

(TM)

CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENTS AND TRADEMARKS OFFICE

294 8/8

Señores**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES****E. S. D.****SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO****Radicación : 0005238 00010000****Folios: 2****Fecha (MS): 2002-02-26 09:53:18****Trámite : 002 PATENTES 0 332 PRESENTAC 411 PRESENTAC****Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****REF- EXPEDIENTE No.****00-85238****TITULO****"QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN"****SOLICITANTE****WARNER LAMBERT COMPANY****ACTUACION****SUSTITUCIÓN DE PODER****Estimados señores**

Adjunto al presente acompaño copia simple del poder que me otorga WARNER LAMBERT COMPANY, a los abogados CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ y/o GUSTAVO CALDERON ROSERO y/o CLARA TERESA CORTES DE RODRÍGUEZ, y/o CARMEN GRACIELA FLOREZ en su orden, identificados con las Cédulas de Ciudadanía No 17.117.818 de Bogotá, 17 119.352 de Bogotá, 22.429.053 de Barranquilla, 63.325.304 de Bucaramanga, portadores de las Tarjetas Profesionales Nos 17 402, 14.557, 31-984, 97.983, del C.S.J respectivamente, este poder debidamente legalizado se encuentra adjunto a las diligencias administrativas del Expediente No 97-042973

En consecuencia, ruego a usted concedernos Personería Jurídica para este caso específico, con el fin de asumir su trámite de inmediato

En este orden de ideas, respetuosamente le solicito que hacia el futuro nos sea notificada cualquier novedad que se presente en este proceso, en la Secretaría de su despacho o en nuestra oficina de Abogados ubicada en la Calle 100 # 41-40 Oficina 3-01 Tel 6134850 6134617 Bogotá.

De antemano agradezco la atención que ustedes presten al particular

Atentamente,


CARLOS MAYA RODRIGUEZ**C C. 17.117.818 de Bogotá****T.P 17-402 del C.S.J**

**Calle 100 No. 41*40 Of. 3-01 Edificio Master Center Telfax 6134617
Teléfono 6134850 e-mail: trademarks1@netnet.com Bogotá, Colombia**



ACTUACION NOTARIAL

LEY 1416



295

N 000442109

FOLIO 2370 - PRIMERA COPIA - ESCRITURA NUMERO MIL TRESCIENTOS

TREINTA Y OCHO - En la Ciudad de Buenos Aires, Capital de la Republica Argentina,

a veintinueve de noviembre de dos mil uno ante mi, Escribano Autorizante, titular

del Registro Notarial numero 1331, COMPARACE el Doctor **Daniel GOYTIA**

argentino, mayor de edad, casado L.E. numero 4 526 965, domiciliado en Avenida

Leandro N. Alem 449 3º piso, de esta Ciudad - El compareciente es persona hábil

y de mi conocimiento doy fe así como que DICE I - Que por escritura del 14 de

octubre de 1996 pasada al folio 1742 del Protocolo del Registro 1586 de esta Ciudad,

a cargo del escribano A. Chacra Larray, cuyo testimonio original tengo a la

vista y en fotocopia debidamente autenticada obra agregada al folio 1510 del Protocolo

del año 1997 de este mismo Registro al que me remito, doy fe, se protocolizó

un poder otorgado por "**WARNER-LAMBERT COMPANY**", con domicilio en

201 Tabor Road, Morris Plains New Jersey 07950, USA, a su favor - II - Que viene

por la presente a **SUSTITUIR** el citado mandato reservándose para si las facultades,

a favor de "**CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS**" y/o **Carlos Orlando Maya**

Rodriguez y/o **Gustavo Calderon Rosero** y/o **Carmen Graciela Florez** con domicilio

en Calle 100 No 41-40 Oficina 301, Edificio Master Center, Bogotá, Colombia S.A.,

para actuar en dicho país con las siguientes facultades con poder amplio y

suficiente para recabar de las autoridades nacionales que corresponda sean

estas administrativas y/o judiciales la obtención de "**PATENTES, MARCAS, MODELOS,**

DISEÑOS Y SUS RENOVACIONES", y realizar todos los trámites conducentes

para proteger los derechos de la mandante a cuyo efecto, los faculta para

efectuar ante dichas autoridades nacionales administrativas y/o judiciales todos los

trámites necesarios a los efectos indicados presentar solicitudes alegatos, oposiciones,

protestas, apelaciones y demandas desistir arreglar y transigir, aceptar



CECF- Legalización No 200111238598/F

N 000442109

cesiones y transferencias, solicitar testamentos recibir documentos y otros valores
justificar explotaciones, cobrar y percibir, firmar instrumentos públicos privados y
escrituras públicas, para renunciar o no a las gestiones judiciales y hacer cuanto
fuere necesario ante las autoridades nacionales judiciales y/o administrativas, sea
como demandante o como demandado para proteger los intereses del mandante,
con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja
constancia que las facultades enumeradas en este mandato son meramente
ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas por cuyo motivo, los
mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los dere-
chos que acuerde la ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuencia
del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación que en el futu-
ro se promulgue. - LO TRANSCRIBO ES COPIA FIEL doy fe de las partes
pertinentes del mandato relacionado LEIDA y ratificada, así lo expreso otorgó,
aceptó y firmó, por ante mí, doy fe - SI GUE UNA FIRMA - Esta mi se lo - Ante mí
ALEJANDRO M. LIPORACE - CONCURRENTE con su escritura matriz que pasó ante
mí al folio 2370 del Protocolo del Registro 1331 a mi cargo PARA LOS APODE-
PADOS expido esta PRIMERA COPIA en UNA FOJA de Actuación Notarial nume-
ro N 000442109 que sello y firmo en el mismo lugar y fecha de su otorgamiento,
doy fe -

