

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-028534- -00003-0000

Fecha: 2011-02-21 17:01:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 26

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE INDOL COMO INHIBIDORES DE LA INTERACCIÓN ENTRE MDM2 Y P53".-Clase C07D 401/12.-Expediente número 07-028.534.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 26 de Noviembre de 2010.

2. Con el fin de responder a las objeciones de claridad expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3611**, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones y se demuestra la patentabilidad de la solicitud.

3. **MODIFICACIONES EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud:

- En la reivindicación 1, eliminar la posibilidad de que el grupo ---Q---Y< represente -C(=O)-CH< ó -C(=O)-N< ;
- La nueva reivindicación 2 depende de la reivindicación 1 y presenta pleno sustento en las páginas 14, 15 y 16 de la descripción;
- La nueva reivindicación 3 corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada;

- Las nuevas reivindicaciones 4 a 11 presentan pleno sustento en lo mencionado desde la página 20 (línea 14) hasta la página 21 (línea 7) de la descripción;
- La nueva reivindicación 12 corresponde a la reivindicación 3 actualmente presentada;
- La nueva reivindicación 13 corresponde básicamente a la reivindicación 4 actualmente presentada, en la cual, sin embargo, se ha adicionado la frase "...o las formas N-óxidos, las sales de adición o las formas isoméricas estereoquímicamente de los mismos", lo cual encuentra pleno sustento en las páginas 5, 11, 12 y 13 de la descripción;
- La nueva reivindicación 14 presenta pleno sustento en la página 114 de la descripción;
- La nueva reivindicación 15 corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada; y,
- La nueva reivindicación 16 corresponde básicamente a la reivindicación 10 actualmente presentada, en la cual, sin embargo, se ha modificado la estructura de los compuestos de fórmula (1-a) en los procesos b) y c), reemplazando el grupo CHR⁸ por el grupo CH₂, de conformidad con lo mencionado en, por ejemplo, la página 25 de la descripción.

De lo anterior es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad en el artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. TÍTULO DE LA SOLICITUD

Ahora bien, el señor Examinador argumenta en su Concepto Técnico que el título de la solicitud está redactado de una manera muy amplia, razón por la cual debe modificarse de forma tal que indique la estructura principal de los compuestos de la invención.

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido reemplazar el título actualmente presentado:

"Inhibidores de la interacción entre MDM2 y P53"

Por el nuevo título:

"Derivados de indol como inhibidores de la interacción entre MDM2 y P53"

Dicha modificación responde plenamente a los requerimientos del señor Examinador debido a que indica la estructura química principal de los compuestos revelados en la solicitud.

4.1 Claridad de la descripción y el capítulo reivindicatorio

Ahora bien, el señor Examinador objeta la claridad de la solicitud aduciendo lo siguiente:

- *"Los sustituyentes de la fórmula (I) generan un gran número de compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo con lo sustentado en la descripción. Debido a lo anterior, el señor Examinador sugiere limitar los compuestos reclamados a aquellos que se puedan sintetizar de acuerdo a los procedimientos e intermediarios descritos y que demuestren tener la actividad biológica allí indicada".*

En respuesta a lo anterior, inicialmente me permito señalar ante ese Despacho que la manera de obtener los compuestos químicos abarcados por el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud se encuentra debidamente descrita en las páginas 24 a 32 de la descripción. Así mismo, considero pertinente resaltar que en las páginas 86 a 138 de la descripción se revela un considerable número de ejemplos de síntesis de los compuestos de la invención, mientras que en las páginas 53 a 85 de la descripción se divulga el modo de preparación de alrededor de 90 compuestos intermediarios empleados durante la síntesis de los compuestos químicos revelados en la solicitud.

Aparte de lo anterior, considero de gran importancia destacar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud ha sido restringido por el solicitante al alcance para el cual en el Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad se estableció expresamente que: *"...un número de compuestos representativo ha sido probado (Tabla F-2), mostrando que los compuestos de la presente invención en efecto resuelven éste problema..."* (Traducción simple al castellano).

Visto lo anterior, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud, razón por la cual respetuosamente solicito al señor Examinador la reconsideración de sus objeciones realizadas a éste respecto.

- *"La reivindicación 5 caracteriza los compuestos por su uso, lo cual no les otorga ninguna característica adicional"*

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente escrito, me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 5 actualmente presentada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- *"La reivindicación 7 corresponde a un proceso que no tiene ninguna característica diferente a las ya conocidas para preparar una composición farmacéutica, la cual comprende mezclar un compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable".*

Frente a esta afirmación y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente escrito, me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 7 actualmente presentada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- *"La reivindicación 9 se refiere a una combinación que no corresponde a la invención y no está sustentada en la descripción dado que allí no se detalla ninguna combinación específica que demuestre exhibir algún efecto técnico".*

Respecto a lo anterior, me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 9, con lo que se supera la anterior objeción.

Visto lo anterior me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud.

5. **CONCESIÓN DE LA PATENTE EUROPEA**

Finalmente, me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido aceptada por la Oficina Europea de Patentes (EPO), y como consecuencia de ello, la patente correspondiente ha sido concedida bajo el código EP

1 809 622 B1. Este hecho ilustra claramente que la materia revelada en la presente invención fue catalogada por los Examinadores técnicos de la EPO como clara, concisa, novedosa, inventiva e industrialmente aplicable.

Ante todo, con el anterior comentario de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar que si bien es cierto que existen claras diferencias en la normatividad vigente en materia de propiedad intelectual entre la Unión Europea y la Comunidad Andina de Naciones, tales diferencias no incluyen de ninguna manera los requisitos de claridad, concisión, novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, cuyo cumplimiento es *conditio sine qua non* a nivel mundial.

6. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con lo mencionado en el presente memorial, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los argumentos técnicos expuestos en el presente memorial, resulta completamente claro que se han superado las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

i) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, el cual está conformado por dieciséis (16) reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado; y

ii) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente europea EP 1 809 622.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701



En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

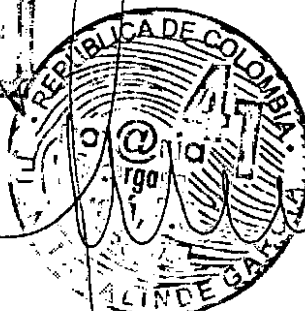
NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA

El Notario 41 de Bogotá D.C. da fe de que compareció
personas: Alicia Lloreda Ricaurte
identificando (C.C. No. 39.690.713) y tarjeta
profesional No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, la cual autentica la firma puesta por ella
(1) a fin de otorgar (2) la presente.
(1) a fin de otorgar (2) la presente (mod. 29)

15 FEB. 2011


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

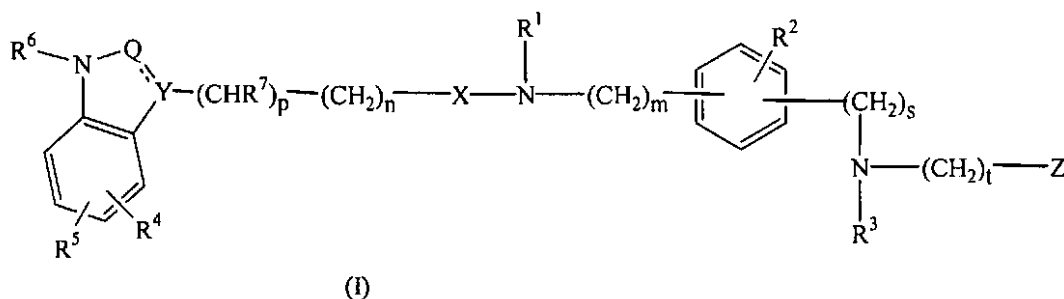
Antonia María
García Mesa
C.C. 33.091.486
VotBo.



