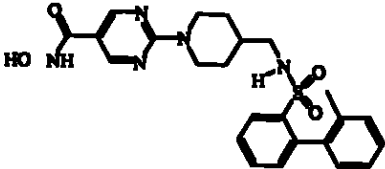
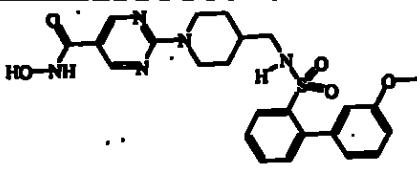
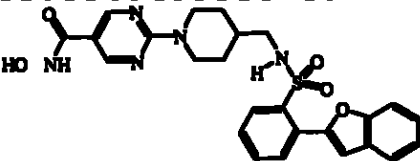
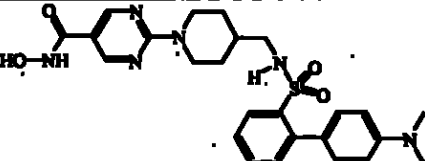
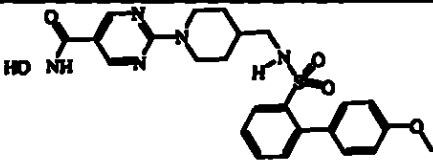
La Tabla F-1 presenta una lista con los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos mencionados anteriormente. En las tablas se utilizaron las siguientes abreviaturas: $\cdot\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ representa la sal de trifluoacetato, Co. No. representa Compuesto Número, Ej. [Bn°] se refiere al mismo método que se describe en los ejemplos Bn°. Algunos compuestos han sido caracterizados por medio de punto de fusión (p. f.).

Tabla F-1

Co. No.1; Ex. [B1]	Co. No.11; Ex. [B1]
Co. No.12; Ex. [B1]; mp. 163°C	Co. No.13; Ex. [B1]
Co. No.14; Ex. [B1]	Co. No.15; Ex. [B1]
Co. No.16; Ex. [B1]	Co. No.17; Ex. [B1]
Co. No.18; Ex. [B1]	
Co. No.2; Ex. [B2], mp. 200°C	Co. No. 3; Ex [B3]; mp. 262°C

	
Co. No.19; Ex. [B3]; mp. 255°C	Co. No.4; Ex. [B4]; mp. 173°C
	
C ₂ HF ₃ O ₂ , Co. No.20; Ex. [B4]; mp. 220°C	Co. No. 5; Ex. [B5]; mp. 262°C
	
.0.7 CH ₃ OH; Co. No.21; Ex. [B5]; mp. 284°C	C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No.6; Ex. [B6]; mp. 80°C
	
(CIS); Co. No.7; Ex. [B7]; mp. 203°C	(3S-TRANS); Co. No.8; Ex. [B8]; mp. 224°C
	
Co. No.9; Ex. [B9]; mp. 228°C	CIS, Co. No.22; Ex. [B9]; mp. 245°C
	
(B-CIS); Co. No.23; Ex. [B9]; mp. 210°C	C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No.10; Ex. [B10]; mp. 142°C
	
. 0.23 C ₈ H ₁₄ O; Co. No.24; Ex. [B10]; mp. 110°C	

Co. No.31; Ex. [B5]; mp. 190°C	Co. No.25; Ex. [B11]; mp. 217°C
.0.82 C ₂ HF ₃ O ₂ .1.11 H ₂ O; Co. No.26; Ex. [B12]; mp. 115°C	.0.82 C ₂ HF ₃ O ₂ .0.82 H ₂ O; Co. No.32; Ex. [B12]; mp. 145°C
C ₂ HF ₃ O ₂ ; Co. No.27; Ex. [B13]; mp. 158°C	Co. No.28; Ex. [B14]; mp. 217°C
Co. No.29; Ex. [B15]; mp. >260°C	Co. No.33; Ex. [B15]; mp. 230°C
Co. No.34; Ex. [B15]; mp. 202°C	Co. No.35; Ex. [B15]; mp. 211°C
Co. No.30; Ex. [B16]	Co. No.36; Ex. [B16]
Co. No.37; Ex. [B16]	Co. No.38; Ex. [B16]

Co. No.39; Ex. [B16]	Co. No.40; Ex. [B16]
	
Co. No.41; Ex. [B16]	Co. No.42; Ex. [B16]
	
Co. No.43; Ex. [B16]	Co. No.44; Ex. [B16]
	
Co. No.45; Ex. [B16]	

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 en células de tumor A2780 utilizando un ensayo colorimétrico para la determinación de la toxicidad celular o supervivencia (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 para permanecer en solución acuosa con la dilución (ver ejemplo C.3). Las soluciones de carga de DMSO se diluyen con un solvente tamponador acuoso individual en 3 etapas consecutivas. Para cada dilución se mide la turbiedad con un nefelómetro.

La permeabilidad de un medicamento expresa su capacidad para moverse de un medio a otro, o a través de otro. Específicamente, su capacidad para moverse a través de la membrana intestinal hacia la corriente sanguínea y/o desde la corriente sanguínea hacia el objetivo. La permeabilidad (ver ejemplo C.4) se puede medir a través de la formación de un biestrato fosfolípido de membrana artificial Inmovilizada mediante un filtro. En el ensayo de membrana artificial inmovilizada por el filtro, se forma un "sándwich" con una placa microtituladora de

96 receptáculos y una placa filtro de 96 receptáculos, de manera tal que cada receptáculo compuesto está dividido en dos recámaras con una solución donante en la base y una solución aceptora en la parte superior, separadas por un disco de microfiltro de 125 μm (poros de 0,45 μm), revestido con solución de dodecano al 2 % (peso/vol.) de dioleoilfosfatidil-colina, bajo condiciones tales que se forman blestratos multilamelares dentro de los canales del filtro cuando el sistema se pone en contacto con una solución tamponador acuosa. La permeabilidad de los compuestos a través de esta membrana artificial se mide en cm^2/s . El propósito es buscar la penetración del medicamento a través de una membrana artificial paralela a 2 pH diferentes: 4,0 y 7,4. La detección de compuesto se hace con espectrometría de UV a longitudes de onda óptimas entre 250 y 500 nm.

El metabolismo de los medicamentos significa que un compuesto xenobiótico o endobiótico soluble en lípidos es transformado de manera enzimática en un metabolito o metabolitos polares, solubles en agua y excretables. El principal órgano para el metabolismo de medicamentos es el hígado. Los productos metabólicos a menudo son menos activos que el medicamento madre, o inactivos. Sin embargo, algunos metabolitos pueden haber aumentado la actividad o los efectos tóxicos. En consecuencia, el metabolismo de los medicamentos puede incluir tanto los procesos de "desintoxicación" como de "Intoxicación". Uno de los principales sistemas enzimáticos que determinan la capacidad del organismo para tratar con medicamentos y agentes químicos es representado por las monooxigenasas de citocromo P450, que son enzimas dependientes de NADPH. La estabilidad metabólica de los compuestos se puede determinar *in vitro* con el uso de tejido humano subcelular (ver ejemplo C.5). Aquí la estabilidad metabólica de los compuestos se expresa como % de medicamento metabolizado después de 15 minutos de incubación de estos compuestos con microsomas. La cuantificación de los compuestos se determinó por análisis CL-EM.

El supresor de tumor p53 activa transcripcionalmente una cantidad de genes, incluido el gen WAF1/CIP1 en respuesta al daño de ADN. El producto de 21 kDa del gen WAF1 se encuentra en un complejo que incluye ciclinas, quinasas

dependientes de ciclina (CDK) y antígeno nuclear celular proliferante (PCNA) en células normales, pero no en células transformadas, y parece ser un inhibidor universal de la actividad de CDK. Una consecuencia del enlace de p21WAF1 e inhibición de CDK es la prevención de la fosforilación dependiente de CDK y posterior inactivación 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 inhibición de la progresión del ciclo celular, en ambos puntos de referencia, G1 y G2. La capacidad de los compuestos para inducir p21WAF1 se midió con el ensayo inmunosorbente enlazado a enzima p21WAF1 (WAF1 ELISA de Oncogene). El ensayo p21WAF1 es un inmunoensayo enzimático "sándwich" que emplea tanto anticuerpos monoclonales de ratón como policlonales de conejo. Un anticuerpo policlonal de conejo, específico para la proteína WAF1 humana, ha sido inmovilizado sobre la superficie de los receptáculos de plástico que vienen en el equipo. Cualquier p21WAF presente en la muestra a ser ensayada se enlazará al anticuerpo de captura. El anticuerpo monoclonal detector biotinilado también reconoce proteína p21WAF1 humana; y se enlazará a cualquier p21WAF1 que ya ha sido retenida por el anticuerpo de captura. El anticuerpo detector, a su vez, se enlaza por medio de estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano rusticano. La peroxidasa de rábano rusticano cataliza la conversión del sustrato cromogénico tetra-metilbenzidina desde una solución incolora a una solución azul (o amarilla luego de la adición de reactivo de detención), cuya intensidad es proporcional a la cantidad de proteína p21WAF1 enlazada a la placa. El producto de reacción coloreado se cuantifica utilizando un espectrofotómetro. La cuantificación se logra por medio de la construcción de una curva estándar, utilizando concentraciones conocidas de p21WAF1 (siempre y cuando sea liofilizada) (ver ejemplo C.6).