ALEJANDRO M. LIPORACE
A. N. J. J. J.
ESCRIBANO PÚBLICO

2do EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 380

Radicación no 00-85238

Concepto Técnico No 1384

Clasificación Internacional de Patentes AB1K 31 / 66// 31/28

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e)
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones (Art.26-c)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen (Art. 26- h)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas afroamericanas o locales de los países miembros de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes (Art.26-i)
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico (Art.26-j)
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada
- SI ☒ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s) }

- Adjunta cesión de derecho del inventor al solicitante de la patente reivindicada
- Revisar el poder adjudicado al abogado que realiza la sustitución

EXAMINADOR TÉCNICO
202050

Bogotá D. C. Septiembre 20 de 2002

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador 334 12 21-23-4
 Fax 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
 Sede de Bogotá D. C. Colombia

Folio ~~361~~

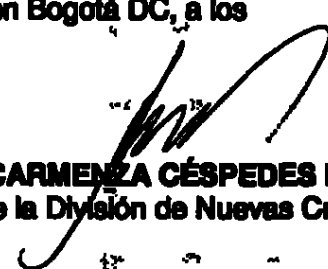
2020
Bogotá DC

Doctor(a)
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Apoderado(a)

REFERENCIA.	Radicación No	00-85238
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	2074
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, a los 02 de Mayo, 2002


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

202050

Nº 525

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@alc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia



CARLOS TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Permit Health
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

302

298

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 0005238 00000006 Folios 1
Fecha (AMB): 2003-06-26 15:33:34
Trámite : 002 PATENTES 9 1 REGISTRO/ 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E S D

REF EXPEDIENTE No 00-85238
PATENTE "QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION"

Estimados señores

Con fundamento jurídico en lo dispuesto por el Artículo (44) de la Decisión (486) de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones (CAN) ruego a ustedes disponer lo pertinente para proceder al Examen de Patentabilidad de la Solicitud citada en la referencia, para lo cual estamos adjuntando el recibo de pago correspondiente a la tasa vigente para este caso

En consecuencia, esperamos se surta este trámite para que el expediente siga su curso normal, hasta su concesión

Atentamente,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ
C C No 17 117 818- Bogotá
T P No 17 402- C S J

Anexo - Recibo de Pago

Carrera 7ª No 17 - 51 Of 710 Tels (571) 341 9841
(571) 400 9180 (571) 288 8037 • Celular (315) 317 1181
E-mail trademarks1@tutopia.com • Bogotá, Colombia, S A
trademarks1@hotmail.com

203
299

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00005238 00000006 Folios :
Fecha (HNB): 2003-08-28 15:33 34
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 03 - 60 624
FECHA AGOSTO 27 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CARLOS TANAYO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3697954	27/08/2003	1 697 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	05 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335 000 00
		TOTAL	\$ 335 000 00

SON TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 00-85238

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION FUE PUBLICADO

EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 525, DE FECHA 28 DE FEBRERO DE 2003,

EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL 29 DE MAYO DE 2003

NOTA Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 488/2000

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS

SI

NO **X**

United States Patent [19]
Weltershausen et al.

U.S. PATENT OFFICE

US005137918A

[11] Patent Number: **5,137,918**
[45] Date of Patent: **Aug. 11, 1992**

305
301

[54] **N-(2'-AMINOPHENYL)-BENZAMIDE
DERIVATIVES PROCESS FOR THE
PREPARATION THEREOF AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS
CONTAINING THEM**

[75] Inventors: **Uta Weltershausen, Gundelfingen;
Gerhard Satzinger, Denzlingen,
Karl-Otto Vollmer, Freiburg;
Wolfgang Herrmann, Merzhausen, all
of Fed. Rep. of Germany**

[73] Assignee: **Goedecke Aktiengesellschaft,
Sakzuber, Fed. Rep. of Germany**

[21] Appl. No. **894,892**

[22] Filed: **Oct. 9, 1990**

Related U.S. Application Data

[63] **Continuation-in-part of Ser. No. 435,860, Dec. 15,
1989, abandoned, which is a continuation of Ser. No.
39,206, Apr. 16, 1987, abandoned.**

Foreign Application Priority Data

**Apr. 22, 1986 [DE] Fed. Rep. of Germany — 3613571
Jul. 24, 1986 [DE] Fed. Rep. of Germany — 3625359**

[31] Int. Cl.³ **A61K 31/165; C07C 237/42**
[52] U.S. Cl. **514/616; 514/619;
564/157, 564/168**

[58] Field of Search ... **564/157, 168; 514/616,
514/619**

References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

**4,004,029 1/1977 Collins et al. 424/325
4,442,379 2/1987 Beedle et al. 564/155
4,816,483 3/1989 Satzinger et al. 514/619
4,857,462 8/1989 Satzinger et al. 514/619 X
4,933,368 6/1990 Satzinger et al. 514/619 X**

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

3305755 8/1984 Fed. Rep. of Germany — 564/168

OTHER PUBLICATIONS

**CA 106:19936v, Moser et al., Jan. 1989
Arzac et al., CA 88:51930j (1977).
Shchel'tsyn et al., Zh. Org. Khim. 1986, 22(2), 359, 365.**

**Primary Examiner—Carolyn S. Elmore
Attorney, Agent, or Firm—Elizabeth M. Anderson**

[57] ABSTRACT

**The present invention provides substituted N-(2'-amino-
phenyl)-benzamide derivatives useful for combating
neoplastic diseases. The present invention also provides
a process for the preparation of these benzamide deriva-
tives, as well as pharmaceutical compositions contain-
ing them and methods for using them.**

12 Claims, 7 Drawing Sheets

N-(2'-AMINOPHENYL)-BENZAMIDE DERIVATIVES PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

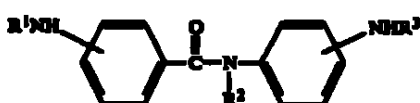
CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This is a continuation-in-part of U.S. application, Ser. No. 455,860, filed Dec. 15, 1989 which is a continuation of U.S. application Ser. No. 039204, filed Apr. 16, 1987, now abandoned.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention is concerned with new N-(2'-aminophenyl)-benzamide derivatives, a process for the preparation thereof, pharmaceutical compositions containing them, and the use thereof for combatting neoplastic diseases.