REIVINDICACIONES

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

1. Un compuesto de fórmula (I),



una forma de N-óxido, una de sus sales de adición o forma estereoquímicamente isomérica, en el cual

m es 0, 1, o 2 y cuando m es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

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

p es 0, o 1 y cuando p es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

s es 0, o 1 y cuando s es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

t es 0 o 1 y cuando t es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

X es C(=O) o CHR⁸; donde

R⁸ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, hidroxycarbonilo, arilalquilo, carbonilo C₁₋₆, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilalquilo, carbonilo C₁₋₆, piperazinilcarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilcarbonilo, alquilo, carbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo, y heteroarilo; cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo, y heteroarilo; piperazinilcarbonilo sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆; pirrolidinilo sustituido con hidroxialquilo C₁₋₆; o piperidinilcarbonilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆(dihidroxilo)alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆(hidroxilo)alquilo C₁₋₆;

R^{17} y R^{18} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialquil C_{1-6} (alquilo C_{1-6}) o hidroxialquil C_{1-6} (arilalquilo C_{1-6}); $-Q \cdots Y <$ es $-CR^9=C<$ y entonces la línea punteada es un enlace, $-CHR^9-CH<$ o $-CHR^9-N<$; donde

cada R^9 es en forma independiente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^1 es hidrógeno, arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-12} , o alquilo C_{1-12} sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados en forma independiente de hidroxilo, arilo, heteroarilo, amino, alquilo C_{1-6} , mono- o di(alquil C_{1-6})amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo C_{1-6} , arilalquilpiperazinilo C_{1-6} , heteroarilalquilpiperazinilo C_{1-6} , cicloalquilpiperazinilo C_{3-7} y cicloalquil C_{3-7} alquilpiperazinilo C_{1-6} ;

R^2 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , feniltio, hidroxialquil C_{1-6} carbonilo, alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado de amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente seleccionado de amino, arilo y heteroarilo;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo;

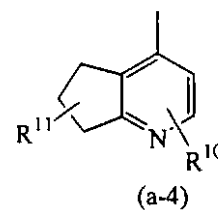
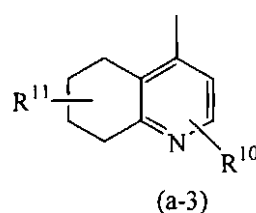
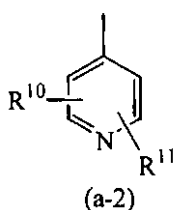
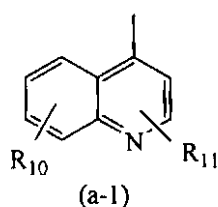
R^4 y R^5 son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , hidroxilo, amino o alquilo C_{1-6} ; o

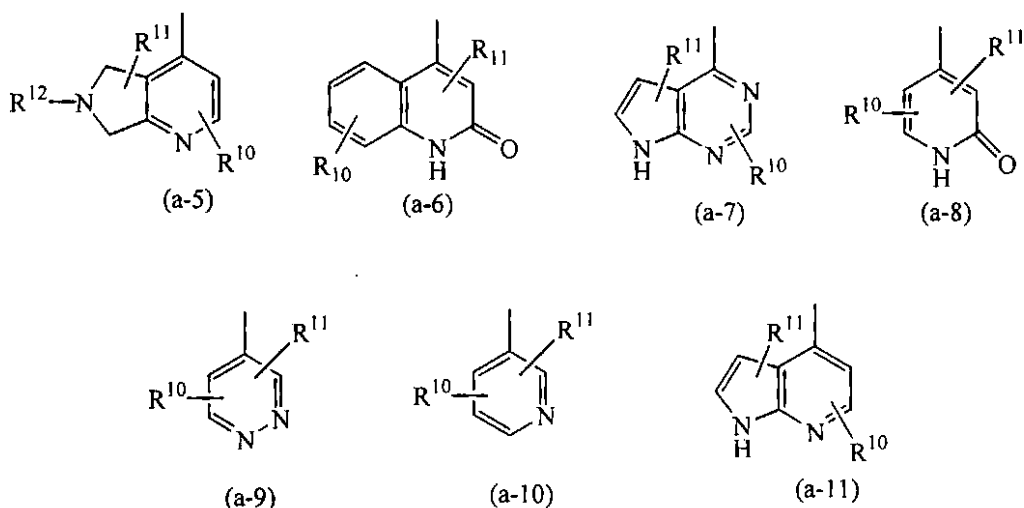
R^4 y R^5 juntos pueden formar de manera opcional un radical bivalente seleccionado de metilendioxi o etilendioxi;

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

cuando p es 1 entonces R^7 es hidrógeno, arilalquilo C_{1-6} , hidroxilo o heteroarilalquilo C_{1-6} ;

Z es un radical seleccionado de





donde

cada R¹⁰ o R¹¹ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, halo, hidroxi, amino, alquilo C₁₋₆, nitro, polihaloalquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, tetrazoloalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo C₁₋₆, aril(hidroxi)alquilo C₁₋₆, heteroaril(hidroxi)alquilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquil C₁₋₆carbonilo, arilalquilcarbonilo C₁₋₆, heteroarilalquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇(hidroxi)alquilo C₁₋₆, arilalquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆, hidroxialquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆alqueno C₂₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, aminocarbonilo, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, hidroxicarbonilo, hidroxicarbonilalquilo C₁₋₆ y $-(CH_2)_v-(C(=O))_r-(CHR^{19})_u-NR^{13}R^{14}$; donde

v es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y cuando v es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

r es 0, o 1 y cuando r es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

u es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y cuando u es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alquilo C₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, alquiloxi C₁₋₆ y arilo; o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, arilo y alquiloxi C₁₋₆;

R^{13} y R^{14} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-12} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , arilalquilcarbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilcarbonilo C_{3-7} , $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, alquilo C_{1-12} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, hidroxycarbonilo, ciano, alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , arilo o heteroarilo; o cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , arilo, amino, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo o heteroarilalquilo C_{1-6} ; o

R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o piperazinilo sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} , arilalquilo C_{1-6} , arilalquiloxicarbonilo C_{1-6} , heteroarilalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquil C_{3-7} alquilo C_{1-6} ; donde

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 y cuando k es 0 entonces se quiere significar un enlace directo;

R^{15} y R^{16} se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilalquiloxicarbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-12} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , arilo, y heteroarilo; y cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un sustituyente seleccionado de hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} , arilo, arilalquilo C_{1-6} , heteroarilo, y heteroarilalquilo C_{1-6} ; o

R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo, un piperazinilo o un piperazinilo sustituido con alquiloxicarbonilo C_{1-6} ;

el arilo es fenilo o naftalenilo;

cada fenilo o naftalenilo puede estar sustituido de manera opcional con uno dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado en forma independiente de halo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , amino, polihaloalquilo C_{1-6} y alquiloxi C_{1-6} ; y

cada fenilo o naftalenilo puede estar sustituido con un radical bivalente seleccionado de metilendioxi y etilendioxi;

el heteroarilo es piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo o tetrahydrofuranilo;

cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, o tetrahydrofuranoilo puede estar sustituido de manera

opcional con uno, dos o tres sustituyentes, cada uno seleccionado en forma independiente de halo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, amino, polihaloalquilo C₁₋₆, arilo, arilalquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; y

cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo, o tetrahidrofuranilo puede estar sustituido de manera opcional con un radical bivalente seleccionado de metilendioxi o etilendioxi;

con la salvedad de que

cuando m es 1, los sustituyentes del anillo fenilo distintos de R² se encuentran en la posición meta, s es 0 y t es 0, entonces Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8) o (a-9).

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es C(=O) o CHR⁸, donde R⁸ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇, aminocarbonilo, mono o di(alquiloC₁₋₆)aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, arilalquilo C₁₋₆carbonilo, heteroarilalquilo C₁₋₆carbonilo, alquilo C₁₋₆carbonilo, alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo ó cicloalquiloC₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo; R¹ es hidrógeno, arilo, heteroarilo, alquiloC₁₋₁₂ ó alquiloC₁₋₁₂ sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, arilo, heteroarilo, amino, alquilo C₁₋₆, mono- o di(alquiloC₁₋₆)amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquiloC₁₋₆piperazinilo, arilalquiloC₁₋₆piperazinilo, heteroarilalquiloC₁₋₆piperazinilo, cicloalquiloC₃₋₇piperazinilo y cicloalquiloC₃₋₇alquiloC₁₋₆piperazinilo; R³ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇, alquiloC₁₋₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo; o cicloalquiloC₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, arilo y heteroarilo; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquiloC₁₋₆, polihaloalquiloC₁₋₆, hidroxilo, amino ó alquilo C₁₋₆; R⁴ y R⁵ juntos pueden opcionalmente formar un radical bivalente seleccionado entre metilendioxi o etilendioxi; R⁶ es hidrógeno ó alquiloC₁₋₆; cuando p es 1 entonces R⁷ es hidrógeno, arilalquiloC₁₋₆ o heteroarilalquiloC₁₋₆; Z es un radical seleccionado entre (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5) y (a-6); cada uno de R¹⁰ y R¹¹ es seleccionado independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, amino, alquiloC₁₋₆, nitro, polihaloalquiloC₁₋₆, ciano, cianoalquiloC₁₋₆, tetrazoloalquiloC₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquiloC₁₋₆, heteroarilalquiloC₁₋₆, aril(hidroxilo)alquiloC₁₋₆,