Los inhibidores de HDAC específicos no deben inhibir otras enzimas, como las abundantes proteínas CYP P450. Las proteínas CYP P450 (expresadas en *E. coli*) 3A4, 2D6 y 2C9 convierten sus sustratos específicos en una molécula fluorescente. La proteína CYP3A4 convierte 7-benciloxi-trifluometil cumarina

(BFC) en 7-hidroxi-trifluometil cumarina. La proteína CYP2D6 convierte 3-[2-(N,N-dietil-N-metilamino)etil]-7-metoxi-4-metilcumarina (AMMC) en 3-[2-(N,N-dietilamino)etil]-7-hidroxi-4-metilcumarina, clorhidrato y la proteína CYP2C9 convierte 7-Metoxi-4-trifluometil cumarina (MFC) en 7-hidroxi-trifluometil cumarina. Los compuestos que inhiben la reacción enzimática producirán una disminución de la señal fluorescente (ver ejemplo C.7).

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

Se incubaron extractos nucleares HeLa (proveedor: Blomol) a 60 µg/ml, con 2×10^{-8} M de sustrato peptídico radiomarcado. Como un sustrato para la medición de la actividad HDAC se utilizó un péptido sintético, es decir, los aminoácidos 14-21 de histona H4. El sustrato es biotinilado en la parte NH₂-terminal con un espaciador de ácido 6-aminohexanoico, y es protegido en la parte COOH-terminal con un grupo amida, y específicamente, [³H]acetilado en lisina 16. El sustrato, biotina-(6-aminohexanoico)Gly-Ala-([³H]-acetil-Lys-Arg-His-Arg-Lys-Val-NH₂) se agregó en un tamponador que contenía Hepes 25 mM, sacarosa 1 M, 0,1 mg/ml BSA y 0,01 % Triton X-100 a pH 7,4. Después de 30 minutos se terminó la reacción de desacetilación mediante la adición de HCl y ácido acético (concentración final 0,035 mM y 3,8 mM, respectivamente). Luego de detener la reacción, el ³H-acetato libre se extrajo con acetato de etilo. Después de mezclar y centrifugar, se contó la radiactividad en una alícuota de la fase superior (orgánica) en un contador β. Para cada experimento, hicieron los controles en forma paralela (que contenían extracto nuclear HeLa y DMSO sin compuesto), una incubación en blanco (que contenía DMSO pero no extracto nuclear HeLa ni compuesto) y muestras (que contenían compuesto disuelto en DMSO y extracto nuclear HeLa). En el primer caso, los compuestos se ensayaron a una concentración de 10^{-5} M. Cuando los compuestos mostraron actividad a 10^{-5} M, se hizo una curva de concentración-respuesta en donde los compuestos se ensayaron a concentraciones entre 10^{-5} M y 10^{-12} M. En cada ensayo el valor en blanco fue sustraído tanto de los valores de control como de los valores de muestras. La muestra de control representó 100 % de deacetilación del sustrato. Para cada

muestra la radiactividad se expresó como un porcentaje del valor medio de los controles. Cuando fue apropiado, se calcularon los valores IC_{50} (concentración de la medicamento necesaria para reducir la cantidad de metabolitos a 50 % del control) utilizando análisis probit para la información clasificada. En esta invención, los efectos de los compuestos del ensayo se expresan como pIC_{50} (el valor registrado negativo del valor IC_{50}). Todos los compuestos ensayados mostraron actividad enzimática a una concentración de ensayo de 10^{-5} M y 42 compuestos tuvieron un $pIC_{50} \geq 5$ (ver tabla F-2).

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

Todos los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO y se hicieron diluciones adicionales en medio de cultivo. Las concentraciones finales de DMSO nunca excedieron 0,1 % (v/v) en los ensayos de proliferación celular. Los controles contenían células A2780 y DMSO sin compuesto y los blancos contenían DMSO sin 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 regulado a pH 10,5 con NaOH (1 N) (todos los reactivos fueron de Merck). Las células de carcinoma humano de ovario A2780 (una amable donación del Dr. T. C. Hamilton [Fox Chase Cancer Centre, Pennsylvania, Estados Unidos de Norteamérica]) se cultivaron en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 μ g/ml gentamicina y 10 % suero de ternero fetal. Las células se mantuvieron en forma rutinaria como cultivos de monoestrato a 37°C en una atmósfera humedecida de CO_2 al 5 %. Las células se evacuaron una vez por semana utilizando una 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 de micoplasma, como es determinado utilizando el equipo de Cultivo de Tejido de Micoplasma Gen-Probe (proveedor: BioMérieux). Las células se sembraron en placas de cultivo de 96 receptáculos NUNC™ (proveedor: Life Technologies) y se las dejó adherir al plástico durante la noche. Las densidades utilizadas para el plaquero fueron 1,500 células por receptáculo en un volumen total de 200 μ l de medio. Luego de la adhesión de las células a las placas, el

medio se cambió y se agregaron medicamentos y/o solventes a un volumen final de 200 μ l. Luego de cuatro días de incubación, el medio se reemplazó con 200 μ l de medio fresco y se evaluaron la viabilidad y la densidad celular por medio de un ensayo basado en MTT. A cada receptáculo, se le agregaron 25 μ l de solución de MTT y las células se incubaron adicionalmente durante 2 horas a 37°C. En seguida, el medio luego se aspiró cuidadosamente y el producto de MTT-formazano azul fue solubilizado mediante la adición de 25 μ l de tamponador de glicina, seguido de 100 μ l de DMSO. Las placas de microensayo se agitaron durante 10 minutos en una sacudidora de microplacas, y se midió la absorbancia a 540 nm con un espectrofotómetro de 96 receptáculos Emax (proveedor. Sopachem). Dentro de un experimento, los resultados para cada condición experimental son la media de 3 receptáculos por duplicado. Para propósitos de rastreo inicial, los compuestos se ensayaron a una concentración fija individual de 10^{-6} M. Para compuestos activos, los experimentos se repitieron para establecer curvas de concentración total-respuesta. Para cada experimento, se hicieron controles en forma paralela (que no contenían medicamento) y una incubación en blanco (que no contenía células ni medicamento). El valor en blanco se restó de todos los valores de control y de las muestras. Para cada muestra, el valor medio para el crecimiento celular (en unidades de absorbancia) se expresó como un porcentaje del valor medio para el crecimiento celular del control. Cuando fue indicado, se calcularon los valores IC_{50} (concentración de la medicamento necesaria para reducir el crecimiento celular a 50 % del control) utilizando análisis probit para la información clasificada (Finney, D. J., *Probit Analyses*, 2da. ed., Capítulo 10, *Graded Responses*, Cambridge University Press, Cambridge 1962). En la presente invención, los efectos de los compuestos de ensayo se expresan como pIC_{50} (el valor registro negativo del valor IC_{50}). La mayoría de los compuestos ensayados mostraron actividad celular a una concentración de ensayo de 10^{-6} M y 41 compuestos tuvieron un $pIC_{50} \geq 5$ (ver tabla F-2).

Ejemplo C.3. Solubilidad Cinética en medios acuosos

En la primera etapa de dilución, se agregaron 10 μ l de una solución de carga concentrada del compuesto activo, solubilizado en DMSO (5 mM), a 100 μ l de tamponador de citrato de fosfato pH 7,4, y se mezcló. En la segunda etapa de dilución, se suministró adicionalmente una alícuota (20 μ l) de la primera etapa de dilución en 100 μ l de tamponador de citrato de fosfato pH 7,4, y se mezcló. Finalmente, en la tercera etapa de dilución, se diluyó adicionalmente una muestra (20 μ l) de la segunda etapa de dilución en 100 μ l de tamponador de citrato de fosfato pH 7,4, y se mezcló. Todas las diluciones se efectuaron en placas de 96 receptáculos. Inmediatamente después de la última etapa de dilución, se midió la turbiedad de las tres etapas de dilución consecutivas, con un nefelómetro. La dilución se hizo por triplicado para cada compuesto, para excluir errores ocasionales. Sobre la base de las mediciones de turbiedad, se efectúa una clasificación en 3 clases. Los compuestos con alta solubilidad obtuvieron una clasificación de 3 y para estos compuestos la primera dilución es clara. Los compuestos con solubilidad media obtuvieron una clasificación de 2. Para estos compuestos, la primera dilución no es clara, y la segunda dilución es clara. Los compuestos con baja solubilidad obtuvieron una clasificación de 1, y para estos compuestos, tanto la primera como la segunda dilución no son claras. Se midió la solubilidad de 9 compuestos. De estos compuestos, 4 mostraron una clasificación de 3, 1 obtuvo una clasificación de 2, y 4 demostraron una clasificación de 1 (ver tabla F-2).