German Patent 33 05 755 describes compounds of the general formula I

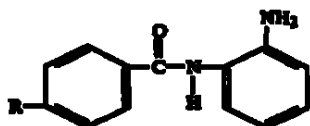


wherein at least one of R¹ and R³ is a methyl radical and the other symbols R¹, R², and R³, which can be the same or different, represent hydrogen atoms or methyl radicals, as being effective for combatting malignant, proliferative, and autoimmune diseases, 4-amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide and its N-monomethyl derivative being said to be especially effective.

Surprisingly, we have now found that the basic p-amino function, which was initially thought to be pharmacologically essential, is not responsible for the therapeutic effectiveness of these compounds but rather that the absence thereof or a chemical change or thereof into neutral-reacting groups by substitution or replacement thereof by nonbasic radicals gives rise to effective compounds with a superior compatibility

SUMMARY AND DETAILED DESCRIPTION

The present invention concerns new N-(2'-aminophenyl)benzamide derivatives for the therapy of malignant, proliferative, and autoimmune diseases which have the general formula II



wherein R is a lower acylamino radical, including those with up to four carbon atoms which are optionally substituted with hydroxyl groups.

The term lower acylamino is



wherein X is hydrogen or a group of from one to three carbon atoms which may be unsubstituted or substituted by one or more hydroxyl groups.

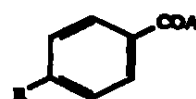
Preferred compounds of general formula (II) which contain a lower acylamino radical R include the

- 1) 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide,
- 2) 4-nobutyrylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide,
- 3) 4-formylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide,
- 4) 4-(β-hydroxypropionylamino)-N-(2'-aminophenyl)-benzamide, and
- 5) 4-glycolamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide.

The 4-acylamino compounds 1) to 5) are new. The compound in which R is a hydrogen atom has been described (Bellstein, 13, Main Work, p. 20) without mention of its pharmacological action.

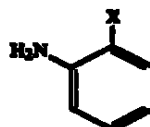
The present invention is also concerned with the use of compounds of general formula (II), wherein R can also be a hydrogen atom, for combatting neoplastic diseases.

The compounds of general formula (II) can be prepared by reacting a compound of the general formula IIIa



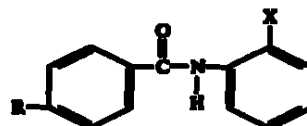
IIIa

wherein R has the same meaning as above and A is a reactive acid group, with a compound of the general formula IIIb



IIIb

wherein X is an amino group provided with a protective group or is a nitro group, to give a compound of the general formula IV



IV

wherein X and R have the above-given meanings, which is converted into a compound of general formula (II) either by reduction or by splitting off the protective group.

The reaction of compounds of general formula (IIIa) with compounds of general formula (IIIb) takes place in known manner. The reactive acid group A can, in particular, be an acid halide, acid anhydride, imidesolide, or ester group which permits a reaction with the amino group. Thus, A is preferably a halogen atom or an imidazolyl, acyl or lower alkoxy radical.

The protective group for X is one of those conventional in peptide chemistry, for example, a benzyl or carbobenzoxy radical. The reduction can be carried out with hydrogen for the use of an appropriate catalyst, for example, platinum or palladium, in such a manner that, on the one hand, the free nitro group is reduced to give a primary amino group and, on the other hand, the

306
302

protective group on the ammo group is split off hydrogenolytically

The active materials according to the present invention are advantageously administered in the form of a pharmaceutical composition which contains the active material in free form or in the form of a mixture with an appropriate pharmaceutical organic or inorganic solid or liquid carrier material, which can be administered topically, externally, for example, orally or rectally, parenterally, for example, intramuscularly or intravenously. For the preparation of such compositions, there can be used those materials which do not react with the new compounds according to the present invention, for example, gelatine, lactose, starch, stearyl alcohol, magnesium stearate, talc, vegetable oils, benzyl alcohol, propylene glycol, petroleum jelly or other pharmaceutical carriers.

The pharmaceutical compositions can be in the form of, for example, tablets, dragees, capsules, suppositories, salves or creams or in liquid form as suspensions or emulsions. If necessary, they are sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving agents, stabilizing agents, wetting agents or emulsifiers, solubilizing agents or salts for changing the osmotic pressure or buffers. They can also contain further active materials.

The dosage employed depends upon the nature of the disease to be treated therapeutically and upon individual factors. In general, dosages of from 10 to 300 mg and especially of from 20 to 50 mg are administered. In special cases, the individual dosage can also be higher

DRAWINGS

FIG 1 shows graphically that there is not statistically significant difference of the AUCs (area under the plasma concentration-time curve) found after intravenous and intragastral administration to rats at 10 mg/kg. FIG 1 is the AUC, rat, after administration of 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide. The * is intragastral administration (2 mg/kg; 10 mg/kg; 50 mg/kg). The ° is intravenous administration (10 mg/kg).

FIGS. 2 and 3 show graphically that the active material of the present invention is characterized, in comparison with the standard, by a longer half-life time so that it is possible to maintain a cytostatic activity level over a comparatively long period of time. In FIG 2 the average plasma level of 4-amino-N-(2'-aminophenyl)benzamide in rats after single administration of 10 mg/kg intragastrally (n=4). The half-life (t_{1/2}) is about 15 minutes.