heteroaril(hidroxi)alquiloC₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilalquilC₁₋₆carbonilo, heteroarilalquilC₁₋₆carbonilo, alquiloxiC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆alquiloC₁₋₆, alquiloxiC₁₋₆carbonilo, alquilC₁₋₆carbonilo, aminocarbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, aminoalquiloC₁₋₆, hidroxycarbonilo, hidroxycarbonialquiloC₁₋₆ y $-(CH_2)_v-(C(=O))_t-(CH_2)_u-NR^{13}R^{14}$; R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquiloC₁₋₁₂, cicloalquiloC₃₋₇, $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, alquiloC₁₋₁₂ sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alquiloxiC₁₋₆, arilo y heteroarilo; o cicloalquiloC₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alquiloxiC₁₋₆, arilo, arilalquiloC₁₋₆, heteroarilo y heteroarilalquiloC₁₋₆; R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al cual ellos están enlazados pueden opcionalmente formar un morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, o piperazinilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquiloC₁₋₆, arilalquiloC₁₋₆, heteroarilalquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇ y cicloalquilC₃₋₇alquiloC₁₋₆; R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇, alquiloC₁₋₁₂ sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alquiloxiC₁₋₆, arilo y heteroarilo; y cicloalquiloC₃₋₇ sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, alquiloxiC₁₋₆, arilo, arilalquiloC₁₋₆, heteroarilo y heteroarilalquiloC₁₋₆; heteroarilo es piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo o tetrahidrofuranilo; y cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo o tetrahidrofuranilo puede opcionalmente estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre halo, hidroxilo, alquiloC₁₋₆, amino, polihaloalquiloC₁₋₆ y alquiloxiC₁₋₆, o cada piridinilo, indolilo, quinolinilo, imidazolilo, furanilo, tienilo, benzofuranilo o tetrahidrofuranilo puede estar opcionalmente sustituido con un radical bivalente seleccionado entre metilendioxi o etilendioxi.

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

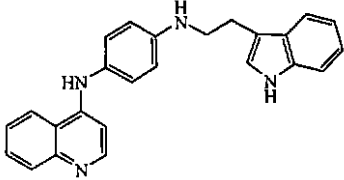
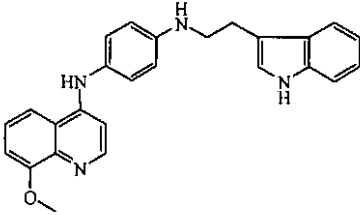
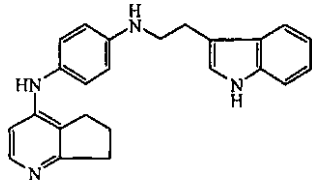
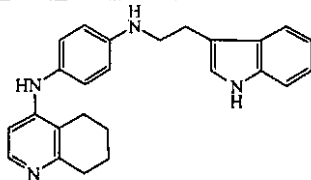
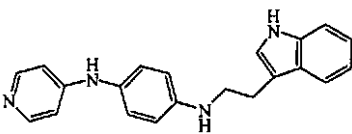
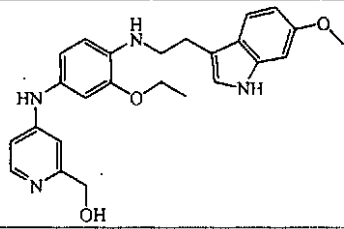
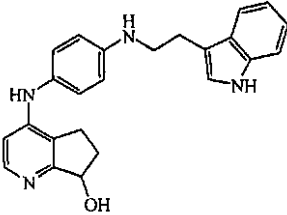
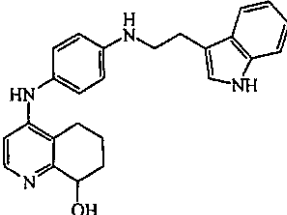
R⁸ es hidrógeno, $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$, arilalquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, piperazinilcarbonilo sustituido con hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, pirrolidinilo sustituido con hidroxialquil C₁₋₆ o piperidinilcarbonilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆(dihidroxi)alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆(hidroxilo)alquilo C₁₋₆; R¹⁷ y R¹⁸ se

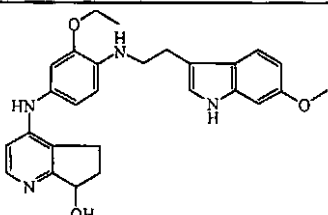
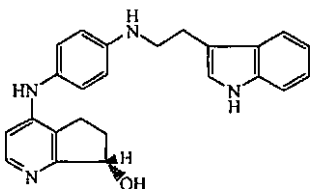
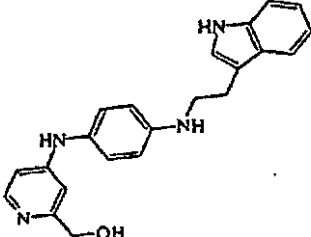
R^{15} y R^{16} junto con el nitrógeno al cual están unidos pueden formar de manera opcional un morfolinilo o piperazinilo, o un piperazinilo sustituido con alquiloxicarbonilo C_{1-6} ; arilo es fenilo o fenilo sustituido con halo; el heteroarilo es piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo; y cada piridinilo, indolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C_{1-6} , arilo o arilalquilo C_{1-6} .

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde m es 0; n es 1; p es 0; s es 0 y t es 0.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde X es CHR^8 , y R^8 es hidrógeno.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde $\text{---}Q\text{---}Y\text{---}$ es $\text{---}CR^9=C\text{---}$ y R^9 es hidrógeno.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} ó alquiloxi C_{1-6} .
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde Z es un radical seleccionado entre (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4).
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^{10} o R^{11} son cada uno independientemente seleccionados entre hidrógeno, hidroxilo o hidroxialquilo C_{1-6} .
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^2 es hidrógeno o alquiloxi C_{1-6} .

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual m es 0; n es 1; p es 0; s es 0; t es 0; X es CHR⁸; R⁸ es hidrógeno; $\text{---Q---Y} \leq$ es -CR⁹=C<; cada R⁹ es hidrógeno; R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o alquiloxi C₁₋₆; R³ es hidrógeno; R⁴ y R⁵ son, cada uno en forma independiente, hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o alquiloxiC₁₋₆; R⁶ es hidrógeno; Z es un radical seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3) o (a-4); y R¹⁰ o R¹¹ se seleccionan, cada uno en forma independiente, de hidrógeno, hidroxilo o hidroxialquilo C₁₋₆.

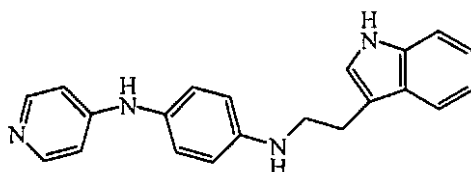
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3 en donde el compuesto es seleccionado entre el compuesto No. 1, el compuesto No. 21, el compuesto No. 4, el compuesto No. 5, el compuesto No. 36, el compuesto No. 69, el compuesto No. 110, el compuesto No. 111, el compuesto No. 112, el compuesto No. 229 y el compuesto No. 37:

	
Comp. No. 1; ,1,58 HCl	Comp. No. 21
	
Comp. No. 4	Comp. No. 5
	
Comp. No. 36	Comp. No. 69
	
Comp. No. 110	Comp. No. 111

	
Comp. No. 112	Comp. No. 229; (B)
	
Comp. No. 37	

o las formas N-óxido, las sales de adición o las formas isoméricas estereoquímicamente de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto es:



o una forma N-óxido, una sal de adición y una sal farmacéuticamente del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico y como componente activo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 a 14.

16. Un proceso para preparar un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, caracterizado por:

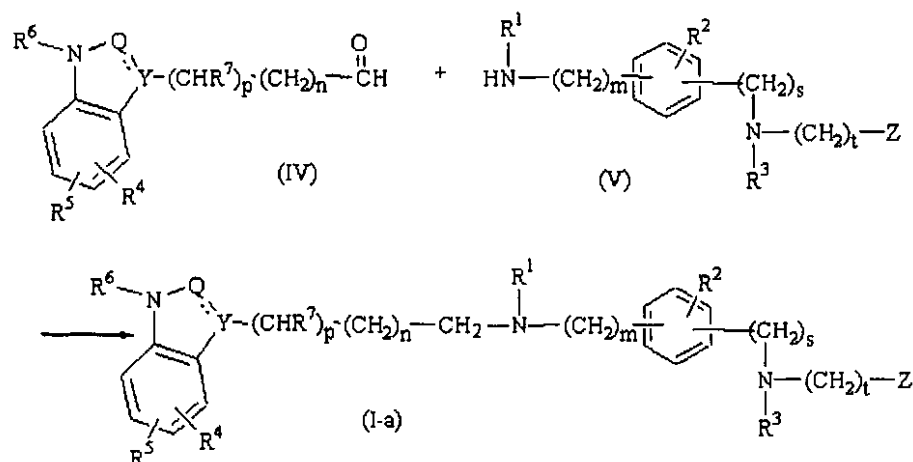
a) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (II) con un intermediario de fórmula (III) en el que W es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halo,



b) convertir un compuesto de fórmula (I) en el cual X es C(=O), denominados aquí compuestos de fórmula (I-b), en compuestos de fórmula (I), en los cuales X es CH₂, denominados aquí compuestos de fórmula (I-a), en presencia de hidruro doble de litio y aluminio en un solvente apropiado,