Ejemplo C.4. Análisis de permeabilidad de membrana artificial paralela

Las muestras de carga (alícuotas de 10 μ l de una solución de carga de 5 mM en DMSO 100 %) se diluyeron en una placa de receptáculos profundos o de premezcla, que contenía 2 ml de un sistema tamponador acuoso pH 4 ó pH 7,4 (PSR4 System Solution Concentrate (pION)). Antes de que las muestras se agregaran a la placa de referencia, se agregaron 150 μ l de tamponador a los receptáculos y se hizo una medición de UV en blanco. En seguida, se desechó el tamponador y la placa se utilizó como placa de referencia. Todas las mediciones

se hicieron en placas resistentes a UV (proveedor: Costar o Greiner). Luego de la medición de blanco de la placa de referencia, se agregaron 150 μ l de las muestras diluidas a la placa de referencia, y se agregaron 200 μ l de las muestras diluidas a la placa donante 1. Una placa filtro aceptora 1 (proveedor: Millipore, tipo: MAIP N45) se recubrió con 4 μ l de la solución formadora de membrana artificial (1,2-Dioleoil-sn-Glicer-3-Fosfocolina en Dodecano que contenía 0,1 % 2,6-Di-ter-butil-4-metilfenol y se colocó sobre la parte superior de la placa donante 1, para formar un "sándwich". Se suministró tamponador (200 μ l) a los receptáculos aceptores sobre la parte superior. El sandwich se cubrió con una tapa y se almacenó durante 18 horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Se hizo una medición de blanco de la placa aceptora 2 mediante la adición de 150 μ l de tamponador a los receptáculos, seguido de una medición de UV. Luego de la medición de blanco de la placa aceptora 2, el tamponador se desechó y se transfirieron 150 μ l de solución aceptora desde la placa filtro aceptora 1 a la placa aceptora 2. Entonces la placa filtro aceptora 1 fue removida del sandwich. Después de la medición de blanco de la placa donante 2 (ver anterior), 150 μ l de la solución donante fueron transferidos desde la placa donante 1 a la placa donante 2. Los espectros de UV de los receptáculos de la placa donante 2, placa aceptora 2 y placa de referencia se escanearon (con un SpectraMAX 190). Todos los espectros fueron procesados para calcular la permeabilidad con el Software PRS4p Command. Todos los compuestos se midieron por triplicado. Se utilizaron carbamazepina, griseofulvina, acicloguanisina, atenolol, furosemida y clorotiazida como estándares en cada experimento. Los compuestos se clasificaron en 3 categorías, como con baja permeabilidad (efecto medio $< 0,5 \times 10^{-6}$ cm/s; clasificación 1), una permeabilidad media (1×10^{-6} cm/s $>$ efecto medio $\geq 0,5 \times 10^{-6}$ cm/s; clasificación 2), o una alta permeabilidad ($\geq 0,5 \times 10^{-6}$ cm/s; clasificación 3). Dos de los siete compuestos ensayados mostraron por lo menos una clasificación de 2 a uno de los pH medidos, y cinco compuestos mostraron sólo una clasificación de 1 en uno de los pH medidos.

Ejemplo C.5. Estabilidad Metabólica

Se hicieron preparaciones de tejido subcelular de acuerdo con Gorrod y otros (*Xenobiotica* 5: 453-462, 1975), por medio de separación centrifugal después de la homogeneización mecánica de tejido. Se enjuagó tejido de hígado en tamponador Tris-HCl 0,1 M helado (pH 7,4), para lavar el exceso de sangre. El tejido luego se manchó seco, se pesó y se cortó grueso utilizando tijeras quirúrgicas. Los trozos de tejido se homogeneizaron en 3 volúmenes de tamponador de fosfato 0,1 M helado (pH 7,4) utilizando un Potter-S (Braun, Italia) equipado con un pistadero de Teflon, o un homogeneizador Sorvall Omni-Mix, durante 7 x 10 seg. En ambos casos, el recipiente se mantuvo en/sobre hielo durante el proceso de homogeneización. Los homogenados de tejido se centrifugaron a 9.000 x g durante 20 minutos a 4°C, utilizando una centrífuga Sorvall o Beckman Ultracentrifuge. El sobrenadante resultante se almacenó a -80°C y se designó como "S9". La fracción S9 puede ser adicionalmente centrifugada a 100.000 x g durante 60 minutos (4°C), utilizando una ultracentrifuga Beckman. El sobrenadante resultante se aspiró con cuidado, se dividió en alícuotas y se designó como "citósol". El gránulo fue suspendido nuevamente 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 subcelulares se dividieron en alícuotas, congeladas de inmediato en nitrógeno líquido y almacenadas a -80°C hasta el uso. Para las muestras a ser ensayadas, la mezcla de incubación contenía PBS (0,1 M), compuesto (5 µM), microsomas (1 mg/ml) y un sistema generador de NADPH (glucosa-6-fosfato 0,8 mM, cloruro de magnesio 0,8 mM y 0,8 Unidades de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa). Las muestras de control contenían el mismo material, pero los microsomas fueron reemplazados por microsomas inactivados por calor (10 minutos a 95 grados Celsius). La recuperación de los compuestos en las muestras de control siempre fue 100 %. Incubaron previamente durante 5 minutos a 37 grados Celsius. La reacción se inició al punto de tiempo cero (t = 0) mediante la adición de NADP 0,8 mM y las muestras se incubaron durante 15 minutos (t = 15). La reacción se finalizó mediante la adición de 2 volúmenes de DMSO. Len

seguida las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 900 x g, y se almacenaron los sobrenadantes a temperatura ambiente durante no más de 24 horas antes del análisis. Todas las incubaciones se hicieron por duplicado. El análisis de los sobrenadantes se hizo con análisis CL-EM. La elución de las muestras se hizo en una Xterra MS C18 (50 x 4,6 mm, 5 µm, Waters, US). Se utilizó un sistema de HPLC Alliance 2790 (proveedor: Waters, US). La elución fue con el tamponador A (acetato de amonio 25 mM (pH 5,2) en H₂O/acetonitrilo (95/5)); el solvente B fue acetonitrilo y el solvente C, metanol, a un índice de flujo de 2,4 ml/min. El gradiente empleado fue el incremento de la concentración de la fase orgánica desde 0 % a más de 50 % B y 50 % C en 5 minutos hasta 100 % B en 1 minuto de una manera lineal, y la concentración de la fase orgánica se mantuvo estacionaria durante un adicional de 1,5 minuto. El volumen de inyección total de las muestras fue 25 µl. Se utilizó como detector un espectrómetro de masa de cuadrípulo triple Quattro (proveedor: Micromass, Manchester, UK) equipado con una fuente ESI. La fuente y la temperatura de desolvatación se establecieron a 120 y 350°C, respectivamente, y se utilizó nitrógeno como gas nebulizador y de secado. La información fue adquirida en modo de escaneo positivo (reacción de ion simple). El voltaje de cono se estableció a 10 V, y el tiempo de residencia fue 1 segundo. La estabilidad metabólica se expresó como % de metabolismo del compuesto luego de 15 minutos de incubación en presencia de microsomas activos (E(act)) (% metabolismo = 100 % - ((Corriente Iónica Total (CIT) de E(act) a t = 15) x 100)).

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

Los compuestos que tuvieron un porcentaje de metabolismo inferior a 20 % se definieron como estables altamente metabólicos. El compuesto que tuvo un metabolismo entre 20 y 70 % se definió como estable intermedio, y los compuestos que mostraron un porcentaje de metabolismo superior a 70 se definieron como estables metabólicos bajos. Cada vez que se efectuó un rastreo de estabilidad metabólica se incluyeron siempre tres compuestos de referencia. Se incluyó verapamil como un compuesto con baja estabilidad metabólica. (% metabolismo = 73 %). Se incluyó cisaprida como un compuesto con estabilidad

metabólica media (% metabolismo = 45 %) y se incluyó propanol como un compuesto con estabilidad metabólica Intermedia a alta (metabolismo = 25 %). Estos compuestos de referencia se utilizaron para confirmar el ensayo de estabilidad metabólica. Se ensayaron once compuestos. Ocho compuestos tuvieron un porcentaje de metabolismo inferior a 20 %, dos compuestos tuvieron un porcentaje de metabolismo entre 20 y 70 % y un compuesto mostró un porcentaje de metabolismo superior a 70 %.