FIG 3 shows the average plasma level of 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide in rats after single administration. + stands for 10 mg/kg intravenously (n=5), ° stands for 2 mg/kg intragastrally (n=5), for 10 mg/kg intragastrally (n=6), □ stands for 50 mg/kg intragastrally (n=5). Half-life (t_{1/2}) is about 4.2-4.5 hours.

From FIG 4 it is evident that 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide affects tumor growth in a dose-dependent manner with almost complete tumor growth inhibition in the highest dose group. FIG 4 shows the activity of 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide against methylnitrosurea-induced (MNU-induced) mammary adenocarcinoma in SD rats. is control, □ is 12.5 mg/kg; ° is 10 mg/kg; and • is 7.5 mg/kg.

FIGS 5 and 6 show the antineoplastic effect of compounds A, B, C at equimolar doses (33 μmol/kg/day);

is control, Δ is compound C (8.0 mg/kg), • is compound B (7.5 mg/kg), and □ is compound A (8.9 mg/kg).

FIG 7 shows the growth inhibition of AMMN induced colon adenocarcinoma with compound A at different doses (5.3, 7.0, 9.1, and 11.9 mg/kg)

BIOLOGICAL DATA

4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl) benzamide was used as an example of a compound according to the present invention and compared with 4-N-(2'-aminophenyl)benzamide as standard, the outstanding inhibition action of which against various experimental tumors in vitro and in vivo is known. The testing was carried out in vivo with SD-rats against MNU-induced mammary adenocarcinoma and acetoxydimethyl-nitrosamine-induced (AMMN-induced) colon adenocarcinoma. The testing was carried out in vitro in the "colorimetric-cytotoxicity assay" using L1210 and mammary adenocarcinoma 16C tumor cells. In this test system, substances with ID₅₀ values of ≤250 μg/mL are assessed as being cytostatically active.

It could be shown (see the following Table 1) that the active material 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide according to the present invention

- 1) acts outstandingly cytostatically; and
- 2) has a cytostatic activity which is about the same or better as that of the comparison standard

TABLE 1

Test Substance	ID ₅₀ μg/mL
L1210 Colorimetric Cytotoxicity Assay	
(A) 4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	2.73
(B) 4-Amino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	2.78
(C) 4-Methylamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	4.04
Mammary Adenocarcinoma 16C Cytotoxicity Assay	
(A) 4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	0.73
(B) 4-Amino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	0.69
4-Isobutylamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	0.32
4-Formylamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	0.40
4-(β-Hydroxypropylamino)-N-(2'-aminophenyl)benzamide	0.77
4-Glycylamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	0.62

Surprisingly, we have found that the active material according to the present invention, 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide, is considerably less toxic in the case of acute intragastral administration than the comparison standard. This was demonstrated in an orientating experiment (n=4) on male mice for the determination of the LD₅₀ with a 7-day period of observation. The results are shown in the following Table 2.

TABLE 2

Test Substance	LD ₅₀ mg/kg
(A) 4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	1600
(B) 4-Amino-N-(2'-aminophenyl)benzamide	625

In pharmacokinetic experiments on rats, a reduced resorption as a possible cause for the substantially improved acute compatibility of the active material according to the present invention in comparison with the standard could be excluded. The intestinal resorption of the substance took place quickly, completely, and dose-linearly.

The bioavailability of the active material according to the present invention is 100%. No statistically significant

307
303

cent difference of the AUC's was found after intravenous and intragastral administration to rats of 10 mg/kg. This is shown graphically in FIG 1 of the accompanying drawings.

Besides its better compatibility, the active material according to the present invention is also characterized, in comparison with the standard, by the longer half-life time (see FIGS. 2 and 3 of the accompanying drawings) so that it is possible to maintain a cytostatic activity level over a comparatively long period of time.

The *in vivo* activity of 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide was tested against primary mammary adenocarcinoma induced by 3 single IV administrations of methylnitrosourea on Days 50, 71, and 92 following birth in female SD rats. As soon as tumor volumes ≥ 0.8 cm³ were reached, test animals were randomized and therapy was started. The compounds A, B, and C were administered intragastrally, 5 times/week for 5 weeks. The doses of compounds A, B, and C were respectively: A: 7.5, 8.9, 10.0 and 12.5 mg/kg/day; B: 7.5 mg/kg/day; C: 8.0 mg/kg/day. Median tumor volumes and numbers were determined weekly and compared with untreated controls. At equimolar doses (33 μ mol/kg/day) the acetyldinaline (compound A) shows the highest antineoplastic effect, as can be seen from FIGS. 5 and 6. From FIG 4 it is evident that 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)benzamide affects tumor growth in a dose-dependent manner with almost complete tumor growth inhibition in the highest dose group.

The activity of the compounds A, B, and C was tested *in vivo* against AMMN-induced colon adenocarcinoma. Male SD-rats were given 2 mg/kg/week acetoxydimethylmethylnitrosamine (AMMN) intrarectally for a period of 10 weeks for tumor induction. Animals with manifest tumors were assigned randomly to the test groups. The therapy scheme is given in Table 3.

TABLE 3

Group	Number of Animals	Treat-ment	Dose* (mg/kg/day)	Duration of Therapy (Weeks)	Total Dose (mg/kg)
K1	15	—	—	—	—
K2	20	—	—	10	0
1	15	(B)	10	10	300
4	15	(B)	7.7	10	345
5	15	(B)	5.9	10	295
6	5	(A)	11.9	10	595
7	15	(A)	9.1	10	455
8	15	(A)	7.0	10	350
9	15	(A)	5.3	10	265
10	15	(C)	13.8	10	690
11	15	(C)	10.6	10	530
12	15	(C)	8.2	10	410
13	10	(C)	6.2	10	310

*Application via gastric tube, 5 days per week.