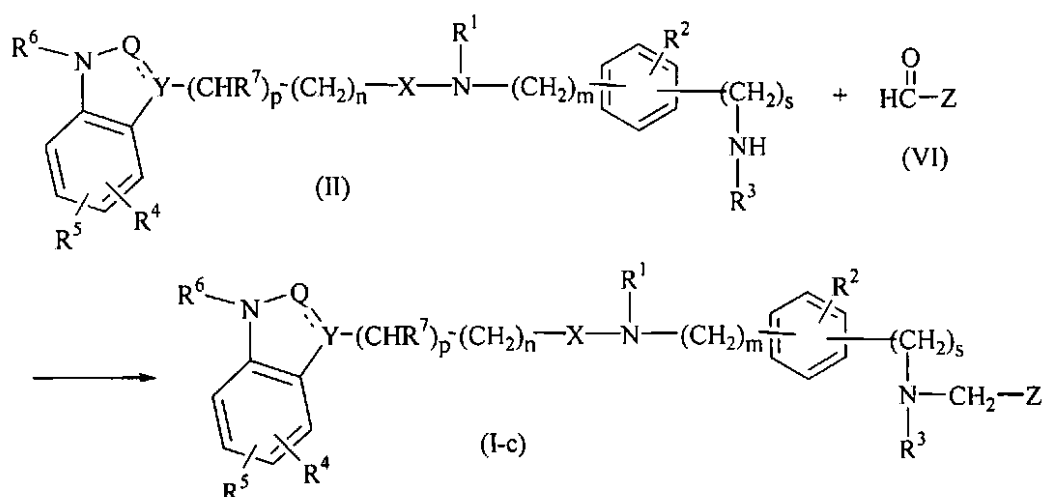


c) hacer reaccionar un carboxaldehído apropiado de fórmula (IV), con un intermediario de fórmula (V), en presencia de un reactivo apropiado, en un solvente apropiado,



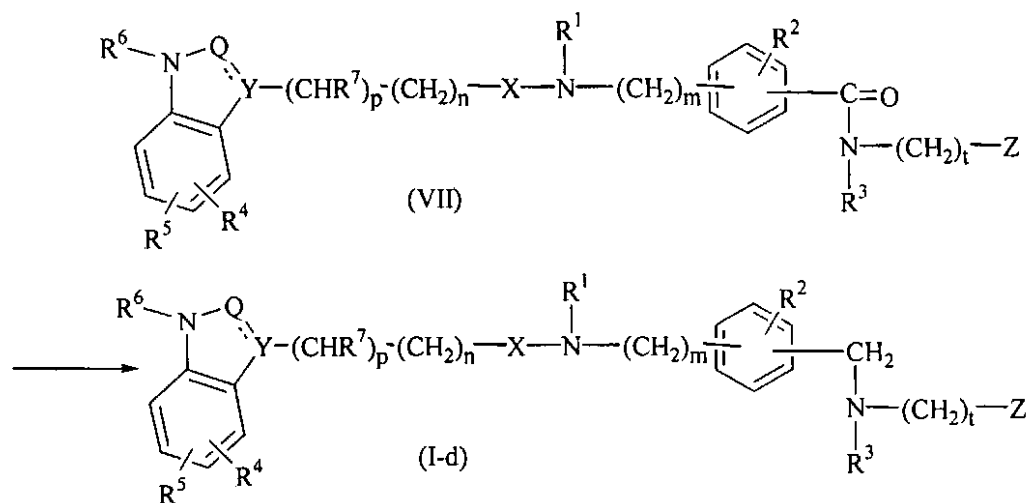
donde el significado de las variables es como se definió en la reivindicación 1;

d) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (II) con un carboxaldehído apropiado de fórmula (VI) con la formación de un compuesto de fórmula (I), en los que t es 1, denominados aquí compuestos de fórmula (I-c),



donde el significado de las variables es como se definió en la reivindicación 1;

e) hacer reaccionar un intermediario de fórmula (VII) con hidruro doble de litio y aluminio en un solvente apropiado, con la formación de un compuesto de fórmula (I), en los que s es 1, denominados aquí compuestos de fórmula (I-d),



donde el significado de las variables es como se definió en la reivindicación 1.

p.: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.



(11) EP 1 809 622 B1

(12) EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
21.07.2010 Bulletin 2010/29

(21) Application number: 05786991.9

(22) Date of filing: 16.09.2005

(51) Int Cl.:
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)

(86) International application number:
PCT/EP2005/054604

(87) International publication number:
WO 2006/032631 (30.03.2006 Gazette 2006/13)

(54) INHIBITORS OF THE INTERACTION BETWEEN MDM2 AND P53

INHIBITOREN DER WECHSELWIRKUNG ZWISCHEN MDM2 UND P53

INHIBITEURS DE L'INTERACTION ENTRE MDM2 ET P53

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR
Designated Extension States:
AL BA HR MK YU

(30) Priority: 22.09.2004 EP 04077630
28.09.2004 US 613902 P

(43) Date of publication of application:
25.07.2007 Bulletin 2007/30

(73) Proprietor: Janssen Pharmaceutica NV
2340 Beerse (BE)

(72) Inventors:
• LACRAMPE, Jean, Fernand, Armand
Janssen-Cilag
F-27106 Val de Reuil Cedex (FR)
• MEYER, Christophe
Janssen-Cilag
F-27106 Val de Reuil Cedex (FR)
• LIGNY, Yannick, Aimé, Eddy
Janssen-Cilag
F-27106 Val de Reuil Cedex (FR)

- CSOKA, Imre, Christian, Francis
Janssen-Cilag
F-27106 Val de Reuil Cedex (FR)
- VAN HIJFTE, Luc
Janssen-Cilag
F-27106 Val de Reuil Cedex (FR)
- ARTS, Janine
Janssen Pharmaceutica N.V.
B-2340 Beerse (BE)
- SCHOENTJES, Bruno
Janssen-Cilag
F-27106 Val de Reuil Cedex (FR)
- WERMUTH, Camille, Georges
Prestwick Chemical Inc.
F-67400 Illkirch (FR)
- GIETHLEN, Bruno
Prestwick Chemical Inc.
F-67400 Illkirch (FR)
- CONTRERAS, Jean-Marie
Prestwick Chemical Inc.
F-67400 Illkirch (FR)
- JOUBERT, Muriel
Prestwick Chemical Inc.
F-67400 Illkirch (FR)

(56) References cited:
WO-A-01/42224 WO-A-02/078693
WO-A-03/040402

EP 1 809 622 B1

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

(continued)

Co No	p53-elisa LAD	cell proliferation pIC ₅₀
211	3.00E-07	7.2
212	> 1.00E-05	5.8
213	3.00E-06	< 5.0
214	1.00E-06	< 5.0
215	> 1.00E-05	5.5
216	1.00E-06	5.6
217	> 1.00E-05	5.4
218	> 1.00E-05	< 5.0
219	> 1.00E-05	5.4
220	3.00E-06	5.2
221	> 1.00E-05	5.4
222	> 1.00E-05	5.4
223	> 1.00E-05	6.1
224	> 1.00E-05	5.4
225	> 1.00E-05	6.8
226	3.00E-06	5.5
227	> 1.00E-05	5.1
228	1.00E-06	5.1
229	1.00E-07	7.0

D. Composition example: Film-coated tablets

Preparation of tablet core

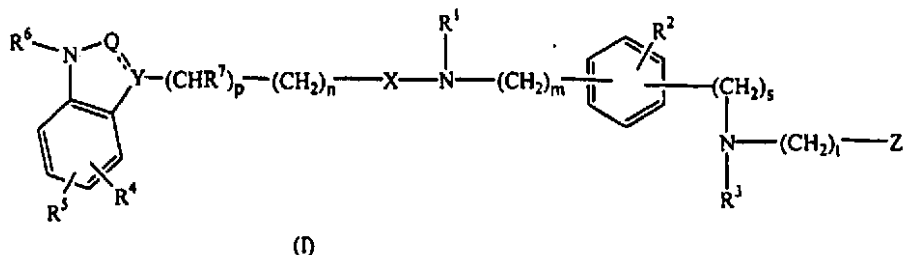
[0411] A mixture of 100 g of a compound of formula (I), 570 g lactose and 200 g starch is mixed well and thereafter humldified with a solution of 5 g sodium dodecyl sulphate and 10 g polyvinyl-pyrrolidone in about 200 ml of water. The wet powder mixture is sieved, dried and sieved again. Then there is added 100 g microcrystalline cellulose and 15 g hydrogenated vegetable oil. The whole is mixed well and compressed into tablets, giving 10.000 tablets, each comprising 10 mg of a compound of formula (I).