Ejemplo C.6. Capacidad de Inducción de p21

Se ha aplicado el siguiente protocolo para determinar el nivel de expresión de la proteína p21 en células de carcinoma humanas de ovario A2780. Las células A2780 (20.000 células/180 μ l) se sembraron en placas de 96 microrreceptáculos en medio RPMI 1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, 50 μ g/ml gentamicina y 10 % suero de ternero fetal. 24 horas antes de la lisis de las células, se agregaron los compuestos a concentraciones finales de 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} y 10^{-8} M. Todos los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO y se hicieron diluciones adicionales en medio de cultivo. 24 horas después de la adición del compuesto, los sobrenadantes se retiraron de las células. Las células se lavaron con 200 μ l PBS helado. Los receptáculos se aspiraron y se agregaron 30 μ l de tamponador de lisis (Tris.HCl 50 mM (pH 7,6), NaCl 150 mM, 1 % Nonidet p40 y 10 % glicerol). Las placas se incubaron durante la noche a -70°C . Se removió el número apropiado de receptáculos microtituladores de la bolsa de papel aluminio y se colocaron en un contenedor de receptáculos vacío. Se preparó una solución de trabajo (1 x) del Tamponador de Lavado (20 x concentrado de lavado de placa: 100 ml solución 20 veces concentrada de PBS y surfactante. Contiene 2 % cloroacetamida). El estándar p21WAF liofilizado se reconstruye con H_2O destilada, y adicionalmente diluido con diluyente de muestra (proporcionado en el equipo). Las muestras se prepararon diluyéndolas 1:4 en diluyente de muestra. Las muestras (100 μ l) y los estándares p21WAF1 (100 μ l) se vaciaron por pipeta en los 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 vaciaron por pipeta 100 μ l de reactivo de anticuerpo detector (una solución de anticuerpo 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 conjugado 400 x (conjugado de peroxidasa estreptavidina: solución concentrada 400 veces) se diluyó, y se agregaron 100 μ l de la solución 1 x a los receptáculos. Los receptáculos se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se lavaron 3 veces con tamponador de lavado 1 x y 1 vez con H₂O destilada. Se agregó solución de sustrato (sustrato cromogénico) (100 μ l) a los receptáculos y los receptáculos se incubaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Se agregó solución de detención a cada receptáculo en el mismo orden de la solución de sustrato agregada previamente. Se midió la absorbancia en cada receptáculo utilizando un lector de placas espectrofotométrico a longitudes de onda duales de 450/595 nm. Para cada experimento se hicieron controles en forma paralela (que no contenían medicamentos) y una incubación en blanco (que no contenía células ni medicamentos). El valor en blanco fue sustraído de todos los valores de control y de muestras. Para cada muestra el valor para la inducción de p21WAF1 (en unidades de absorbancia) se expresó como el porcentaje del valor para p21WAF1 presente en el control. Un porcentaje de inducción superior a 130 % se definió como inducción significativa. Se ensayaron trece compuestos en este ensayo. Once compuestos mostraron inducción significativa.

Ejemplo C.7. Capacidad de Inhibición de P450

Todos los compuestos ensayados se disolvieron en DMSO (5 mM) y se hizo una dilución adicional a 5×10^{-4} M en acetonitrilo. Se hicieron diluciones adicionales en tamponador de ensayo (tamponador de fosfato NaK 0,1 M pH 7,4), y la concentración de solvente final nunca fue superior a 2 %. El ensayo para la proteína CYP3A4 comprende 15 pmol P450/mg proteína (en tamponador de fosfato NaK 0,01 M + 1,15 % KCl), por receptáculo un sistema generador de NADPH (Glucosa-6-fosfato 3,3 mM, 0,4 U/ml Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADP 1,3 mM y MgCl₂·6H₂O 3,3 mM en tamponador de ensayo) y compuesto en

un volumen de ensayo total de 100 μ l. Después de una incubación previa de 5 minutos a 37°C, se inició la reacción enzimática con la adición de 150 μ M del sustrato de sonda fluorescente BFC en tamponador de ensayo. Luego de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente la reacción fue finalizada después de la adición de 2 volúmenes de acetonitrilo. Las determinaciones fluorescentes se llevaron a cabo a una longitud de onda de excitación de 405 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm. Se incluyó cétoconazol (valor $IC_{50} = 3 \times 10^{-8}$ M) como compuesto de referencia en este experimento. El ensayo para la proteína CYP2D6 comprende por receptáculo 6 pmol P450/mg proteína (en tamponador de fosfato NaK 0,01 M + 1,15 % KCl), un sistema generador de NADPH (Glucosa-6-fosfato 0,41 mM, 0,4 U/ml Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADP 0,0082 mM y $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0,41 mM en tamponador de ensayo) y compuesto en un volumen de ensayo total de 100 μ l. Luego de una incubación previa de 5 minutos a 37°C, se inició la reacción enzimática con la adición de 3 μ M del sustrato de sonda fluorescente AMCC en tamponador de ensayo. Luego de una incubación de 45 minutos a temperatura ambiente la reacción fue finalizada después de la adición de 2 volúmenes de acetonitrilo. Las determinaciones fluorescentes se hicieron a una longitud de onda de excitación de 405 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Se incluyó quinidina (valor $IC_{50} < 5 \times 10^{-8}$ M) como compuesto de referencia en este experimento. El ensayo para la proteína CYP2C9 comprende por receptáculo 15 pmol P450/mg proteína (en tamponador de fosfato NaK 0,01 M + 1,15 % KCl), un sistema generador de NADPH (Glucosa-6-fosfato 3,3 mM, 0,4 U/ml Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, NADP 1,3 mM y $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 3,3 mM en tamponador de ensayo) y compuesto en un volumen de ensayo total de 100 μ l. Luego de una incubación previa de 5 minutos a 37°C, se inició la reacción enzimática con la adición de 200 μ M del sustrato de sonda fluorescente MFC en tamponador de ensayo. Luego de una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente la reacción se finalizó luego de la adición de 2 volúmenes de acetonitrilo. Las determinaciones fluorescentes se hicieron a una longitud de onda de excitación de 405 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm. Se incluyó sulfafenazol (valor $IC_{50} = 6,8 \times$

10⁻⁷ M) como compuesto de referencia en este experimento. Para propósitos de rastreo inicial, los compuestos se ensayaron a una concentración fija Individual de 1 X 10⁻⁸ M. Para compuestos activos, los experimentos se repitieron para establecer curvas de concentración total-respuesta. Para cada experimento, se llevaron a cabo en forma paralela los controles (que no contenían medicamento) y una incubación en blanco (que no contenía enzimas ni medicamentos). Todos los compuestos se ensayaron por cuadruplicado. El valor en blanco fue sustraído de todos los valores de control y de las muestras. Para cada muestra, el valor medio de la actividad P450 de la muestra (en unidades de fluorescencia relativa) se expresó como un porcentaje del valor medio de actividad P450 del control. El porcentaje de inhibición se expresó como 100 % menos el valor medio de actividad P450 de la muestra. Cuando fue apropiado, se calcularon los valores IC₅₀ (concentración del medicamento necesario para reducir la actividad P450 a 50 % del control). Se analizó un compuesto en este ensayo. No se pudo detectar la inhibición de las diferentes enzimas P450 con este compuesto.

Tabla F-2. La Tabla F-2 cita los resultados de los compuestos que se ensayaron de acuerdo con el ejemplo C.1, C.2 y C.3.