(A) = Compound A, (B) = Compound B, (C) = Compound C

The animals were examined twice daily. After the 10-week treatment period, the animals were sacrificed and a total necropsy performed. All tumors were individually measured and their volumes added to a total tumor volume. All three compounds show an antineoplastic effect, compounds B and A being very efficient. The optimum dose of compound B (5.9 mg/kg/day = 26 μ mol/kg/day) resulted in arrest of tumor growth (relative median tumor volume T/C: 10.6%). The equimolar dose of compound A (7.0 mg/kg/day) also completely inhibited further growth of colon carcinoma in the medium (T/C 11.1%). Furthermore, with a dose of

compound A being 11.9 mg/kg, the growth inhibition is much less (T/C about 5%), as can be seen from FIG 7.

Thus, the compounds according to the present invention are, in comparison with the comparison standard, 4-N-(2'-aminophenyl)-benzamide, cytostatics which are clearly improved in important biological parameters and, at the same time, are equally effective cytostatics against L1210 leukemia cells and AMMN-induced colon carcinoma and have better activity against mammary adenocarcinoma 16C.

Therefore, the new compounds according to the present invention are of therapeutic importance and are agents for the systemic and/or topical treatment of malignant neoplasias, for the treatment of benign proliferative diseases, and for the treatment of disturbances of the cellular and humoral immune system.

There is also included the possibility of a combination with therapeutics from which it is to be expected that they strengthen and favorably influence the desired effects.

The following examples are given for the purpose of illustrating the present invention.

EXAMPLE 1

4-Acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide

30 g (0.1 mole) N-(2'-aminophenyl)-4-acetylamino benzamide are hydrogenated under standard conditions in tetrahydrofuran in the presence of 10% palladium charcoal. After removal of the catalyst, the filtrate is concentrated to about one-quarter of its volume and the precipitate obtained is filtered off with suction. If desired, the product can be recrystallized from methanol/tetrahydrofuran (1:1 v/v). Yield 18.6 g (69% of theory); m.p. 243.7° C.

The N-(2'-nitrophenyl)-4-acetylamino benzamide used as starting material is prepared as follows: 41.3 g (0.33 mole) oxalyl chloride are added dropwise at 0°-5° C., with the exclusion of moisture, to a solution of 60.3 g (0.83 mole) dimethylformamide in 1.5 L dry ethyl acetate. After stirring for 30 minutes at this temperature, 44.8 g (0.25 mole) 4-acetamidobenzoic acid, together with 27.7 g (0.35 mole) pyridine, are added thereto and the ice bath is removed. After stirring for 3 hours at ambient temperature, the reaction mixture is mixed with a solution of 38 g (0.28 mole) o-nitroaniline and 27.7 g (0.35 mole) pyridine in 30 mL dry ethyl acetate. After stirring for 15 hours at ambient temperature, the reaction mixture is mixed with 300 mL 1N aqueous sodium hydroxide solution, the phases are separated and the aqueous phase is shaken out three times with 150 mL amounts of ethyl acetate. The combined organic phases are washed neutral with water, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated to about one-third. The precipitate obtained is filtered off with suction and purified either by recrystallization or by column chromatography. Yield 15 g (20% of theory); m.p. 205.8° C.

EXAMPLE 2

4-(β -Hydroxypropanoyl)-amino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide

2 g (4.76 mmole) N-(2, nitrophenyl)-4-(3-benzyloxypropanoylamino)-benzamide are dissolved in 300 mL ethanol and hydrogenated in the presence of 1 g 5% palladium charcoal at 80° C. for 6 hours in an autoclave. After filtration, the solvent is removed and the residue is purified by column chromatography (silica gel; meth-

ylene chloride/methanol 9:1 v/v). Yield 0.8 g (56% of theory); m.p. 197° C.

The compounds used as starting materials are prepared as follows.

4-(3-Benzoyloxypropenoylamino)-benzoic acid

8.09 g (39 mMole) p-aminobenzoic acid, together with 4.98 g (63 mMole) pyridine, are dissolved in 100 mL dioxan and mixed at 15° C. with 11.7 g (39 mMole) 3-benzoyloxypropenoyl acid chloride (J.C.S., Perkin I, 1976, 2229) in 2 mL dioxan. After stirring for 3 hours at ambient temperature, the reaction mixture is mixed with 300 mL water. The precipitate obtained is filtered off with suction, washed with water, and dried. Without further purification, the product is used in the next step. Yield 15.7 g (89% of theory); m.p. 162°-164° C. sinters; >200° C. decomposition.

N-(2'-Nitrophenyl)-4-(3-benzoyloxypropenoylamino)-benzamide is prepared analogously to Example 1 using 12 g (40.1 mMole) 4-(3-benzoyloxypropenoylamino)-benzoic acid, 6.6 g (0.13 mMole) oxalyl chloride, 9.7 g (0.13 mole) dimethylformamide, 2×4.5 g pyridine, 6.1 g (44.1 mMole) o-nitroaniline, and 280 mL dry ethyl acetate. The crude product is purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/n-hexane 1.5:1.1 v/v). Yield 3.5 g (21% of theory); m.p. 140° C.

EXAMPLE 3

4-Isobutyrylamino N-(2'-aminophenyl) benzamide

13.1 g (40 mMole) N-(2'-nitrophenyl)-4-isobutyrylamino benzamide are hydrogenated under standard conditions in 400 mL tetrahydrofuran in the presence of 10% palladium charcoal. After concentrating the solvent to 120 mL, the precipitated crystals are filtered off with suction. Yield 10.2 g (86% of theory); m.p. 247.6° C.