Coating

[0412] To a solution of 10 g methyl cellulose in 75 ml of denaturated ethanol there is added a solution of 5 g of ethyl cellulose in 150 ml of dichloromethane. Then there are added 75 ml of dichloromethane and 2.5 ml 1,2,3-propanetriol 10 g of polyethylene glycol is molten and dlssolved in 75 ml of dichloromethane. The latter solution is added to the former and then there are added 2.5 g of magnesium octadecanoate, 5 g of polyvinyl-pyrrolidone and 30 ml of concentrated colour suspension and the whole is homogenated. The tablet cores are coated with the thus obtained mixture in a coating apparatus.

Claims

1. A compound of formula (I),



a *N*-xide form, an addition salt or a stereochemically isomeric form thereof, wherein

m is 0, 1, or 2 and when *m* is 0 then a direct bond is intended;

n is 0, 1, 2, or 3 and when *n* is 0 then a direct bond is intended;

p is 0, or 1 and when *p* is 0 then a direct bond is intended;

s is 0, or 1 and when *s* is 0 then a direct bond is intended;

t is 0 or 1 and when *t* is 0 then a direct bond is intended;

X is C(=O) or CHR⁸, wherein

15
20
25

R⁸ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, hydroxycarbonyl, arylC₁₋₆alkyloxycarbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, heteroarylC₁₋₆alkyloxycarbonyl, piperazinylcarbonyl, pyrrolidinyl, piperidinylcarbonyl, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₆alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, aryl, and heteroaryl; C₃₋₇cycloalkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, aryl, and heteroaryl; piperazinylcarbonyl substituted with hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl; pyrrolidinyl substituted with hydroxyC₁₋₆alkyl; or piperidinylcarbonyl substituted with one or two substituents selected from hydroxy, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl(dihydroxy)C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkyloxy(hydroxy)C₁₋₆alkyl; R¹⁷ and R¹⁸ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl(C₁₋₆alkyl) or hydroxyC₁₋₆alkyl(arylC₁₋₆alkyl);



is -CR⁹=C< and then the dotted line is a bond, -CHR⁹-CH< or -CHR⁹-N<;
wherein

35 each R⁹ is independently hydrogen or C₁₋₆alkyl;

R¹ is hydrogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₁₂alkyl, or C₁₋₁₂alkyl substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, aryl, heteroaryl, amino, C₁₋₆alkyloxy, mono- or di(C₁₋₆alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, C₁₋₆alkylpiperazinyl, arylC₁₋₆alkylpiperazinyl, heteroarylC₁₋₆alkylpiperazinyl, C₃₋₇cycloalkylpiperazinyl and C₃₋₇cycloalkylC₁₋₆alkylpiperazinyl;

40 R² is hydrogen, halo, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, arylC₁₋₆alkyloxy, heteroarylC₁₋₆alkyloxy, phenylthio, hydroxyC₁₋₆alkylcarbonyl, C₁₋₆alkyl substituted with a substituent selected from amino, aryl and heteroaryl; or C₃₋₇cycloalkyl substituted with a substituent selected from amino, aryl and heteroaryl;

R³ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, heteroaryl, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₆alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, aryl and heteroaryl; or C₃₋₇cycloalkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, aryl and heteroaryl;

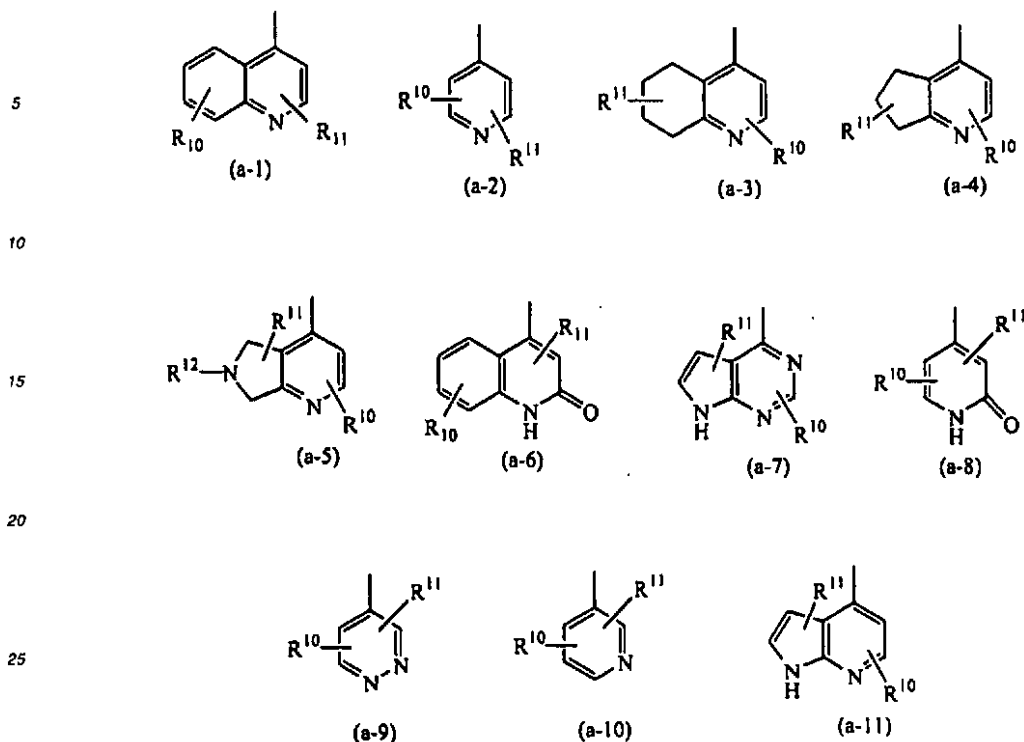
45 R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen, halo, C₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyl, cyano, cyanoC₁₋₆alkyl, hydroxy, amino or C₁₋₆alkyloxy; or

R⁴ and R⁵ together can optionally form a bivalent radical selected from methylenedioxy or ethylenedioxy;

R⁶ is hydrogen, C₁₋₆alkyloxycarbonyl or C₁₋₆alkyl;

50 when *p* is 1 then R⁷ is hydrogen, arylC₁₋₆alkyl, hydroxy or heteroarylC₁₋₆alkyl;

Z is a radical selected from



wherein

each R^{10} or R^{11} are each independently selected from hydrogen, halo, hydroxy, amino, C_{1-6} alkyl, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl, cyano, cyano C_{1-6} alkyl, tetrazolo C_{1-6} alkyl, aryl, heteroaryl, aryl C_{1-6} alkyl, heteroaryl C_{1-6} alkyl, aryl(hydroxy) C_{1-6} alkyl, heteroaryl(hydroxy) C_{1-6} alkyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, aryl C_{1-6} alkylcarbonyl, heteroaryl C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{3-7} cycloalkylcarbonyl, C_{3-7} cycloalkyl(hydroxy) C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, aminocarbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, hydroxycarbonyl, hydroxycarbonyl C_{1-6} alkyl and $-(CH_2)_v-(C(=O))_r-(CHR^{19})_uNR^{13}R^{14}$; wherein

v is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6 and when v is 0 then a direct bond is intended;

r is 0, or 1 and when r is 0 then a direct bond is intended;

u is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6 and when u is 0 then a direct bond is intended;

R^{19} is hydrogen or C_{1-6} alkyl;

R^{12} is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, C_{1-6} alkyloxy and aryl; or C_{3-7} cycloalkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, aryl and C_{1-6} alkyloxy;

R^{13} and R^{14} are each independently selected from hydrogen, C_{1-12} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, aryl C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{3-7} cycloalkylcarbonyl, $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, hydroxycarbonyl, cyano, C_{1-6} alkyloxy, aryl or heteroaryl; or C_{3-7} cycloalkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, C_{1-6} alkyloxy, aryl, amino, aryl C_{1-6} alkyl, heteroaryl or heteroaryl C_{1-6} alkyl; or R^{13} and R^{14} together with the nitrogen to which they are attached can optionally form a morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, or piperazinyl substituted with a substituent selected from C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyloxy, heteroaryl C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl and C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkyl; wherein

k is 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6 and when k is 0 then a direct bond is intended;

R^{15} and R^{16} are each independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyloxy, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-12} alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, C_{1-6} alkyloxy, aryl, and heteroaryl; and C_{3-7} cycloalkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, C_{1-6} alkyloxy, aryl, aryl C_{1-6} alkyl, heteroaryl, and heteroaryl C_{1-6} alkyl; or