Co. No.	Actividad Enzimática pIC50	Actividad Celular pIC50	Clasificación de Solubilidad
1	6,523	5,277	
2	6,104	7,567	3
3	<5	5,744	
4	7,574	5,866	1
5	8,123	6,433	1
6	<5	5,68	
7	7,533	5,017	3
8	7,355	5,517	3
9	7,579	<5	2
10	6,893	5,673	

11	5,829	5,784	
12	7,438	5,536	
13	5,428	6,156	
14	6,116	5,68	
15	7,413	5,907	1
16	6,293	<5	
17	6,95	<5	
18	5,321	7,303	
19	<5	5,367	
20	7,294	5,556	1
21	8,199	6,441	
22	7,212	5,536	3
23	6,662	5,472	
24	7,903	5,97	
31	7,857	5,225	
25	6,449	<5	
32	7,526	6,255	
26	7,85	6,263	
27	7,49	5,781	
30	7,614	5,669	
36	7,265	5,977	
37	7,341	5,661	
38	7,154	5,937	
39	7,126	6,053	
40	7,273	6,164	
41	7,403	6,327	
42	7,584	6,342	
43	7,469	6,132	
44	7,432	6,192	
45	7,371	6,29	
28	7,074	5,109	

29	7,04	5,429	
33	6,837	5,653	
34	7,337	5,62	
35	7,046	5,935	

D. Ejemplo de composición. Tabletas revestidas con película

Preparación de los núcleos de tabletas

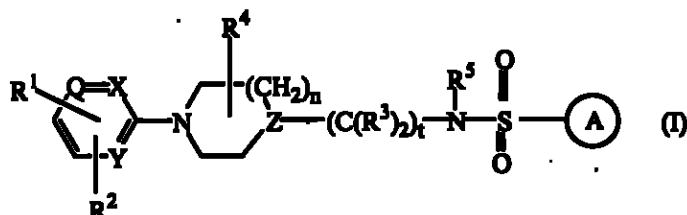
Se mezcla bien una combinación de 100 g de un compuesto de la fórmula (I), 570 g de lactosa y 200 g de almidón y luego se humedece con una solución de 5 g de dodecil sulfato sódico y 10 g de polivinil-pirrolidona en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamiza, se seca y se tamiza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

Revestimiento

A una solución de 10 g de metil celulosa en 75 ml de etanol desnaturalizado se le agrega una solución de 5 g de etil celulosa en 150 ml de diclorometano. Luego se le agregan 75 ml de diclorometano y 2,5 ml de 1,2,3-propanotriol. Se derriten 10 g de polietilenglicol y se disuelven en 75 ml de diclorometano. Esta última solución se agrega a la primera, y luego se agregan 2,5 g de octadecanoato de magnesio, 5 g de polivinil-pirrolidona y 30 ml de suspensión de color concentrada, y se homogeneiza todo. Los núcleos de las tabletas se recubren con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I),



las formas *N*-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en donde

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

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

cada Q es nitrógeno o

cada X es nitrógeno o

cada Y es nitrógeno o

cada Z es nitrógeno o

R¹ es -C(O)NR⁸R⁹, -N(H)C(O)R¹⁰, -C(O)-alcanodiolC₁₋₆SR¹⁰, -NR¹¹C(O)N(OH)R¹⁰, -NR¹¹C(O)alcanodiolC₁₋₆SR¹⁰, -NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰ u otro grupo quelante de Zn

en donde R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno de manera independiente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo alquiloC₁₋₆, amino alquiloC₁₋₆ o aminoarilo;

R¹⁰ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilcarboniloC₁₋₆, aril alquiloC₁₋₆, alquilpirazinilo C₁₋₆, piridinona, pirrolidinona o metilimidazolilo;

R¹¹ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

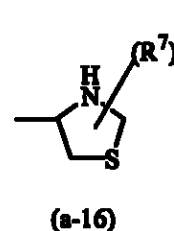
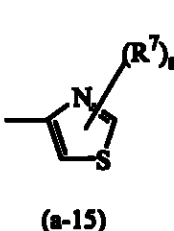
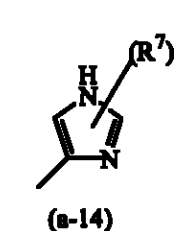
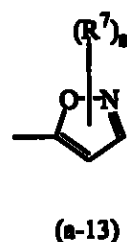
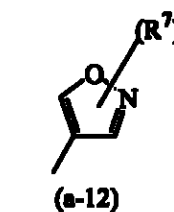
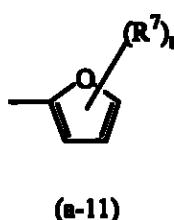
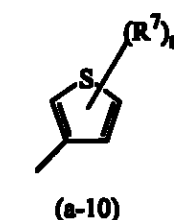
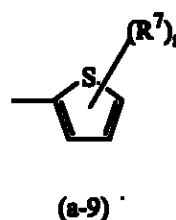
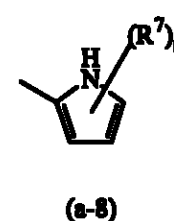
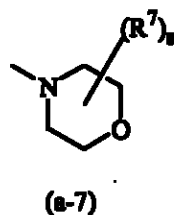
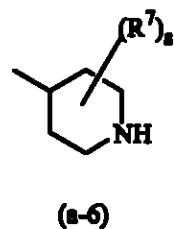
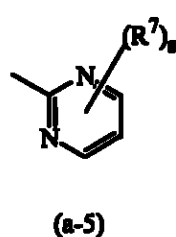
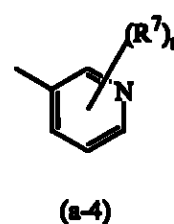
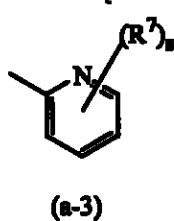
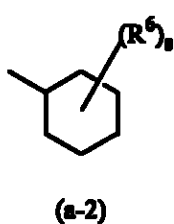
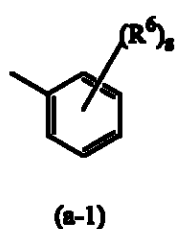
R^2 es hidrógeno, halo, hidroxí, amino, nitro, alquilo C_{1-8} , alquiloxi C_{1-8} , trifluometilo, di(alquilo C_{1-8})amino, hidroxiamino o naftalenilsulfonilpirazinilo;

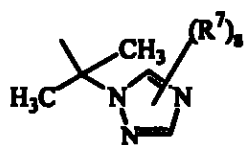
cada R^3 representa en forma independiente un átomo de hidrógeno, y un átomo de hidrógeno puede ser reemplazado con un sustituyente seleccionado entre arilo;

R^4 es hidrógeno, hidroxí, amino, hidroxí alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , alquiloxi C_{1-8} , aril alquilo C_{1-8} , aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino alquilo C_{1-8} , aminocarbonil alquilo C_{1-8} , hidroxycarbonil alquilo C_{1-8} , hidroxiaminocarbonilo, alquiloxicarbonilo C_{1-8} , alquilamino C_{1-8} alquilo C_{1-8} , o di(alquilo C_{1-8})amino alquilo C_{1-8} ;

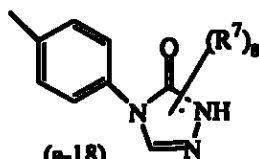
R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-10} , hidroxí alquilo C_{1-8} , alquiloxi C_{1-8} alquilo C_{1-8} , di(alquilo C_{1-8})amino alquilo C_{1-8} , o arilo;

—(A) es un radical seleccionado entre

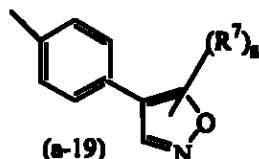




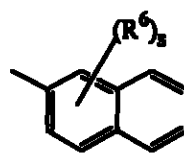
(a-17)



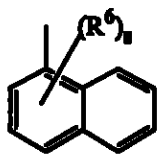
(a-18)



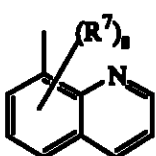
(a-19)



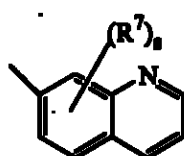
(a-20)



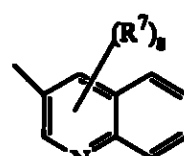
(a-21)



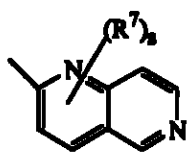
(a-22)



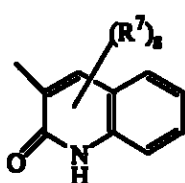
(a-23)



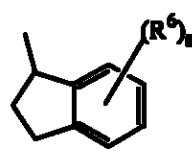
(a-24)



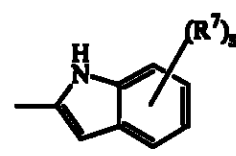
(a-25)



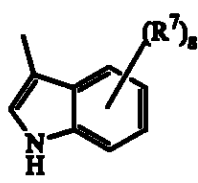
(a-26)



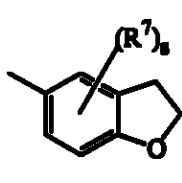
(a-27)



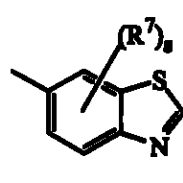
(a-28)



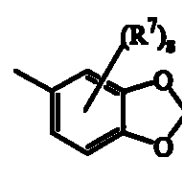
(a-29)



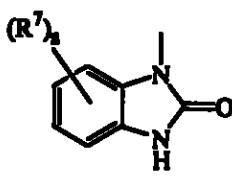
(a-30)



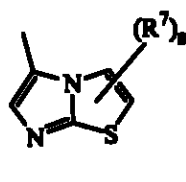
(a-31)



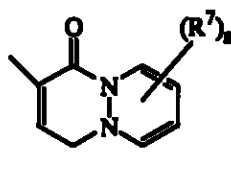
(a-32)



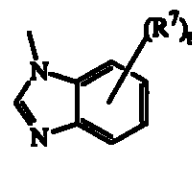
(a-33)