The compounds used as starting materials are prepared as follows

4-Isobutyrylamino benzoic acid

50 g (0.36 mole) p-aminobenzoic acid and 30 g (0.38 mole) pyridine are dissolved in 600 mL dioxan and mixed dropwise at 15° C., with the exclusion of moisture, with 40.5 g (0.38 mole) isobutyric acid chloride. After stirring for 2 hours at ambient temperature, 300 mL water are added thereto, with vigorous stirring. The precipitate obtained is filtered off with suction, washed with water, dried, and recrystallized from diisopropyl ether/ethyl acetate (3:4 v/v). Yield 22 g (30% of theory); m.p. 241° C.

N-(2'-Nitrophenyl)-4-isobutyrylamino benzamide is prepared under the reaction conditions given in Example 3; after the addition of pyridine/o-nitroaniline, the reaction solution is stirred for 15 hours at ambient temperature and for 5 hours at boiling temperature, the following components being used: 54.6 g (74.68 mMole) dimethylformamide, 1.5 L dry ethyl acetate, 37.3 g (29.42 mMole) oxalyl chloride, 47 g (22.63 mMole) 4-isobutyrylamino benzoic acid, 34.4 g (24.89 mMole) o-nitroaniline, and 25.6 g (32.36 mMole) pyridine. The product is recrystallized from ethyl acetate. Yield 13.3 g (18% of theory); m.p. 237.6° C.

EXAMPLE 4

4-Glycoloylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide

6.08 g (15 mMole) N-(2'-nitrophenyl)-4-benzoyloxyacetaminobenzamide are dissolved in 400 mL ethanol and 200 mL tetrahydrofuran and hydrogenated in an

autoclave for 19 hours at 80° C. and 50 bar hydrogen pressure in the presence of 3 g 15% palladium charcoal. The contents of the autoclave are filtered while still hot and the colorless filtrate is evaporated to dryness. The crystalline residue is recrystallized from 800 mL methanol. Yield 2.6 g (63.2% of theory); m.p. 221°-223° C.

The starting materials used are prepared as follows:

4-Benzoyloxyacetaminobenzoic acid

35.7 g (0.26 mole) p-aminobenzoic acid, together with 23.7 g (0.30 mole) pyridine, are dissolved in 420 mL dioxan and mixed dropwise at 15° C. with 51.7 g (0.28 mole) benzoyloxyacetic acid chloride (Heterocyclic Chem., 15, 601, 1978). After stirring for 2 hours at ambient temperature, the reaction mixture is mixed with 300 mL water. The precipitate obtained is filtered off with suction, washed with water, and dried. The product is used for the next step without further purification. Yield 63 g (98.3% of theory); m.p. 178°-179° C.

N-(2'-Nitrophenyl)-4-benzoyloxyacetaminobenzamide

28.5 g (0.39 mole) dry dimethylformamide in 910 mL dry ethyl acetate are mixed dropwise at 2° C., under an atmosphere of nitrogen, with 21.5 g (0.17 mole) oxalyl chloride. After stirring for 30 minutes at 2°-5° C., a suspension of 37.2 g (0.13 mole) 4-benzoyloxyacetaminobenzoic acid and 14.4 g (0.18 mole) pyridine in 65 mL ethyl acetate are added thereto and the ice bath is removed. After stirring for 2.5 hours at ambient temperature, the reaction mixture is mixed with a solution of 19.8 g (0.14 mole) o-nitroaniline and 14.4 g (0.18 mole) pyridine in 65 mL ethyl acetate. After stirring for 1 hour at ambient temperature, the reaction mixture is heated to the boil for 3 hours. After cooling, it is mixed with 500 mL 1N aqueous sodium hydronide solution and the phases are separated. The aqueous phase is shaken out twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed neutral with water and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is evaporated to 150 mL and the precipitated crystals are filtered off with suction and recrystallized from 700 mL ethanol. Yield 13 g (24.7% of theory); m.p. 128°-130° C.

EXAMPLE 5

N-(2'-Aminophenyl)-4-formylamino-benzamide

1.92 g (67.3 mMole) N-(2'-nitrophenyl)-4-formylamidobenzamide are hydrogenated under standard conditions in 500 mL tetrahydrofuran in the presence of 10% palladium charcoal. After removal of the catalyst, the solvent is removed in a vacuum and the crystalline residue is recrystallized from tetrahydrofuran/diisopropyl ether (1:1 v/v). Yield 1.5 g (88.5% of theory); m.p. 197.7° C. (decomp.).

The starting material is prepared in the following manner:

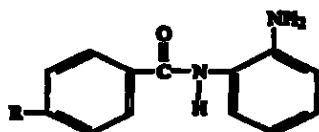
N-(2'-Nitrophenyl)-4-formylamidobenzamide

7.9 g (0.11 mole) dimethylformamide and 80 mL dry ethyl acetate are mixed dropwise at 0°-5° C., under an atmosphere of nitrogen, with 5.9 g (46.8 mMole) oxalyl chloride. After stirring for 30 minutes at this temperature, the reaction mixture is mixed with 5.95 g (36 mMole) formyl-4-amidobenzoic acid (Chem. Ber., 23, 3625, 1890; Beilstein Handbuch der Organischen Chemie, pub. Springer Verlag, 1931, Vol. 14, p. 432) and 4.3 g (34 mMole) pyridine and the ice bath is removed.

After stirring for 3 hours at ambient temperature, the solution is mixed with 5.47 g (39.6 mmole) o-nitroaniline in 15 mL dry ethyl acetate and stirred for 15 hours at ambient temperature. The solution is subsequently rendered alkaline with ammonia, washed with water, and dried over anhydrous sodium sulfate. After removal of the solvent, a crystalline residue remains behind which is recrystallized from ethyl acetate. Yield 1.5 g (14.6% of theory); m.p. 237.6° C.

We claim:

1. A compound of the formula



wherein R is a lower acylamino group



wherein X is hydrogen or a group of one to three carbon atoms unsubstituted or substituted by one or more hydroxyl groups.

2. A compound according to claim 1 and being 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide.

3. A compound according to claim 1 and being 4-isobutyrylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide.

4. A compound according to claim 1 and being 4-formylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide.

5. A compound according to claim 1 and being 4-(β-hydroxypropionylamino)-N-(2'-aminophenyl)-benzamide.

6. A compound according to claim 1 and being glycolylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide.

7. A pharmaceutical composition effective for treating mammary adenocarcinoma 16C comprising a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A pharmaceutical composition effective for treating L1210 leukemia comprising a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

9. A pharmaceutical composition effective for treating colon adenocarcinoma comprising a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A method for treating mammary adenocarcinoma 16C in mammals which comprises administering to a mammal in need thereof a pharmaceutical composition according to claim 7 in unit dosage form.

11. A method for treating L1210 leukemia in mammals which comprises administering to a mammal in need thereof a pharmaceutical composition according to claim 8 in unit dosage form.

12. A method for treating colon adenocarcinoma in mammals which comprises administering to a mammal in need thereof a pharmaceutical composition according to claim 9 in unit dosage form.

• • • • •

Article

New natural products in cancer chemotherapy WJ Slichenmyer and DD Von Hoff

Four new and clinically relevant antineoplastic natural products are reviewed. Taxol is derived from the bark of the western yew. It promotes the formation of microtubule bundles which deform the cytoskeleton and interfere with mitosis. Although phase II efficacy testing is incomplete, taxol is effective in the treatment of patients with ovarian carcinoma and has some activity in patients with non-small cell lung cancer and melanoma. It remains untested against several other neoplasms. The chief toxicities of taxol are myelosuppression, mucositis, anaphylactoid reactions, and peripheral neuropathy. Homoharringtonine is the most active and abundant of the cephalotaxine esters derived from the genus *Cephalotaxus*. This agent appears to act at the ribosome to inhibit protein synthesis and has clinical activity in patients with acute myelogenous leukemia. The dose limiting toxicities of homoharringtonine are hypotension and myelosuppression. SKF 104864 and CPT-11 are derivatives of camptothecin which are still in early clinical trials. They are cytotoxic in vitro, acting through an interaction with topoisomerase I to induce DNA fragmentation. The spectra of activity and toxicity of SKF 104864 and CPT-11 are still undefined. All four of these new natural products offer possibilities for clinical activity for patients with a variety of malignancies.

Article

Clinical pharmacokinetics of carboplatin

S Oguri, T Sakakibara, H Mase, T Shimizu, K Ishikawa, K Kimura, and RD Smyth

The pharmacokinetics of carboplatin were investigated in cancer patients after single, IV infusion doses of 75, 150, 247.5, 300, 375, and 450 mg/m². Total plasma and urine platinum and plasma ultrafilterable platinum concentrations were determined by atomic absorption spectrometry. Carboplatin was analyzed in plasma by a specific high-performance liquid chromatography (HPLC) procedure. Total plasma platinum, which represented free carboplatin, protein-bound platinum and metabolites, declined triexponentially, plasma half-lives ($t_{1/2\lambda 1}$, 0.2 to 0.4 hr; $t_{1/2\lambda 2}$, 1.3 to 1.7 hr; $t_{1/2\lambda 3}$, 22 to 40 hr) and total body clearance (CLTB 2.8 $\pm$ 0.5 L/m²/hr) were dose independent. Maximum plasma concentrations (C_{max}) and area under the plasma concentration time curve (AUC) increased proportionally with dose. Plasma ultrafilterable platinum and carboplatin concentrations at doses of 375 and 450 mg/m² declined in a biphasic manner. Plasma carboplatin elimination ($t_{1/2\lambda 1}$, 0.50 hr, $t_{1/2\lambda 2}$, 2.2 hr) and CLTB (4.4 to 5.6 L/m²/hr) were also independent of dose, AUC and C_{max} increased proportionally to dose. Plasma free platinum was essentially all carboplatin for 8 or 12 hours after administration. Carboplatin did not bind to plasma protein *in vitro* but did degrade ($t_{1/2}$ -26 hours) to yield a reactive intermediate that bound rapidly and irreversibly to protein. The long terminal elimination half-life of plasma platinum was associated with irreversible binding of a platinum metabolite to plasma protein. The urinary excretion of platinum (0 to 24 hours) accounted for 58 to 72% of doses in 12 to 24 hours. The remainder of the dose is slowly excreted. The pharmacokinetics, *in vivo* stability, protein binding, and elimination of carboplatin are distinct from the first-generation analog cisplatin.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020

Bogotá, D C , Marzo 14 de 2008

Doctor

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ

ASUNTO	Radicación No	00 085 238
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	3346
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico

1 Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 8 - 60 y el capítulo reivindicatorio de los folios 61 - 63 de la solicitud en estudio

2 Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en

Las reivindicaciones 1 - 7 se refieren a una combinación de agentes antineoplásicos que contiene acetidinalina y paclitaxel y/o carboplatina (en cápsula ó solución estéril para inyección)

Las reivindicaciones 8 - 12 se refieren a un método para tratar cáncer que consiste en administrar una combinación

Las reivindicaciones 13 - 15 se refieren a un juego que contiene acetidinalina en un compartimento y paclitaxel y/o carboplatina en otro u otros

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un método para tratar cáncer

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para tratar cáncer que consiste en administrar una combinación de agentes antineoplásicos que contiene acetidinalina y paclitaxel y/o carboplatina (en cápsula ó solución estéril para inyección)

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC A 61 K 31/555 // 31/66 // 31/28 // 31/00

También se reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos US 60 164 889 de noviembre 10 de 1999 y US 60 222 561 de agosto 3 de 2000, con respecto a las cuales la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido

3 Excepciones a la Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 establece *"No serán patentables. d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Las reivindicaciones 8 - 12 se refieren a un método para tratar cáncer que consiste en administrar una combinación

Se observa que el método de tratamiento que comprende administrar una combinación, de las reivindicaciones 8 - 12, no es patentable de acuerdo con la norma citada, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal no son patentables*

En conclusión, el método de tratamiento que comprende administrar una combinación, de las reivindicaciones 8 - 12, no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486

4. Unidad de Invención

El artículo 25 de la Decisión 486 establece *"La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo"*

En una solicitud de patente se puede reivindicar

a) una sola invención, o

b) un grupo de invenciones relacionadas entre sí por un único concepto inventivo

Cuando se trate del caso b), se debe considerar que el concepto inventivo único que relaciona las invenciones debe ser técnico, cumplir por sí mismo con los requisitos de novedad y nivel inventivo, y ser común a todas las reivindicaciones

Se observa que las reivindicaciones 13 - 15 se refieren a un juego que contiene acetidinalina en un compartimento y paclitaxel y/o carboplatina en otro u otros, no mantienen el principio de la unidad de invención porque los compartimentos no pertenecen al mismo campo técnico. No se observa que entre los dos inventos reivindicados los compuestos y los compartimentos en que se pueda envasar, exista un concepto técnico inventivo único que los relacione

Debe hacerse la corrección respectiva

5 Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese

examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40°

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es noviembre 10 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5 137 918	Derivados N-(2'-aminophenyl)-benzamide, proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen	Ago 11, 1992
D2	The Journal of Clinical Pharmacology 1990 30 770-788 © 1990 American College of Clinical Pharmacology	New natural products in cancer chemotherapy (*)	1990
D3	The Journal of Clinical Pharmacology 1988 28 208-215 © 1988 American College of Clinical Pharmacology	Clinical pharmacokinetics of carboplatin	1988

6 Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*

Las reivindicaciones 1 – 7 se refieren a una combinación de agentes antineoplásicos que contiene acetidinalina y paclitaxel y/o carboplatina (en cápsula ó solución estéril para inyección)

D1 enseña composiciones farmacéuticas que contienen 4-acetamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamida (ver follos 308 y 310)

D2 enseña paclitaxel (Taxol) efectivo en tratamientos de cáncer de ovarios, cáncer de células no pequeñas de pulmón y melanoma (ver folio 311)

D3 enseña carboplatino para tratar cáncer (ver folio 312)

Se observa que

- (a) los compuestos que caracterizan a las combinaciones de esta solicitud, es decir acetidinalina y paclitaxel y/o carboplatina eran conocidos en las antenondades, por lo cual para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar las combinaciones teniendo en cuenta estos compuestos,
- (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a los compuestos que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia. Con referencia a las combinaciones reivindicadas se aclara que estas no aportan una ventaja dentro del campo técnico en estudio. Ahora bien, con respecto a las ventajas terapéuticas de la administración conjunta de acetidinalina con paclitaxel y/o carboplatina, se considera un avance en ciencias médicas porque se relaciona con ensayos clínicos durante los cuales se varían los niveles de dosificación y vías de administración y se evalúan los resultados sobre los pacientes, lo cual no se relaciona en sí con la industria farmacéutica y sus composiciones, que son las que se consideran eventualmente (caso de ser nuevas, tener nivel inventivo y aplicación industrial) como objeto de patente.
- (c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de proporcionar un método para tratar cáncer se resuelve proporcionando un método para tratar cáncer que consiste en administrar una combinación de agentes antineoplásicos que contiene acetidinalina y paclitaxel y/o carboplatina, no se puede evaluar con referencia a nivel inventivo porque está exento de patentabilidad.
- (d) el resultado obtenido combinación de agentes antineoplásicos que contiene acetidinalina y paclitaxel y/o carboplatina (en cápsula ó solución estéril para inyección) no es inesperado, porque no se ha seguido un procedimiento diferente para su elaboración, ni es sorprendente para una persona normalmente conocedora de la materia el hecho de disponer acetidinalina en un compartimento y paclitaxel y/o carboplatina en otro u otros.
- (e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con la combinación farmacéutica propuesta.

Por todo lo anterior, las combinaciones reivindicadas no tienen nivel inventivo.

7 Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5 137 918	1 - 7	Nivel Inventivo
D2	The Journal of Clinical Pharmacology, 1990, 30 770-788 © 1990 American College of Clinical Pharmacology	1 - 7	Nivel Inventivo
D3	The Journal of Clinical Pharmacology, 1988, 28 208-215 © 1988 American College of Clinical Pharmacology	1 - 7	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente.

comunicación En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5 2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No 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
23 MAR 2006

CONCEPTO TÉCNICO No 393	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
----------------------------	-------------------------------------

314

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN 0-85238

EDICTO No 10889

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER

Que esta Superintendencia profirió Resolución No 17215 de 29-JUN-2006 Que el contenido de la parte resolutive es como sigue El Superintendente de Industria y Comercio

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION"

ARTICULO SEGUNDO Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos Orlando Maya Rodríguez, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Warner Lambert Company entregándole copia de la misma advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 29 JUN 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO


JAIME AUGUSTO ESCOBAR

Para notificar a los interesados se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8 30 a m de hoy

Secretaría General Ad Hoc 19-JUL-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No 10889

Esta edicto se desfila hoy 02-AGO-2006 a las cinco (5:00 p.m.)