- R¹⁵ and R¹⁶ together with the nitrogen to which they are attached can optionally form a morpholinyl, a piperazinyl or a piperazinyl substituted with C₁₋₆alkyloxycarbonyl;
 aryl is phenyl or naphthalenyl;
 each phenyl or naphthalenyl can optionally be substituted with one, two or three substituents each independently selected from halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl, amino, polyhaloC₁₋₆alkyl and C₁₋₆alkyloxy; and
 each phenyl or naphthalenyl can optionally be substituted with a bivalent radical selected from methylenedioxy and ethylenedioxy;
 heteroaryl is pyridinyl, indolyl, quinolinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl or tetrahydrofuranyl;
 each pyridinyl, indolyl, quinolinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, or tetrahydrofuranyl can optionally be substituted with one, two or three substituents each independently selected from halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl, amino, polyhaloC₁₋₆alkyl, aryl, arylC₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkyloxy; and
 each pyridinyl, indolyl, quinolinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, benzofuranyl, or tetrahydrofuranyl can optionally be substituted with a bivalent radical selected from methylenedioxy or ethylenedioxy;
 with the proviso that
 when m is 1; the substituents on the phenyl ring other than R² are in the meta position; s is 0; and t is 0; then
 Z is a radical selected from (a-1), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-7), (a-8) or (a-9).
2. A compound according to claim 1 wherein X is C(=O) or CHR⁸ wherein R⁸ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, aminocarbonyl, mono- or di(C₁₋₆alkyl)aminocarbonyl, hydroxycarbonyl, arylC₁₋₆alkyloxycarbonyl, heteroarylC₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₆alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, aryl, and heteroaryl or C₃₋₇cycloalkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, aryl and heteroaryl; R¹ is hydrogen, aryl, heteroaryl, C₁₋₁₂alkyl, or C₁₋₁₂alkyl substituted with one or two substituents independently selected from hydroxy, aryl, heteroaryl, amino, C₁₋₆alkyloxy, mono- or di(C₁₋₆alkyl)amino, morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, C₁₋₆alkylpiperazinyl, arylC₁₋₆alkylpiperazinyl, heteroarylC₁₋₆alkylpiperazinyl, C₃₋₇cycloalkylpiperazinyl and C₃₋₇cycloalkylC₁₋₆alkylpiperazinyl; R³ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₆alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, aryl, and heteroaryl; or C₃₋₇cycloalkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, amino, aryl and heteroaryl; R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen, halo, C₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyl, hydroxy, amino or C₁₋₆alkyloxy; R⁴ and R⁵ together can optionally form a bivalent radical selected from methylenedioxy or ethylenedioxy; R⁶ is hydrogen or C₁₋₆alkyl; when p is 1 then R⁷ is hydrogen, arylC₁₋₆alkyl or heteroarylC₁₋₆alkyl; Z is a radical selected from (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5) and (a-6); each R¹⁰ or R¹¹ are each independently selected from hydrogen, hydroxy, amino, C₁₋₆alkyl, nitro, polyhaloC₁₋₆alkyl, cyano, cyanoC₁₋₆alkyl, tetrazoloC₁₋₆alkyl, aryl, heteroaryl, arylC₁₋₆alkyl, heteroarylC₁₋₆alkyl, aryl(hydroxy)C₁₋₆alkyl, heteroaryl(hydroxy)C₁₋₆alkyl, arylcarbonyl, heteroarylcarbonyl, arylC₁₋₆alkylcarbonyl, heteroarylC₁₋₆alkylcarbonyl, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₆alkylcarbonyloxy, aminocarbonyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, hydroxycarbonyl, hydroxycarbonylC₁₋₆alkyl and -(CH₂)_n-(C(=O))_t-(CH₂)_n-NR¹³R¹⁴; R¹³ and R¹⁴ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₁₂alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, -(CH₂)_k-NR¹⁵R¹⁶, C₁₋₁₂alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, C₁₋₆alkyloxy, aryl, and heteroaryl; or C₃₋₇cycloalkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, C₁₋₆alkyloxy, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heteroaryl and heteroarylC₁₋₆alkyl; R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen to which they are attached can optionally form a morpholinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, or piperazinyl substituted with a substituent selected from C₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkyl, heteroarylC₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, and C₃₋₇cycloalkylC₁₋₆alkyl; R¹⁵ and R¹⁶ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₁₂alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, C₁₋₆alkyloxy, aryl, and heteroaryl; and C₃₋₇cycloalkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, C₁₋₆alkyloxy, aryl, arylC₁₋₆alkyl, heteroaryl and heteroarylC₁₋₆alkyl; heteroaryl is pyridinyl, indolyl, quinolinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, benzofuranyl, or tetrahydrofuranyl; and each pyridinyl, indolyl, quinolinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, benzofuranyl, or tetrahydrofuranyl can optionally be substituted with one, two or three substituents each independently selected from halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl, amino, polyhaloC₁₋₆alkyl and C₁₋₆alkyloxy, or each pyridinyl, indolyl, quinolinyl, imidazolyl, furanyl, thienyl, benzofuranyl, or tetrahydrofuranyl can optionally be substituted with a bivalent radical selected from methylenedioxy or ethylenedioxy.
3. A compound according to claim 1 wherein:
 R⁸ is hydrogen, -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸, arylC₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₆alkyl substituted with hydroxy, piperazinylcarbonyl substituted with hydroxy, hydroxyC₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, pyrrolidinyl substituted with hydroxyC₁₋₆alkyl or piperidinylcarbonyl substituted with one or two substituents selected from hydroxy, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl(dihydroxy)C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkyloxy(hydroxy)C₁₋₆alkyl; R¹⁷ and R¹⁸ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, arylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxyC₁₋₆alkyl or hydroxyC₁₋₆alkyl;



is $-CR^9=C<$ and then the dotted line is a bond,

- 5 $-CHR^9-CH<$ or $-CHR^9-N<$; R^1 is hydrogen, heteroaryl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-12} alkyl or C_{1-12} alkyl substituted with heteroaryl; R^2 is hydrogen, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, aryl C_{1-6} alkyloxy or phenylthio; R^3 is hydrogen, C_{1-6} alkyl or heteroaryl; R^4 and R^5 are each independently hydrogen, halo, C_{1-6} alkyl, cyano, cyano C_{1-6} alkyl, hydroxy or C_{1-6} alkyloxy; when p is 1 then R^7 is aryl C_{1-6} alkyl or hydroxy; Z is a radical selected from (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5), (a-6), (a-8), (a-9), (a-10) and (a-11); each R^{10} or R^{11} are each independently selected from hydrogen, halo, hydroxy, amino, C_{1-6} alkyl, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl, cyano, cyano C_{1-6} alkyl, tetrazolo C_{1-6} alkyl, aryl, heteroaryl, heteroaryl C_{1-6} alkyl, aryl(hydroxy) C_{1-6} alkyl, arylcarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-7} cycloalkylcarbonyl, C_{3-7} cycloalkyl (hydroxy) C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, aminocarbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, hydroxycarbonyl, hydroxycarbonyl C_{1-6} alkyl and $-(CH_2)_v-(C(=O))_t-(CHR^{19})_u-NR^{13}R^{14}$; v is 0 or 1; u is 0 or 1; R^{12} is hydrogen or C_{1-6} alkyl; R^{13} and R^{14} are each independently selected from hydrogen, C_{1-12} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, aryl C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-7} cycloalkylcarbonyl, $-(CH_2)_k-NR^{15}R^{16}$, C_{1-12} alkyl substituted with a substituent selected from hydroxy, hydroxycarbonyl, cyano, C_{1-6} alkyloxycarbonyl or aryl; R^{13} and R^{14} together with the nitrogen to which they are attached can optionally form a morpholinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl or piperazinyl substituted with a substituent selected from C_{1-6} alkyl or aryl C_{1-6} alkyloxycarbonyl; k is 2; R^{15} and R^{16} are each independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl or aryl C_{1-6} alkyloxycarbonyl; R^{15} and R^{16} together with the nitrogen to which they are attached can optionally form a morpholinyl or piperazinyl, or a piperazinyl substituted with C_{1-6} alkyloxycarbonyl; aryl is phenyl or phenyl substituted with halo; heteroaryl is pyridinyl, indolyl, oxadiazolyl or tetrazolyl; and each pyridinyl, indolyl, oxadiazolyl or tetrazolyl can optionally be substituted with one substituent selected from C_{1-6} alkyl, aryl or aryl C_{1-6} alkyl.

4. A compound according to any one of the preceding claims wherein m is 0; n is 1; p is 0; s is 0; t is 0.

5. A compound according to any one of the preceding claims wherein X is CHR^8 with R^8 is hydrogen.

6. A compound according to any one of the preceding claims wherein



is $-CR^9=C<$ with R^9 is hydrogen.

7. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^1 is hydrogen; R^3 is hydrogen; R^6 is hydrogen.

8. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^4 and R^5 are each independently hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkyloxy.

9. A compound according to any one of the preceding claims wherein Z is a radical selected from (a-1), (a-2), (a-3) or (a-4).

10. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^{10} or R^{11} are each independently selected from hydrogen, hydroxy or hydroxy C_{1-6} alkyl.

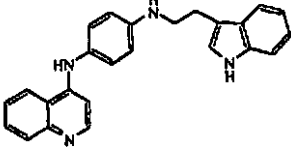
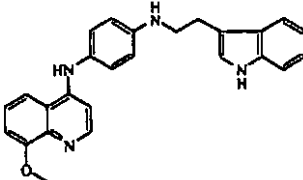
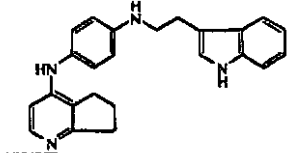
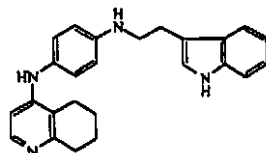
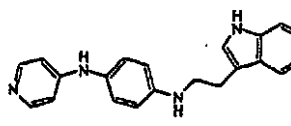
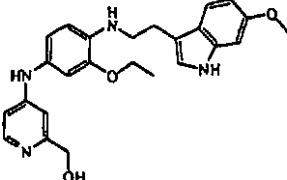
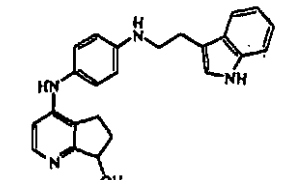
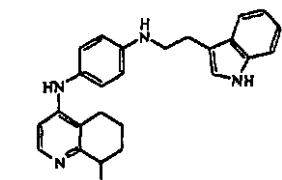
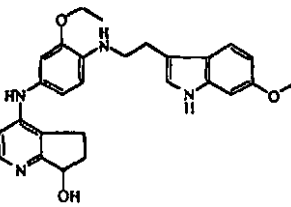
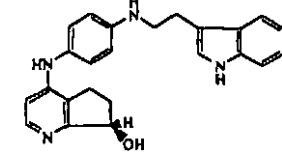
11. A compound according to any one of the preceding claims wherein R^2 is hydrogen or C_{1-6} alkyloxy.

12. A compound according to any one of the preceding claims wherein m is 0; n is 1; p is 0; s is 0; t is 0; X is CHR^8 ; R^8 is hydrogen;



is -CR⁹=C<; each R⁹ is hydrogen; R¹ is hydrogen; R² is hydrogen or C₁₋₆alkyloxy; R³ is hydrogen; R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkyloxy; R⁶ is hydrogen; Z is a radical selected from (a-1), (a-2), (a-3) or (a-4); and R¹⁰ or R¹¹ are each independently selected from hydrogen, hydroxy or hydroxyC₁₋₆alkyl.

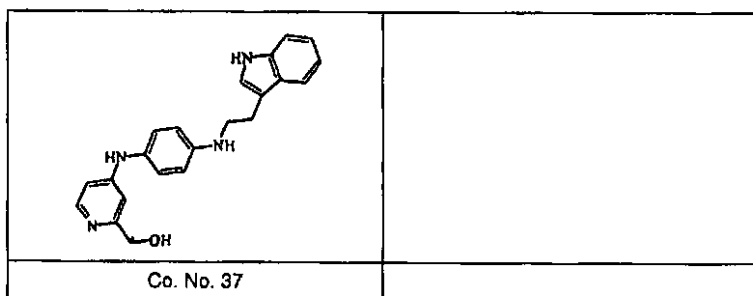
13. A compound according to claim 1, 2 or 3 wherein the compound is selected from Co. No. 1, Co. No.21, Co. No. 4, Co. No. 5, Co. No. 36, No. 69, Co. No. 110, Co. No. 111, Co. No. 112, Co. No. 229 and Co. No. 37

	
Co. No. 1; 1.58 HCl	Co. No. 21
	
Co. No. 4	Co. No. 5
	
Co. No. 36	Co. No. 69
	
Co. No. 110	Co. No. 111 I
	
Co No 12	Co. No. 229; (B)

(continued)

5

10

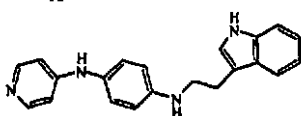


15

a *N*-oxide form, an addition salt or a stereochemically isomeric form thereof.

14. A compound according to any one of the preceding claims wherein the compound is

20

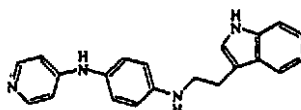


25

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A compound according to claim 14 wherein the compound is

30



35

16. A compound according to any one of claims 1 to 15 for use as a medicine.

17. A compound according to any one of claims 1 to 15 for treating cancer.

40

18. A pharmaceutical composition comprising pharmaceutically acceptable carriers and as an active ingredient a therapeutically effective amount of a compound as claimed in claim 1 to 15.

19. Use of a compound according to any one of claims 1 to 15 for the manufacture of a medicament for treating cancer.

45

20. Use according to claim 19 wherein the cancer is selected from lung cancer (e.g. adenocarcinoma and including non-small cell lung cancer), pancreatic cancers (e.g. pancreatic carcinoma such as, for example exocrine pancreatic carcinoma), colon cancers (e.g. colorectal carcinomas, such as, for example, colon adenocarcinoma and colon adenoma), oesophageal cancer, oral squamous carcinoma, tongue carcinoma, gastric carcinoma, nasopharyngeal cancer, hematopoietic tumours of lymphoid lineage (e.g. acute lymphocytic leukemia, B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma), myeloid leukemias (for example, acute myelogenous leukemia (AML)), thyroid follicular cancer, myelodysplastic syndrome (MDS), tumours of mesenchymal origin (e.g. fibrosarcomas and rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, brain tumors, gliomas, benign tumour of the skin (e.g. keratoacanthomas), breast carcinoma (e.g. advanced breast cancer), kidney carcinoma, ovary carcinoma, cervical carcinoma, endometrial carcinoma, bladder carcinoma, prostate cancer including the advanced disease, testicular cancers, osteosarcoma, head and neck cancer and epidermal carcinoma.

55

21. Use according to claim 20 wherein the cancer is selected from non-small cell lung cancer, breast carcinoma, colon cancer e.g. colorectal carcinomas, acute myelogenous leukaemia, ovary carcinoma, bladder carcinoma, prostate

cancer, glioma.

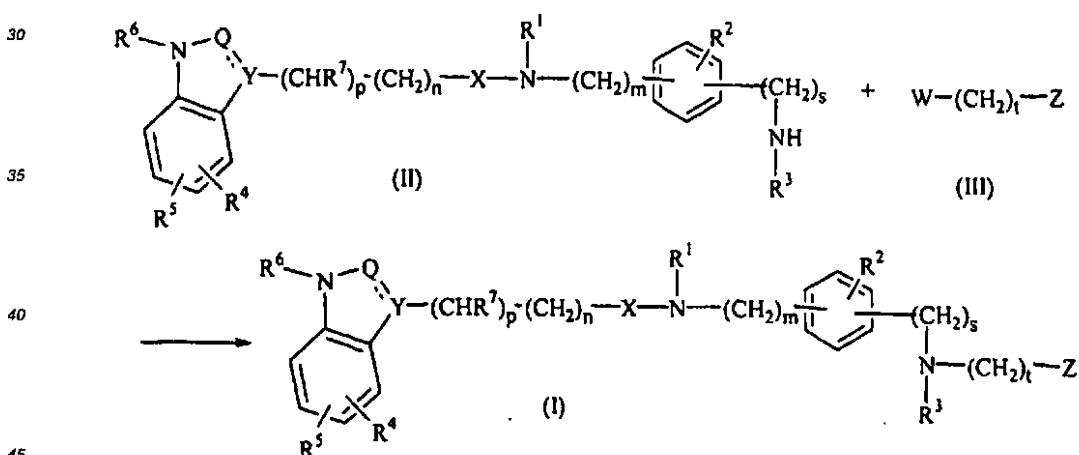
22. A combination of an anti-cancer agent and a compound according to any one of claims 1 to 15.

23. A combination according to claim 22 wherein the anti-cancer agent is selected from platinum coordination compounds for example cisplatin, carboplatin or oxalyplatin; taxane compounds for example paclitaxel or docetaxel; topoisomerase I inhibitors such as camptothecin compounds for example irinotecan or topotecan; topoisomerase II inhibitors such as anti-tumour podophyllotoxin derivatives for example etoposide or teniposide; anti-tumour vinca alkaloids for example vinblastine, vincristine or vinorelbine; anti-tumour nucleoside derivatives for example 5-fluorouracil, gemcitabine or capecitabine; alkylating agents such as nitrogen mustard or nitrosourea for example cyclophosphamide, chlorambucil, carmustine or lomustine; anti-tumour anthracycline derivatives for example daunorubicin, doxorubicin, idarubicin or mitoxantrone; HER2 antibodies for example trastuzumab; estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators for example tamoxifen, toremifene, droloxifene, faslodex or raloxifene; aromatase inhibitors such as exemestane, anastrozole, letrozole and vorozole; differentiating agents such as retinoids, vitamin D and retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBA) for example accutane; DNA methyl transferase inhibitors for example azacytidine; kinase inhibitors for example flavopiridol, imatinib mesylate or gefitinib; farnesyl-transferase inhibitors; HDAC inhibitors; inhibitors of the ubiquitin-proteasome pathway for example Velcade; or Yondelis.

24. A product containing as first active ingredient a compound according to any one of claims 1 to 15 and as second active ingredient an anticancer agent, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential use in the treatment of patients suffering from cancer.

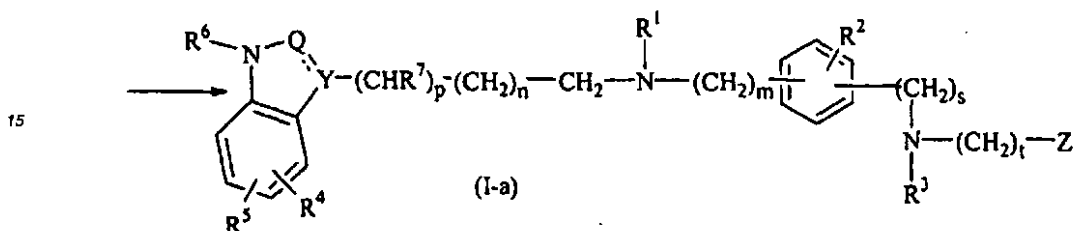
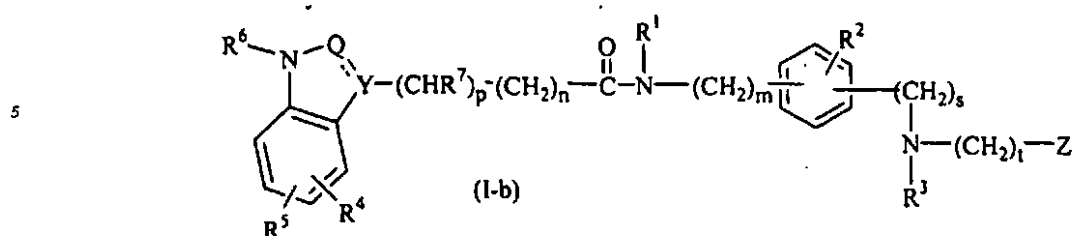
25. A process for preparing a compound as claimed in claim 1, characterized by

a) reacting an intermediate of formula (II) with an intermediate of formula (III) wherein W is an appropriate leaving group such as, for example, halo,



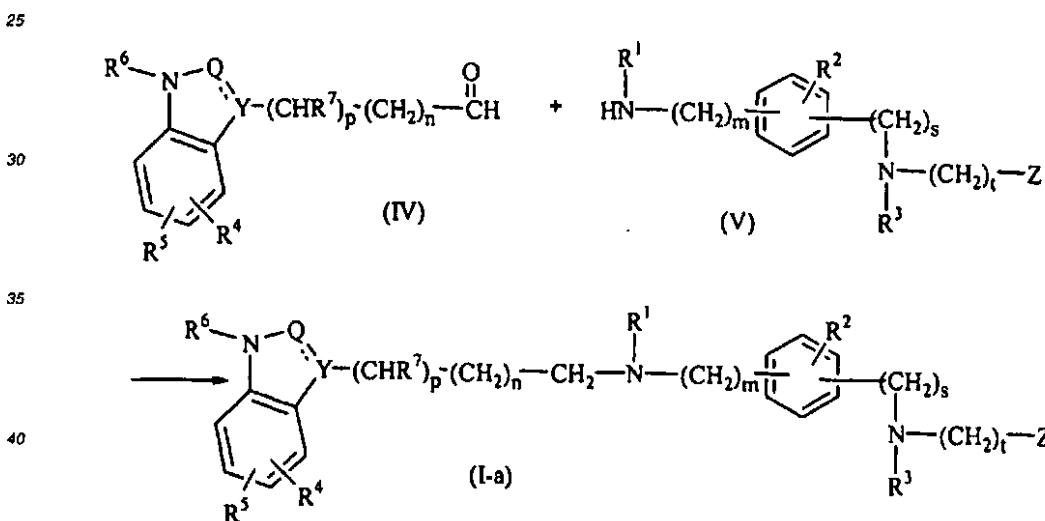
wherein the variables are as defined in claim 1;

b) converting a compound of formula (I) wherein X is C(=O), herein referred to as compounds of formula (I-b), into compounds of formula (I), wherein X is CH₂, herein referred to as compounds of formula (I-a), in the presence of lithium aluminium hydride in a suitable solvent,



wherein the variables are as defined in claim 1;

c) reacting an appropriate carboxaldehyde of formula (IV), with an intermediate of formula (V), in the presence of an appropriate reagent, in a suitable solvent,

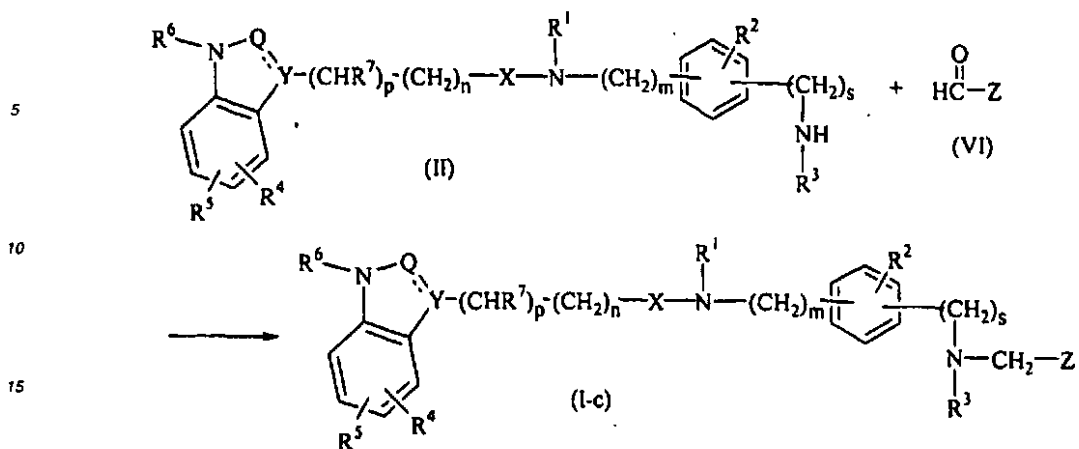


wherein the variables are as defined in claim 1;

d) reacting an intermediate of formula (II) with an appropriate carboxaldehyde of formula (VI) with the formation of a compound of formula (I), wherein t is 1, herein referred to as compounds of formula (I-c),

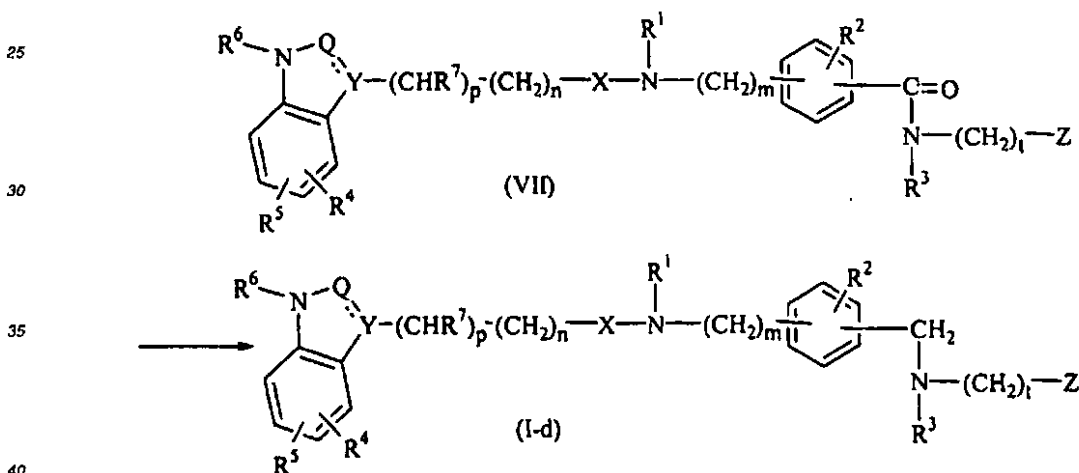
50

55



wherein the variables are as defined in claim 1;

e) reacting an intermediate of formula (VII) with lithium aluminium hydride in a suitable solvent, with the formation of a compound of formula (I), wherein s is 1, herein referred to as compounds of formula (I-d).



wherein the variables are as defined in claim 1.

45 Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I),