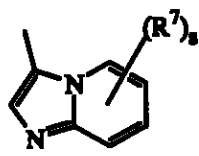
(a-34)



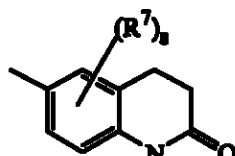
(a-35)



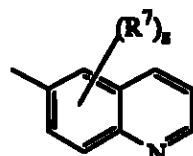
(a-36)



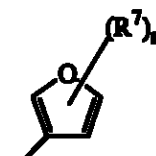
(a-37)



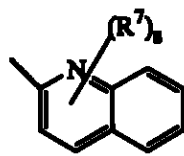
(a-38)



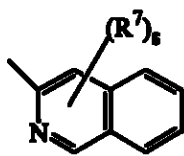
(a-39)



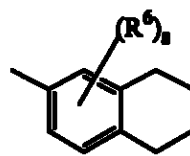
(a-40)



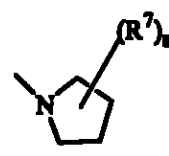
(a-41)



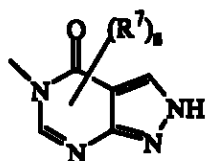
(a-42)



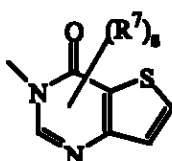
(a-43)



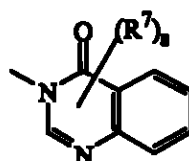
(a-44)



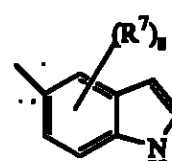
(a-45)



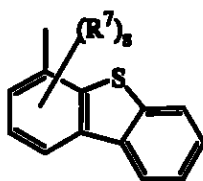
(a-46)



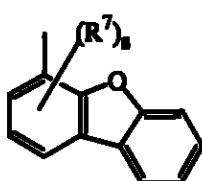
(a-47)



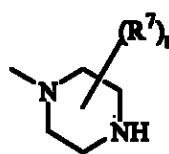
(a-48)



(a-49)



(a-50)



(a-51)

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

cada R^6 y R^7 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; halo;

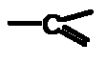
hidroxi; amino; nitro; trihalo alquilo C_{1-6} ; trihalo alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} sustituido con arilo y cicloalquilo C_{3-10} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; ciano alquilo C_{1-6} ; hidroxi alquilo C_{1-6} ; hidroxi alquilo C_{1-6} ; hidroxi alquilamino C_{1-6} ; amino alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo; di(hidroxi alquilo C_{1-6})amino; (aril)(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino alquilamino C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino alquilamino C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxi; ariloxi alquilo C_{1-6} ; aril alquenodililo C_{2-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6}) amino alquilo C_{1-6} ; aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})amino; aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})amino; di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilamino(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} (alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ; alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; hidroxi alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; hidroxi alquilo C_{1-6} alquilpiperazinil C_{1-6} alquilo C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminosulfonilpiperazinil alquilo C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} ;

alquilo xipiperidinilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, morfolinil alquilo C₁₋₆, hidroxil alquilo C₁₋₆ (alquilo C₁₋₆) amino alquilo C₁₋₆, o di(hidroxil alquilo C₁₋₆) amino alquilo C₁₋₆; furanilo; furanilo sustituido con hidroxil alquilo C₁₋₆; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C₁₋₆; alquiltriazolilo C₁₋₆; tetrazolilo; pimididinilo; pimididilo; piperidinil alquilo xil C₁₋₆; morfolinilo; alquil morfolinilo C₁₋₆; morfolinil alquilo xil C₁₋₆; morfolinil alquilo C₁₋₆; morfolinil alquil amino C₁₋₆; morfolinil alquil amino C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; piperazinilo; alquil piperazinilo C₁₋₆; alquil piperazinilo C₁₋₆ alquilo xil C₁₋₆; piperazinil alquilo C₁₋₆; naftalenil sulfonil piperazinilo; naftalenil sulfonil piperidinilo; naftalenil sulfonilo; alquil piperazinil C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; alquil piperazinil C₁₋₆ alquil amino C₁₋₆; alquil piperazinil C₁₋₆ alquil amino C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; alquil piperazinil sulfonilo C₁₋₆; aminosulfonil piperazinil alquilo xil C₁₋₆; aminosulfonil piperazinilo; aminosulfonil piperazinil alquilo C₁₋₆; di(alquilo C₁₋₆) aminosulfonil piperazinilo; di(alquilo C₁₋₆) aminosulfonil piperazinil alquilo C₁₋₆; hidroxil alquil piperazinilo C₁₋₆; hidroxil alquil piperazinil C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; alquilo xil piperidinilo C₁₋₆; alquilo xil piperidinilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; piperidinil amino alquil amino C₁₋₆; piperidinil amino alquil amino C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; (alquil piperidinil C₁₋₆) (hidroxil alquilo C₁₋₆) amino alquil amino C₁₋₆; (alquil piperidinil C₁₋₆) (hidroxil alquilo C₁₋₆) amino alquil amino C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; hidroxil alquilo xil C₁₋₆ alquil piperazinil C₁₋₆; hidroxil alquilo xil C₁₋₆ alquil piperazinil C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; (hidroxil alquilo C₁₋₆) (alquilo C₁₋₆) amino; (hidroxil alquilo C₁₋₆) (alquilo C₁₋₆) amino alquilo C₁₋₆; hidroxil alquil amino C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; di(hidroxil alquilo C₁₋₆) amino alquilo C₁₋₆; pimididinil alquilo C₁₋₆; pimididinil alquilo xil C₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o trihalo alquilo C₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo xil C₁₋₆, arilo xil o arilo; pirimididinilo; tetrahidropirimidinil piperazinilo; tetrahidropirimidinil piperazinil alquilo C₁₋₆; quinolinilo; indol; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, amino, nitro, alquilo C₁₋₆, alquilo xil C₁₋₆; hidroxil alquilo C₁₋₄, trifluometilo, trifluometilo xil, hidroxil alquilo xil C₁₋₄, alquil sulfonilo C₁₋₄, alquilo xil C₁₋₄ alquilo xil C₁₋₄, alquilo xil carbonilo C₁₋₄, amino alquilo xil C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄) amino alquilo xil C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄) amino, di(alquilo C₁₋₄) aminocarbonilo, di(alquilo C₁₋₄) amino alquilo C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄) amino

alquilaminoC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino(alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)amino(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄(alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)amino alquilo C₁₋₄(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₄)amino, aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilamino(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₈, ciano, piperidinil alquiloC₁₋₄, pirrolidinil alquiloC₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₄, hidroxil alquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxil alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, alquiloXipiperidiniloC₁₋₄, alquiloXipiperidiniloC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, hidroxil alquiloXil alquilpiperazinilC₁₋₄, hidroxil alquiloXil alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, (hidroxil alquiloC₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)amino, (hidroxil alquiloC₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, di(hidroxil alquiloC₁₋₄)amino, di(hidroxil alquiloC₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, furanilo, furanilo sustituido con $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, pirrolidinil alquiloC₁₋₄, pirrolidinil alquiloXil alquiloC₁₋₄, morfolinilo, morfolinil alquiloXil alquiloC₁₋₄, morfolinil alquiloC₁₋₄, morfolinil alquilaminoC₁₋₄, morfolinil alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, piperazinilo, alquilpiperazinilo C₁₋₄, alquilpiperaziniloC₁₋₄alquiloXil alquiloC₁₋₄, piperazinil alquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄ alquilaminoC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄ alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₈, tetrahidropirimidinilpiperazinilo, tetrahidropirimidinilpiperazinil alquiloC₁₋₄, piperidinilamino alquilaminoC₁₋₄, piperidinilamino alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, (alquilpiperidinilo C₁₋₄)(hidroxil alquiloC₁₋₄)amino alquilaminoC₁₋₄, (alquilpiperidinilo C₁₋₄)(hidroxil alquiloC₁₋₄)amino alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, piridinil alquiloXil alquiloC₁₋₄, hidroxil alquilaminoC₁₋₄, hidroxil alquilaminoC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquilaminoC₁₋₄, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinil alquiloXil alquiloC₁₋₄, o tiofenil alquilaminoC₁₋₄;

cada R⁶ y R⁷ se pueden colocar sobre el nitrógeno en reemplazo del hidrógeno;

arilo en lo anterior es fenilo, o fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno en forma independiente entre halo, alquilo C₁₋₈, alquiloXil C₁₋₈, trifluometilo, ciano o hidroxicarbonilo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde n es 0, 1 ó 2; t es 0, 1, 2 ó 3; cada Q es ; R¹ es -C(O)NH(OH) o -NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰, en donde R¹⁰ es aril alquiloC₁₋₆ y R¹¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o naftalenilsulfonilpirazinilo; cada R³ en forma independiente representa un átomo de hidrógeno; R⁴ es hidrógeno, hidroxil, hidroxil alquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆; R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxil alquiloC₁₋₆ o alquiloC₁₋₆;  es un radical seleccionado entre (a-1), (a-7) o (a-20); cada s es en forma independiente 0 ó 1; cada R⁶ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno; tiofenilo; furanilo; benzofuranilo; fenilo; o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre alquilo C₁₋₆, alquiloC₁₋₆, hidroxil alquiloC₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, o di(alquilo C₁₋₄)amino y cada R⁷ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde t es 0; R¹ es -C(O)NR⁸R⁹, -C(O)-alcanodiloC₁₋₆SR¹⁰, -NR¹¹C(O)N(OH)R¹⁰, -NR¹¹C(O)alcanodiloC₁₋₆SR¹⁰, -NR¹¹C(O)C=N(OH)R¹⁰ u otro grupo quelante de Zn, en donde R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno en forma independiente entre hidrógeno, hidroxil, hidroxil alquiloC₁₋₆ o amino alquiloC₁₋₆; R² es hidrógeno, halo, hidroxil, amino, nitró, alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, trifluometilo o di(alquilo C₁₋₆)amino; R⁴ es hidrógeno, hidroxil, amino, hidroxil alquiloC₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquiloC₁₋₆, aril alquiloC₁₋₆, aminocarbonilo, amino alquiloC₁₋₆, alquilaminoC₁₋₆alquiloC₁₋₆, o di(alquiloC₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno;

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

cada s es en forma independiente 0, 1, 2, 3 ó 4;

R⁶ es hidrógeno; halo; hidroxil; amino; nitró; trihalo alquiloC₁₋₆; trihalo alquiloC₁₋₆; alquilo C₁₋₆; alquiloC₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquiloC₁₋₆;

alquilsulfonilo C_{1-6} ; hidroxi alquilo C_{1-6} ; arloxi; di(alquilo C_{1-6})amino; ciano; tiofenilo; furanilo; furanilo sustituido con hidroxi alquilo C_{1-6} ; benzofuranilo; imidazolilo; oxazolilo; oxazolilo sustituido con arilo y alquilo C_{1-6} ; alquiltriazolilo C_{1-6} ; tetrazolilo; pirrolidinilo; pirrolilo; morfolinilo; alquilmorfolinilo C_{1-6} ; piperazinilo; alquilpiperazinilo C_{1-6} ; hidroxi alquilpiperazinilo C_{1-6} ; alquilo xipiperidinilo C_{1-6} ; pirazolilo; pirazolilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} o trihalo alquilo C_{1-6} ; piridinilo; piridinilo sustituido con alquilo xido C_{1-6} , arilo xido, o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, alquilo C_{1-6} , alquilo xido C_{1-6} , o trifluometilo; y

R^7 es hidrógeno; halo; hidroxi; amino; nitro; trihalo alquilo C_{1-6} ; trihalo alquilo xido C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo xido C_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilo xido carbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; hidroxi alquilo C_{1-6} ; arloxi; di(alquilo C_{1-6})amino; ciano; piridinilo; fenilo; o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, alquilo C_{1-6} , alquilo xido C_{1-6} , o trifluometilo.

4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^8 y R^9 se seleccionan cada uno en forma independiente entre hidrógeno, hidroxi, hidroxi alquilo C_{1-6} , amino alquilo C_{1-6} o aminoarilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , hidroxi alquilo C_{1-6} , alquilo xido C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o di(alquilo C_{1-6})amino alquilo C_{1-6} ;

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

cada R^6 y R^7 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno; halo; hidroxi; amino; nitro; trihalo alquilo C_{1-6} ; trihalo alquilo xido C_{1-6} ; alquilo C_{1-6} ; alquilo xido C_{1-6} ; alquilo xido C_{1-6} alquilo xido C_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; ciano alquilo C_{1-6} ; hidroxi alquilo C_{1-6} ; hidroxi alquilo xido C_{1-6} ; hidroxi alquilamino C_{1-6} ; amino alquilo xido C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-6})aminocarbonilo; di(hidroxi alquilo C_{1-6})amino; aril

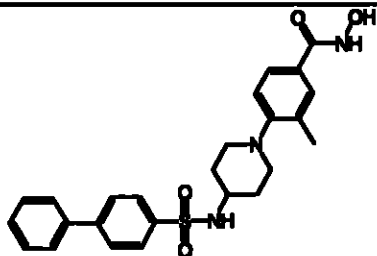
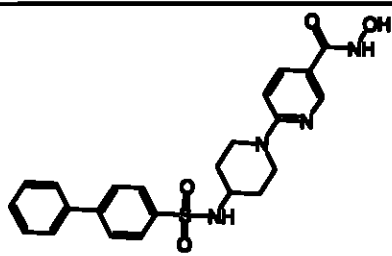
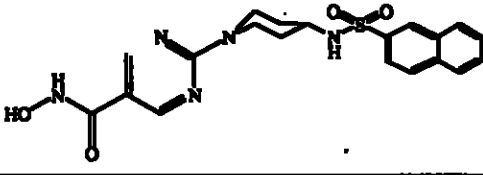
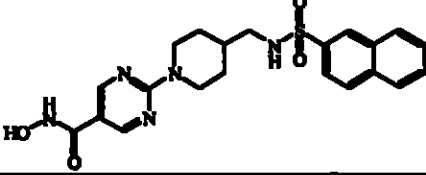
alquiloC₁₋₆)amino; di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; di(alquilo C₁₋₆)amino alquilaminoC₁₋₆; arilsulfonilo; arilsulfonilamino; ariloxi; aril alquenodiloC₂₋₆; di(alquilo C₁₋₆)amino; di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; ciano; tiofenilo; tiofenilo sustituido con di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; di(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆, o di(hidroxi alquiloC₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; furanilo; imidazolilo; alquiltriazolilo C₁₋₆; tetrazolilo; pirrolidinilo; piperidinil alquiloC₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆; morfolinilo; alquilmorfolinilo C₁₋₆; morfolinil alquiloC₁₋₆; alquiloxiC₁₋₆; alquilpiperazinilo C₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; alquilpiperazinilsulfonilo C₁₋₆; aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆; aminosulfonilpiperazinilo; aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆; di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilpiperazinilo; di(alquilo C₁₋₆)aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₆; hidroxi alquilpiperaziniloC₁₋₆; hidroxi alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; alquiloxipiperidiniloC₁₋₆; alquiloxipiperidiniloC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; hidroxi alquiloxiC₁₋₆ alquilpiperaziniloC₁₋₆; hidroxi alquiloxiC₁₋₆ alquilpiperazinilC₁₋₆ alquiloC₁₋₆; (hidroxi alquiloC₁₋₆) (alquilo C₁₋₆)amino; (hidroxi alquiloC₁₋₆)(alquilo C₁₋₆)amino alquiloC₁₋₆; pirrolidinil alquiloC₁₋₆; pirazolilo; tiopirazolilo; pirazolilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o trihalo alquiloC₁₋₆; piridinilo; piridinilo sustituido con alquiloC₁₋₆ o arilo; pirimidinilo; quinolinilo; indol; fenilo; fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, amino, alquilo C₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆; hidroxi alquiloC₁₋₄, trifluometilo, trifluometiloxi, hidroxi alquiloxiC₁₋₄, alquiloxiC₁₋₄alquiloxiC₁₋₄, amino alquiloxiC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquiloxiC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄ (alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄, piperidinil alquiloxiC₁₋₄, pirrolidinil alquiloxiC₁₋₄, aminosulfonilpiperazinilo, aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilpiperazinilo, di(alquilo C₁₋₄)aminosulfonilpiperazinil alquiloC₁₋₄, hidroxi alquilpiperaziniloC₁₋₄, hidroxi alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, alquiloxipiperidiniloC₁₋₄, alquiloxipiperidiniloC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, hidroxi alquiloxiC₁₋₄ alquilpiperazinilC₁₋₄, hidroxi alquiloxiC₁₋₄ alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, (hidroxi alquiloC₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)amino, (hidroxi alquiloC₁₋₄)(alquilo C₁₋₄)amino alquiloC₁₋₄,

124
155

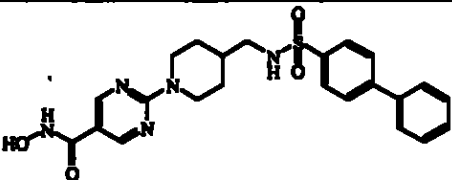
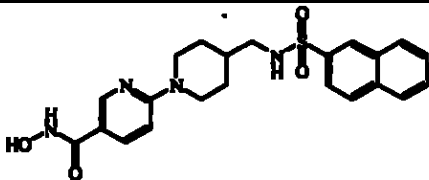
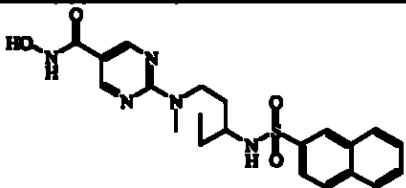
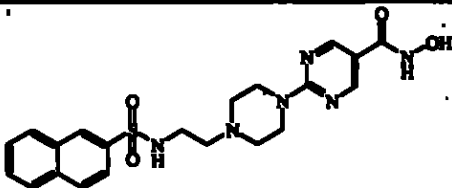
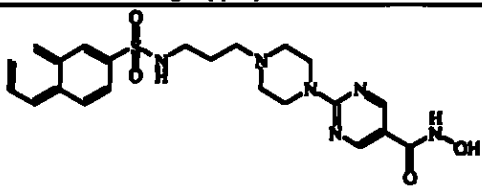
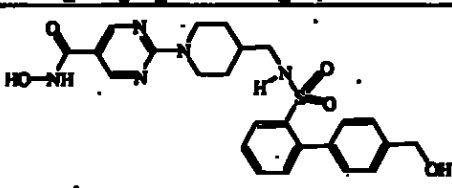
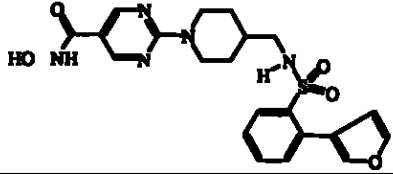
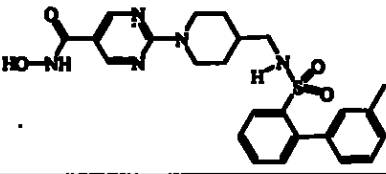
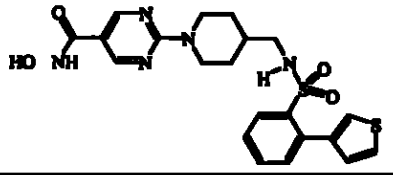
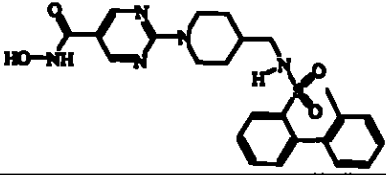
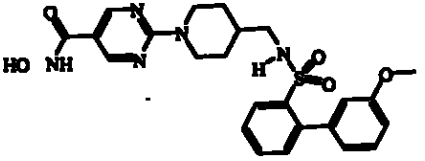
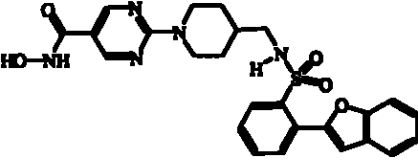
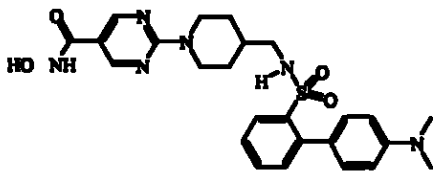
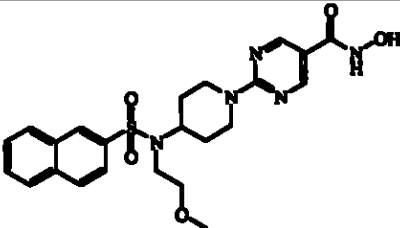
pirrolidinil alquiloxiC₁₋₄, morfolinil alquiloxiC₁₋₄, morfolinil alquiloC₁₋₄, alquilpiperazinilo C₁₋₄, alquilpiperaziniloC₁₋₄alquiloxiC₁₋₄, alquilpiperazinilC₁₋₄ alquiloC₁₋₄, hidroxil alquilaminoC₁₋₄, di(hidroxil alquiloC₁₋₄)amino, di(alquilo C₁₋₄)amino alquilaminoC₁₋₄, aminotiadiazolilo, aminosulfonilpiperazinil alquiloxiC₁₋₄, o tiofenil alquilaminoC₁₋₄.

5. Un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 y en la reivindicación 2, en donde n es 1 ó 2; t es 0, 1, 2 ó 3; cada Q es ; R¹ es -C(O)NH(OH); R² es hidrógeno o alquiloC₁₋₆; cada R³ en forma independiente representa un átomo de hidrógeno; R⁴ es hidrógeno; R⁵ es hidrógeno o alquiloxiC₁₋₆ alquiloC₁₋₆;  es un radical seleccionado entre (a-1) o (a-20); cada s es en forma independiente 0 ó 1; y cada R⁶ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno; tiofenilo; furanilo; benzofuranilo; fenilo; o fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado en forma independiente entre alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, hidroxil alquiloC₁₋₄ o di(alquilo C₁₋₄)amino.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 y 5, seleccionado entre los compuestos No. 13, No. 15, No. 2, No. 5, No. 21, No. 4, No. 24, No. 32, No. 26, No. 36, No. 38, No. 39, No. 40, No. 41, No. 42, No. 43, No. 44 y No. 35.

	
Co. No. 13	Co. No. 15
	
Co. No. 2	Co. No. 5

129

	
.0.7 CH ₃ OH; Co. No. 21	Co. No. 4
	
.0.23 C ₈ H ₁₄ O; Co. No. 24	.0.82 C ₂ HF ₃ O ₂ .0.82 H ₂ O; Co. No. 32
	
.0.85 C ₂ HF ₃ O ₂ .1.11 H ₂ O; Co. No. 26	Co. No. 36
	
Co. No. 38	Co. No. 39
	
Co. No. 40	Co. No. 41
	
Co. No. 42	Co. No. 43
	
Co. No. 44	Co. No. 35

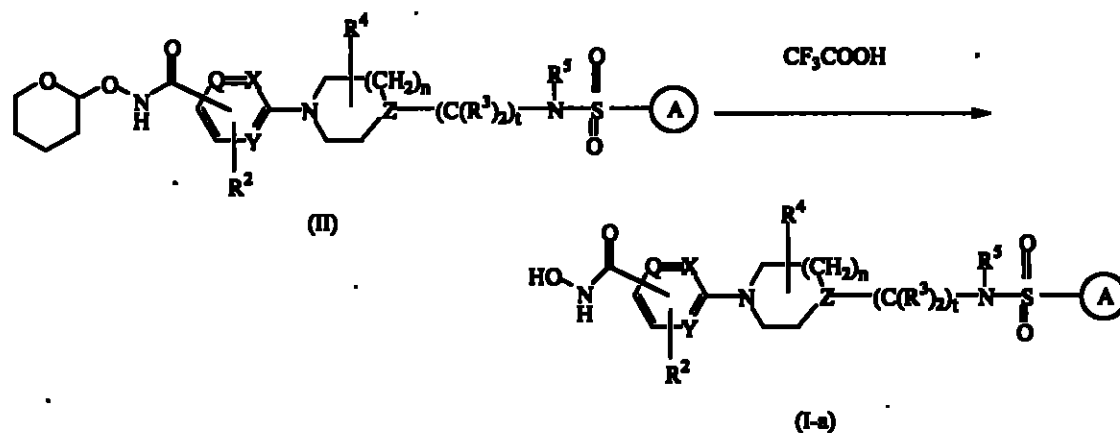
7. Una composición farmacéutica que comprende portadores farmacéuticamente aceptables y como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 a 6.

8. Un proceso de preparación de una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 7, en donde los portadores farmacéuticamente aceptables y un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 a 6 se mezclan íntimamente.

9. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el uso como una medicina.

10. Uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado por la reacción de un intermediario de la fórmula (II) con un ácido apropiado, tal como por ejemplo, ácido trifluoroacético, dando un rendimiento de un ácido hidroxámico de la fórmula (I-a), en donde R^1 es $-C(O)NH(OH)$.



12. Un método de detección o identificación de una HDAC en una muestra biológica, que comprende detectar o medir la formación de un complejo entre un compuesto rotulado tal como se define en la reivindicación (I) y una HDAC.

13. Una combinación de un agente anticancerígeno y un inhibidor de HDAC como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

p. JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.

123
128
Radicación : 84009539 80000000 Folios: 132
Fecha (ORD): 2004-09-09 17:23:00
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI, 411 PRESENTA
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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] 25
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

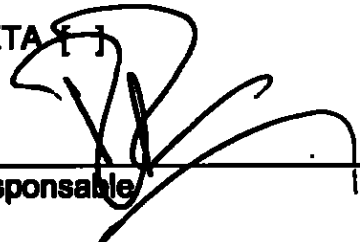
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

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

129
134

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

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

Oficio N° **68649**

ASUNTO:

Radicación N°	04-89539
Solicitud internacional	PCT/EP03/02517
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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- 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 e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia