

CASTELLANOS & Co.
ABOGADOS
Calle 84 A No. 7A - 08
Bogotá, D.C., COLOMBIA

214
201

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-097375- -00013-0000
Fee: 2008-08-28 14:09:52 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
42 111 DECRETADO 112 E-111-11

Ref.: Expediente No. 00.097.375

Solicitud de Patente de Invención para:

**"DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACIDO N-BENCIL-INDOL-3-IL-GLIOXILICO
CON EFECTO ANTITUMORAL".**

Solicitante: **ZENTARIS GMBH.**

RESPUESTA AL EXAMEN DE PATENTABILIDAD

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 5599, notificado por estado el 25 de Mayo del 2006 correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El examinador menciona que en las reivindicaciones aparecen términos que son sugestivos y que le restan claridad a la solicitud como por ejemplo: "nuevos derivados...", "por lo menos", "formas de aplicación"; y otros términos que son muy generales y conllevan a ambigüedad, como por ejemplo: aroilamino, heteroilamino, arilsulfonamido, entre otros.

Con el objeto de atender a la anterior observación y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin que se amplíe la invención presentada originalmente, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustitutivo del anteriormente presentado, en el cual, se eliminó el término "nuevos", y la expresión "por lo menos uno" se cambió por "uno o más".

Para las definiciones de aroilamino, heteroaroilamino y arilsulfonamido para el grupo R, se han precisado estas definiciones tal como aparecen en la descripción página 6 líneas 21 a 24 de la siguiente forma:

"La denominación aroillo de los grupos arollamino es benzollo, naftollo, toluollo, ftalollo y el grupo heterollo de los radicales heteroarollamino es nicotinollo, isonicotinollo, tenollo y furolo. Bajo la denominación aroillo del grupo arilsulfonamido se entiende fenillo, tollo y naftillo".

Con respecto a la observación de que las reivindicaciones 2 y 3, no están redactadas en forma correcta, es decir, no tienen un preámbulo y parte caracterizante claramente definidos, se presenta nuevas reivindicaciones 2 y 3 con el siguiente preámbulo:

"Derivado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es la amida del ácido.....".

Para dar cumplimiento con la observación de las reivindicaciones 5 y 6, el solicitante acepta presentar una sola reivindicación de la siguiente forma:

"Preparados farmacéuticos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula general 1 con un contenido de uno o más de los compuestos de fórmula 1 o sus sales de acuerdo con la reivindicación 3 con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y eventualmente vehículos y/o diluyentes o excipientes de utilidad farmacéutica, en forma de

comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones para infusión o ampollas, supositorios, emplastos, preparaciones en polvo de aplicación inhalatoria, suspensiones, cremas y ungüentos".

Para atender a la observación de las reivindicaciones 7 y 8, el solicitante presenta una nueva reivindicación 7 de la siguiente forma y se ha cancelado la reivindicación 8 del capítulo reivindicatorio:

"Un procedimiento para preparar un medicamento antitumoral que comprende combinar un compuesto de la reivindicación 1 con excipientes, portadores o diluyentes fisiológicamente aceptables".

Con la unificación de las reivindicaciones 5 y 6 queda superada la objeción con respecto a la expresión "formas de aplicación".

2. UNIDAD DE INVENCION

El examinador afirma que la reivindicación 1, que se refiere a los derivados sustituidos del ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico de fórmula 1, en la definición de R₂ hay varios grupos de invenciones que no guardan unidad de invención entre sí; por ejemplo, un grupo es cuando R₂ es un fenil mono o polisustituido y cuando R₂ es un anillo de piridina mono o polisustituido, o cuando R₂ puede ser: CH₂ COOH, CH(CH₃)COOH, CH₃CH₂CH(CH₃)CH(COOH)-entre otros.

Con respecto a la anterior afirmación, el solicitante manifiesta su total desacuerdo y argumenta lo siguiente:

En primer lugar, respetuosamente se informa a su Despacho, que la oficina de patentes Europea otorgó patente de invención con No. EP 1240 157 B1 a la solicitud equivalente a la Colombiana. Estamos anexando copia de carátula con el capítulo reivindicatorio

para su información. Se hace notar que el capítulo reivindicatorio concedido por la oficina Europea coincide totalmente con el capítulo reivindicatorio presentado en Colombia.

La oficina europea se caracteriza por analizar estrictamente el requerimiento de unidad invención, en el presente caso, dicha oficina no cuestionó de ninguna manera que los diversos sustituyentes variables de los compuestos de Formula I implicaran falta de unidad de invención. Por el contrario, los compuestos de formula I están relacionados entre sí y conforman un único concepto inventivo.

En segundo lugar, se tiene que todos los compuestos representados por la formula general I mantienen una extensa estructura molecular invariable (del tipo N-bencilindolglioxamida) mas allá del significado de sus sustituyentes variables.?

Además, todos los compuestos representados por la formula I, independientemente de los significados de sus sustituyentes, presentan la misma actividad antitumoral, o comparable, esto significa un único efecto o aplicación terapéutica. . . se evalúa estructura química!

Se tiene entonces, que estos dos aspectos comunes (estructura común y propiedades antitumorales comunes) que presentan los compuestos de la fórmula I indudablemente respaldan la unidad inventiva de la presente solicitud. El solicitante considera que separar dichos compuestos en varios grupos o familias de compuestos estructuralmente distintos entre sí constituiría un criterio arbitrario basado únicamente en cuestiones estructurales y sin respaldo en otros elementos de juicio tales como diferentes propiedades biológicas.

Es lo que se evalúa!

3. NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO

Por último con el fin de agilizar el trámite de esta solicitud el solicitante presenta información experimental adicional que respalda la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

En el anexo I se encuentra la síntesis de 6 compuestos de la invención (D-80793 a D-89834).

Para respaldar el nivel inventivo se presenta el anexo II, en el cual encuentran ejemplos comparativos de la actividad antitumoral de los compuestos de la invención frente a compuestos del arte previo representados por el documento WO 99/51224 y otros compuestos químicamente equivalentes (ver explicación de la tabla de Inhibición%).

4. ANEXOS

- Nuevo Capítulo Reivindicatorio
- Formato de Modificaciones
- Recibo de Pago
- Carátula y reivindicaciones de EP 1 240 157
- Anexo 1 en inglés con su traducción simple al castellano.
- Anexo 2 en inglés con su traducción simple al castellano.

5. CONCLUSION

Con la modificación efectuada al capítulo reivindicatorio y con los argumentos dados, se supera las observaciones de claridad y de unidad de invención. Así mismo, con los anexos presentados I y II se respalda la novedad y el nivel inventivo de la presente

solicitud de patente. Por lo tanto, se puede concluir que la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 14 de la Decisión 486.

Cumplido así con lo dispuesto, respetuosamente solicito a Ud., se continúe con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

De la Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Usaquén
T.P.A. No. 70.819 del C. Sup. de la Judicatura
Calle 94 A No. 7 A - 09 - Santa Fe de Bogotá
Teléfonos: 610 74 80 y 610 74 60

Bogotá, D.C., 28 AGO. 2006
4801/fondosup

228
207



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre:

ZENTARIS GMBH

Dirección:

Weismüllerstrasse 50, D-60314

Frankfurt am Main, ALEMANIA

Nacionalidad o Domicilio:

Frankfurt am Main,

ALEMANIA

Lugar de Constitución:

ALEMANIA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre:

MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección:

CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono:

610 74 20 Fax: 610 07 06

E-mail:

Info@castellanosvco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

39'779.654

TPA

70.819

④

Número de Expediente:

00.097.375

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Con el fin de atender a las observaciones del examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio.

⑥

Comprobante de pago No.

06-65.063

Fecha

Agosto 24 de 2006

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Podemos si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

MARGARITA CASTELLANOS A.

FIRMA

Margarita Castellanos

CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C&J

28 AGO 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - MCA/gcb - 4801

7

224
208

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 65,083
FECHA : AGOSTO 24 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTELLANOS Y CIA LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48145649	24/08/2006	2,043,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	95,000.00
		TOTAL :	\$ 95,000.00

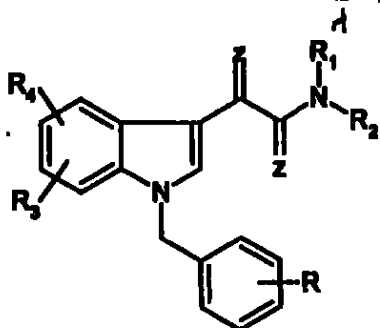
SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Derivados sustituidos del ácido N - bencil - indol - 3 - il - glicólico con efecto antitumoral de fórmula general 1



Fórmula 1

donde los radicales R, R₁, R₂, R₃, R₄ y Z tienen el siguiente significado:

R = nitro, amino, mono o di (C₁ - C₆) - alquilamino, mono o di (C₁ - C₆) - cicloalquilamino, (C₁ - C₆) - acilamino, fenil (C₁ - C₆) - alquilamino, aroilamino como benzoilo, naftoilo, toluoilo y ftaloilo, heteroaroilamino como nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo, (C₁ - C₆) - alquilsulfonamido, arilsulfonamido como fenilo, toloilo y naftilo, maleinimido, succinimido, ftalimido, benciloxycarbonilamino (Z - amino), tert. - butoxycarbonilamino (BOC - amino), 9 - fluorenilmetoxycarbonilamino (Fmoc - amino), trifenilmetilamino (Tr - amino), 2 - (4' - piridil) - etoxycarbonilamino (Pyoc - amino), difenilmetilsilil - amino (DPMS - amino), donde los radicales para R pueden estar sustituidos opcionalmente en los átomos de C 2, 3 y 4 del anillo del fenilo,

R para el caso de que R₁ = hidrógeno y represente el grupo metilo o fenilmetilo, así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical de tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales:

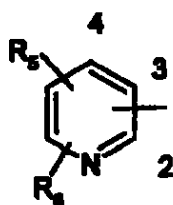
- NH - CH₂ - COOH; - NH - CH (CH₃) - COOH; (CH₃)₂ CH - CH₂ - CH₂ - CH (NH) - COOH; H₃C - CH₂ - CH (CH₃) - CH (NH) - COOH; HOH₂C - CH (NH)

- COOH; fenil - CH₂ - CH (NH) - COOH; (4 - imidazol) - CH₂ - CH (NH) - COOH; HN = C (NH₂) - NH - (CH₂)₃ - CH (NH) - COOH; H₂N - (CH₂)₄ - CH (NH) - COOH; H₂N - CO - CH₂ - CH (NH) - COOH; HOOC - (CH₂)₂ - CH (NH) - COOH

R₁ = hidrógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, donde el grupo alquilo puede estar sustituido una o varias veces por el anillo del fenilo y este anillo del fenilo puede estar sustituido a su vez una o varias veces por halógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, (C₃ - C₇) - cicloalquilo, por grupos carboxilo, grupos carboxilo esterificados con C₁ - C₆ - alcoholes, grupos trifluorometilo, grupos hidroxilo, grupos metoxi, grupos etoxi, grupos benciloxi, así como por un grupo bencilo sustituido una o varias veces en la parte del fenilo con grupos (C₁ - C₆) - alquilo, átomos de halógeno o grupos trifluorometilo,

R₁ es, además, el grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) y el radical de butoxicarbonilo terciario (radical Boc), además es el grupo acetilo.

R₂ puede significar el anillo del fenilo que está sustituido una o varias veces con (C₁ - C₆) - alquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, ciano, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, benciloxi, nitro, amino, (C₁ - C₆) - alquilamino, (C₁ - C₆) - alcoxycarbonil - amino y el grupo carboxilo o carboxilo esterificado con C₁ - C₆ - alcoholes, o una estructura de piridina de la fórmula 2 y su N - óxido



Fórmula 2

y su N - óxido, donde la estructura de piridina está unida opcionalmente a los átomos del carbono anular 2, 3 y 4 y puede estar sustituido con los sustituyentes R₅ y R₆. Los radicales R₅ y R₆ en la fórmula 2 pueden ser iguales o diferentes y poseer el significado (C₁ - C₆) - alquilo y el significado

(C₃ - C₇) - cicloalquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, nitro, amino, hidroxilo, halógeno y trifluorometilo y además, representar el radical de etoxicarbonilamino así como el grupo carboxialquiloxi, en el que el grupo alquilo puede disponer de 1 - 4 átomos de C.

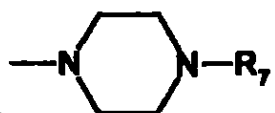
R₂ puede ser, además, un heterociclo de 2 ó 4 - pirimidinilo, donde el anillo de 2 - pirimidinilo puede estar sustituido una o varias veces con el grupo metilo, además puede significar la estructura de 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - y 8 - quinolilo sustituida con (C₁ - C₆) - alquilo, halógeno, el grupo nitro, el grupo amino y el radical (C₁ - C₆) - alquilamino, puede representar un grupo 2 -, 3 - y 4 - quinolilmetilo, donde los carbonos anulares del radical piridilmetilo del grupo quinolilo y del radical quinolilmetilo puede estar sustituido con (C₁ - C₆) - alquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, nitro, amino y (C₁ - C₆) - alcoxycarbonilamino.

R₂ para el caso de que R₁ = hidrógeno, represente el grupo metilo o bencilo así como el radical benciloxycarbonilo (radical Z), el radical tert. - butoxycarbonilo (radical BOC) y el grupo acetilo, puede significar además los siguientes radicales:

- CH₂COOH; - CH (CH₃) - COOH; (CH₃)₂ CH - (CH₂)₂ - CH (COOH) -; H₃C - H₂C - CH (CH₃) - CH (COOH) -; HO - H₂C - CH (COOH) -; fenil - CH₂ - CH (COOH) -; (4 - imidazolil) - CH₂ - CH (COOH) -, HN = C (NH₂) - NH - (CH₂)₃ - CH (COOH) -; H₂N - (CH₂)₄ - CH (COOH) -; H₂N - CO - CH₂ - CH (COOH) -; HOOC - (CH₂)₂ - CH (COOH) -;

R₂ además, para el caso de que R₁ signifique hidrógeno, el grupo Z, el radical BOC, el grupo acetilo o el grupo bencilo, puede ser el radical del ácido de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo puede representar el radical α - glicilo, α - sarcosilo, α - alanilo, α - leucilo, α - isoleucilo, α - serilo, α - fenilalanilo, α - histidilo, α - prolilo, α - arginilo, α - lisilo, α - asparagilo y α - glutamilo, donde los grupos amino de los correspondientes aminoácidos pueden estar desprotegidos o protegidos. Como grupo de

protección de la función amino se tienen en cuenta el radical carbobenzozi (radical Z) y el radical tert. - butoxicarbonilo (radical BOC), así como el grupo acetilo. En el caso del radical asparagilo y glutamilo reivindicado para R₂, el segundo grupo carboxilo no unido existe como grupo carboxilo libre o en forma de un grupo carboxilo esterificado con C₁ - C₆ - alcoholes, por ejemplo como éster metílico, éster etílico o éster metilbutilico terciario. Además, R₂ puede significar el grupo alilaminocarbonil - 2 - metil - prop - 1 - ilo. R₁ y R₂ pueden formar, además, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de piperazina de la fórmula 3 ó un anillo de homopiperazina, siempre que R₂ represente un grupo aminoalquileo, donde



Fórmula 3

R₇ representa un radical alquilo, significa un anillo de fenilo que puede estar sustituido una o varias veces con (C₁ - C₆) alquilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, halógeno, el grupo nitro, la función amino y con el grupo (C₁ - C₆) - alquilamino. R₇ significa, además, el grupo benzhidrido y el grupo bis - p - fluorobenzhidrido.

R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes, y significar hidrógeno, (C₁ - C₆) - alquilo, (C₃ - C₇) - cicloalquilo, (C₁ - C₆) - alcanilo, (C₁ - C₆) - alcoxi, halógeno y benciloxi; además, R₃ y R₄ pueden significar el grupo nitro, el grupo amino, el grupo amino sustituido con mono - o di - (C₁ - C₄) - alquilo y significar la función (C₁ - C₆) - alcoxi - carbonilamino o la función (C₁ - C₆) - alcoxicarbonilamino - (C₁ - C₆) - alquilo.

Z es O y S.

- 2. Derivado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es la amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - aminobencil) - indol - 3 - il] glioxílico (D - 68838)**
- 3. Derivado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque es la amida del ácido N - (piridin - 4 - il) - [1 - (4 - nitrobencil) - indol - 3 - il] - glioxílico (D - 68836)**
- 4. Sales de adición de ácidos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 como sales de ácidos minerales, sales de ácidos orgánicos, en especial ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido 2 - hidroxí - etansulfónico, ácido nicotínico y ácido p - toluensulfónico.**
- 5. Preparados farmacéuticos de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4 de fórmula general 1 con un contenido de uno o más de los compuestos de fórmula 1 o sus sales de acuerdo con la reivindicación 3 con ácidos inorgánicos u orgánicos de tolerancia fisiológica y eventualmente vehículos y / o diluyentes o excipientes de utilidad farmacéutica, en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones para infusión o ampollas, supositorios, emplastos, preparaciones en polvo de aplicación inhalatoria, suspensiones, cremas y ungüentos.**
- 6. Un procedimiento para preparar un medicamento antitumoral que comprende combinar un compuesto de la reivindicación 1 con excipientes, portadores o diluyentes fisiológicamente aceptables.**

214

(12) EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
11.02.2004 Patentblatt 2004/07

(51) Int. Cl. 7: C07D 401/12, A61K 31/404,
A61P 35/00

(21) Anmeldenummer: 00083348.2

(56) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP2000/012947

(22) Anmeldetag: 18.12.2000

(57) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 2001/047913 (05.07.2001 Gazette 2001/27)

(54) SUBSTITUIERTE N-BENZYL-INDOL-3-YL- GLYOXYLSÄURE-DERIVATE MIT
ANTITUMORWIRKUNG
SUBSTITUTED N-BENZYL-INDOL-3-YL GLYOXYLIC ACID DERIVATIVES HAVING AN
ANTI-TUMORAL EFFECT
DERIVES SUBSTITUES D'ACIDE N-BENZYL-INDOL-3-YL-GLYOXALIQUE A ACTION
ANTITUMORALE

(54) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT U LU
MC NL PT SE TR
Benannte Erfindungsstaaten:
LT LV MK RO SI

(56) Entgegenhaltungen:
WO-A-00/57802 WO-A-01/23864
WO-A-00/09046 WO-A-00/43894
WO-A-00/01224 WO-A-00/00888

(30) Priorität: 23.12.1999 DE 19992300

(45) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
18.09.2002 Patentblatt 2002/38

(73) Patentinhaber: Zenaris GmbH
68314 Frankfurt/Main (DE)

(72) Erfinder:
• GÜNTHER, Eckhard
63477 Maintal (DE)
• EMIG, Peter
63486 Bruchköbel (DE)
• REICHERT, Dietmar
63683 Eschen (DE)
• LE BAUT, Guillaume
F-44300 Saint Sébastien (FR)
• NICKEL, Bernd
64367 Maintal (DE)
• BACHER, Gerald
82110 Germering (DE)

• POLYMERPOULOS ET AL.: "A peptide binding site model for PDE 4 inhibitors" QUANT. STRUCT. -ACT. RELAT., Bd. 18, Nr. 6, 1999, Seiten 543-7, XP001630741
• BACHER, GERALD ET AL.: "D-24881, a novel synthetic microtubule inhibitor, exerts curative antitumoral activity in vivo, shows efficacy toward multidrug-resistant tumor cells, and lacks neurotoxicity" CANCER RES. (2001), 61(1), 269-288, XP002173888
• ANDRADE-GORDON P ET AL.: "Design, synthesis, and biological characterization of a peptide-mimetic antagonist for a tethered-ligand receptor" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE WASHINGTON, US, Bd. 96, Nr. 22, 28. Oktober 1999 (1999-10-28), Seiten 12267-12282, XP002167104 ISBN: 0027-8424

Bemerkungen:
Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 1 240 157 B1

carbonyl-2-methyl-prop-1-yl-Gruppe bedeuten;

R₁ und R₂ können ferner zusammen mit dem Stickstoff-Atom, an das sie gebunden sind, einen Piperazinium der Formel 3 oder einen Homopiperazinium bilden, sofern R₂ eine Aminoalkylgruppe darstellt, bei dem



Formel 3

R₁ einen Alkylrest darstellt, einen Phenylring bedeutet, der ein- oder mehrfach mit (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, der Nitrogruppe, der Aminofunktion und mit der (C₁-C₆)-Alkylaminogruppe substituiert sein kann; R₂ bedeutet ferner die Benzhydryl-Gruppe und die Bis-p-fluorbenzhydryl-Gruppe.

R₃ und R₄ können gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkanoyl, Halogen und Benzoyloxy bedeuten; weiterhin können R₃ und R₄ die Nitrogruppe, die Aminogruppe, die (C₁-C₆)-mono- oder dialkylsubstituierte Aminogruppe und die (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino-Funktion oder die (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonylamino-(C₁-C₆)-alkyl-Funktion bedeuten steht für O und S.

2. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)-indol-3-yl] glyoxylsäureamid (D-88838)

3. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)-indol-3-yl] glyoxylsäureamid (D-88838)

4. Säureadditionssalze der Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 als Salze von Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salze von organischen Säuren, insbesondere Essigsäure, Milchsäure, Malonsäure, Weinsäure, Fumarsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Embonensäure, Methansulfonsäure, Trifluoressigsäure, Bernsteinsäure, 2-Hydroxy-ethansulfonsäure, Nicotinsäure und p-Toluol-sulfonsäure.

5. Pharmazeutische Zubereitungen der Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der Formel 1 oder deren Salze nach Anspruch 3 mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren und gegebenenfalls pharmazeutisch verwendbaren Träger- und/oder Verdünnungs- bzw. Hilfsstoffen.

6. Applikationsformen der Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 mit einem Gehalt an mindestens einer der Verbindungen der Formel 1 oder deren Salze nach Anspruch 3 in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen zur Infusion oder Ampullen, Suppositorien, Pflaster, inhalativ einsetzbare Pulverzubereitungen, Suspensionen, Cremes und Salben

7. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung von Antitumormitteln.

8. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1-4 der allgemeinen Formel 1 zur Behandlung von Tumorerkrankungen.

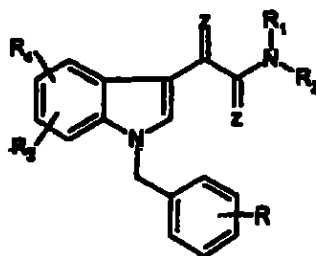
Claims

1. Novel, substituted N-benzylindol-3-ylglyoxylic acid derivatives having antitumour action of the general formula 1

270
215

15

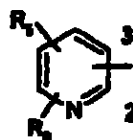
279
216



Formula 1

Where the radicals R, R₁, R₂, R₃, R₄ and Z have the following meaning:

- R = nitro, amino, mono- or di(C₁-C₆)-alkylamino, mono- or di(C₁-C₆)-cycloalkylamino, (C₁-C₆)-acylamino, phenyl (C₁-C₆)-alkylamino, aroylamino, heteroaroylamino, (C₁-C₆)-alkylsulphonamido, arylsulphonamido, maleimido, succinimido, phthalimido, benzyloxycarbonylamino (Z-amino), tert-butoxycarbonylamino (BOC-amino), 9-fluorenylmethoxycarbonylamino (Fmoc-amino), triphenylmethylamino (Tr-amino), 2-(4'-pyridyl)ethoxycarbonylamino (Pyoc-amino), diphenylmethylallylamino (DPMS-amino), where the radicals for R can be selectively attached to the C atoms 2, 3 and 4 of the phenyl ring,
- R can furthermore be, in the case in which R₁=hydrogen, the methyl or phenylmethyl group and the benzyloxycarbonyl radical (Z radical), the tert-butoxycarbonyl radical (BOC radical) and the acetyl group, the following radicals:
- NH-CH₂-COOH; -NH-CH(CH₃)-COOH;
(CH₂)₂-CH-CH₂-CH₂-CH(NH)-COOH; H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH(NH)-COOH;
HOCH₂-CH(NH)-COOH; phenyl-CH₂-CH(NH)-COOH;
(4-imidazolyl)-CH₂-CH(NH)-COOH;
HN-C(NH₂)-NH-(CH₂)₂-CH(NH)-COOH; H₂N-(CH₂)₂-CH(NH)-COOH;
H₂N-CO-CH₂-CH(NH)-COOH; HOOC-(CH₂)₂-CH(NH)-COOH
- R₁ = hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, where the alkyl group can be mono- or polysubstituted by the phenyl ring and this phenyl ring for its part can be mono- or polysubstituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₇)-cycloalkyl, by carbonyl groups, carboxyl groups esterified with C₁-C₆-alcohols, trifluoromethyl groups, hydroxyl groups, methoxy groups, ethoxy groups, benzyloxy groups and by a benzyl group which is mono- or polysubstituted in the phenyl moiety by (C₁-C₆)-alkyl groups, halogen atoms or trifluoromethyl groups,
- R₂ is further the benzyloxycarbonyl group (Z group) and the tertiary-butoxycarbonyl radical (BOC radical), furthermore the acetyl group,
- R₃ can be the phenyl ring, which is mono- or polysubstituted by (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, cyano, halogen, trifluoromethyl, hydroxyl, benzyloxy, nitro, amino, (C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₆)-alkoxycarbonylamino and by the carbonyl group or by the carbonyl group esterified with C₁-C₆-alcohols, or can be a pyridine structure of the formula 2



Formula 2

and its N-oxide, where the pyridine structure is selectively attached at the ring carbon atoms 2, 3 and 4 and can be substituted by the substituents R₅ and R₆.

R₅ and R₆ in formula 2 can be identical or different and have the meaning (C₁-C₆)-alkyl and the meaning (C₂-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, nitro, amino, hydroxyl, halogen and trifluoromethyl and further are the ethoxycarbonylamino radical and the group carboxyallyloxy in which the alkyl group

16

230
217

can have 1-4 C atoms,
 R_2 can further be a 2- or 4-pyrimidinyl heterocycle, where the 2-pyrimidinyl ring can be mono- or polysubstituted by the methyl group, furthermore can be the 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- and 8-quinolyl structure substituted by (C_1-C_6) -alkyl, halogen, the nitro group, the amino group and the (C_1-C_6) -alkylamino radical, can be a 2-, 3- or 4-quinolylmethyl group, where the ring carbons of the pyridylmethyl radical of the quinolyl group and of the quinolylmethyl radical can be substituted by (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, nitro, amino and (C_1-C_6) -alkoxycarbonylamino,
 R_2 in the case in which R_1 -hydrogen, the methyl or benzyl group and the benzyloxycarbonyl radical (Z radical), the tert-butoxycarbonyl radical (BOC radical) and the acetyl group can furthermore be the following radicals:
 $-CH_2COOH$; $-CH(CH_3)COOH$; $(CH_3)_2CH-(CH_2)_x-CH(COOH)-$;
 $H_2C-H_2C-CH(CH_3)-CH(COOH)-$; $[HO-H_2C-CH(COOH)-$;
phenyl- $CH_2-CH(COOH)-$; (4-imidazolyl)- $CH_2-CH(COOH)-$;
 $HN-C(NH_2)-NH-(CH_2)_x-CH(COOH)-$; $H_2N-(CH_2)_x-CH(COOH)-$;
 $H_2N-CO-CH_2-CH(COOH)-$; $HOOC-(CH_2)_x-CH(COOH)-$;
 R_2 in the case in which R_1 is hydrogen, the Z group, the BOC radical, the acetyl or the benzyl group can furthermore be the acid radical of a natural or unnatural amino acid, e.g. the α -glycyl, the α -sarcosyl, the α -alaninyl, the α -leucyl, the α -isoleucyl, the α -seryl, the α -phenylalanyl, the α -histidyl, the α -prolyl, the α -arginyl, the α -tyrosyl, the α -asparaginyl and the α -glutamyl radical, where the amino groups of the respective amino acids can be present unprotected or can be protected. A possible protective group of the amino function is the carbobenzoxy radical (Z radical) and the tert-butoxycarbonyl radical (BOC radical) as well as the acetyl group. In the case of the asparaginyl and glutamyl radical claimed for R_2 , the second, unbonded carboxyl group is present as a free carboxyl group or in the form of a carboxyl group esterified with C_1-C_6 -alcohols, e.g. as a methyl, ethyl or as a tert-butyl ester; furthermore, R_2 can be the allylaminocarbonyl-2-methylprop-1-yl group;
 R_1 and R_2 can further form, together with the nitrogen atom to which they are bonded, a piperazine ring of the formula 3 or a homopiperazine ring, provided R_3 is an aminocyclylene group, in which



Formula 3

R_7 is an alkyl radical, is a phenyl ring which can be mono- or polysubstituted by (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, halogen, the nitro group, the amino function and by the (C_1-C_6) -alkylamino group; R_7 is furthermore the benzhydryl group and the bis-p-fluorobenzhydryl group.
 R_3 and R_4 can be identical or different and are hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_2-C_7) -cycloalkyl, (C_1-C_6) -alkanoyl, halogen and benzyloxy; R_3 and R_4 can furthermore be the nitro group, the amino group, the (C_1-C_6) -mono- or dialkyl-substituted amino group, and the (C_1-C_6) -alkoxycarbonylamino function or the (C_1-C_6) -alkoxycarbonylamino- (C_1-C_6) -alkyl function,
Z is O and S.

2. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl)indol-3-yl]-glyoxylamide (D-88838).

3. N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-nitrobenzyl)indol-3-yl]-glyoxylamide (D-88836).

4. Acid addition salts of the compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 as salts of mineral acids, such as hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, salts of organic acids, in particular acetic acid, lactic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid, gluconic acid, glucuronic acid, citric acid, ascorbic acid, embonic acid, methanesulphonic acid, trifluoroacetic acid, succinic acid, 2-hydroxyethanesulphonic acid, nicotinic acid and p-toluenesulphonic acid.

5. Pharmaceutical preparations of the compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 containing at least one of the compounds of the formula 1 or their salts according to Claim 3 with physiologically tolerable inorganic or organic acids and, if appropriate, pharmaceutically utilisable vehicles and/or diluents or excipients.

17

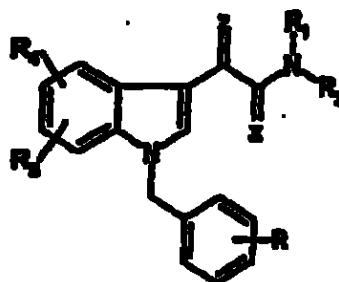
6. Application forms of the compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 containing at least one of the compounds of the formula 1 or their salts according to Claim 3 in the form of tablets, coated tablets, capsules, solutions for infusion or ampoules, suppositories, patches, powder preparations which can be employed by inhalation, suspensions, creams and ointments.

7. Use of the compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 for the production of antitumour compositions.

8. Use of compounds according to Claims 1-4 of the general formula 1 for the treatment of cancers.

Revendications

1. Nouveaux dérivés d'acide N-benzyl-indol-3-yl-glyoxylique substitués à action anti-tumorale de formule générale 1



Formule 1

dans laquelle les radicaux R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et Z ont la signification suivante :

R = nitro, amino, mono- ou selon les cas di-alkyle en C_1 à C_6 -amino, mono- ou selon les cas di-cycloalkyle en C_1 à C_6 -amino, acylamino en C_1 à C_6 , phényl-alkylamino en C_1 à C_6 , aryloxyamino, hétéroaryloxyamino, alkyle en C_1 à C_6 -sulfonylamino, arylsulfonylamino, maléimide, succinimide, phthalimide, benzyloxycarbonyl amino (Z-amino), tert-butoxycarbonylamino (BOC-amino), 9-fluorénylméthoxycarbonyl amino (Fmoc-amino), triphénylméthylamino (Tr-amino), 2-(4'-pyridyl)-éthoxycarbonylamino (Pyoc-amino), diphenylméthyl alkyl-amino (DPMS-amino), les restes pour R pouvant au choix être substitués sur les atomes de carbones 2, 3 et 4 du noyau phényle,

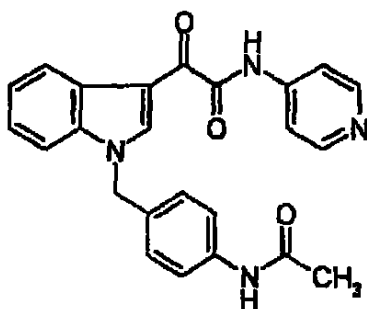
R peut en outre, dans le cas où R_1 représente un hydrogène, représenter le groupe méthyle ou le groupe phénylméthyle, ainsi que le radical benzyloxy carbonyle (radical Z), le radical tert-butoxy carbonyle (radical BOC), et le groupe acétyle, les radicaux ayant les significations suivantes :

$-NH-CH_2-COOH$; $-NH-CH(CH_3)-COOH$;
 $(CH_2)_2-CH-CH_2-CH_2-CH(NH)-COOH$; $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH(NH)-COOH$;
 $HOH_2C-CH(NH)-COOH$, phényl- $CH_2-CH(NH)-COOH$; (4-imidazolyl)- $CH_2-CH(NH)-COOH$;
 $H_2N-C(NH_2)-NH-(CH_2)_3-CH(NH)-COOH$; $H_2N-(CH_2)_4-CH(NH)-COOH$;
 $H_2N-CO-CH_2-CH(NH)-COOH$;
 $HOOC-(CH_2)_2-CH(NH)-COOH$

R_1 représente un hydrogène, un alkyle en C_1 à C_6 , le groupe alkyle pouvant être mono- ou polysubstitué par le noyau phényle et ce noyau phényle pouvant être de son côté mono- ou polysubstitué par un halogène, un alkyle en C_1 à C_6 , un cycloalkyle en C_3 à C_7 , ou par des groupes carboxyle, par des groupes carboxyle estérifiés par des alcools en C_1 à C_6 , par des groupes trifluorométhyle, des groupes hydroxyle, des groupes méthoxy, des groupes éthoxy, des groupes benzyloxy ainsi qu'être mono- ou polysubstitué par un groupe benzyle mono- ou polysubstitué dans la partie phényle par des groupes alkyle en C_1 à C_6 , des atomes d'halogène ou des groupes trifluorométhyle,

R_1 représente en outre un groupe benzyloxy carbonyle (groupe Z) et le radical tert-butoxy carbonyle (radical Boc) ainsi que le groupe acétyle,

R_2 peut représenter le noyau phényle, qui est mono- ou polysubstitué par un alkyle en C_1 à C_6 , un alcoxy en

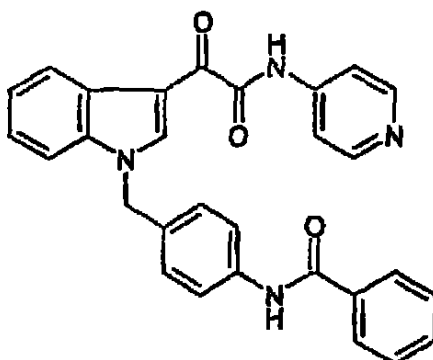
N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-acetylaminobenzyl)indol-3-yl] glyoxylic acid amide (D-80793)

To a solution of 1 g (2,70 mmol) N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl) indol-3-yl] glyoxylic acid amide and 0,27 g (2,70 mmol) triethylamine in 30 ml dimethylformamide is added dropwise at 0°C a solution of 0,21 g (2,7 mmol) acetylchloride in 10 ml dimethylformamide. The mixture is stirred at 0°C for 2 hours and then poured into 100 ml ice water with stirring. The yellow precipitate is filtered off by suction and purified on a silicagel column by flash chromatography (eluent: methylene chloride/methanol/ammonia (25%) 90:10:1 (V/V)).

Yield: 0,82 g (73,9% of the th.)

Ep.: >280°C

MS: m/e 413 (M+H)

N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-benzoylamino-benzyl) indol-3-yl] glyoxylic acid amide (O-69838)

To a solution of 1,5 g (4,05 mmol) N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl) indol-3-yl] glyoxylic acid amide and 0,41 g (4,05 mmol) triethylamine in 25 ml dimethylformamide is added dropwise at 0°C under nitrogen atmosphere a solution of 0,57 g (4,05 mmol) benzoylchloride

233
220

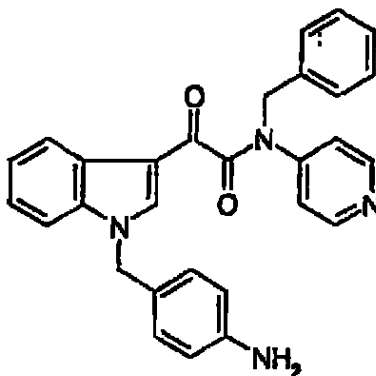
in 8 ml dimethylformamide. The mixture is stirred at 25°C for 30 hours and heated to 40°C for 3 hours. A little amount of a yellowish precipitate is filtered off by suction and the filtrate is then poured into 100 ml of ice water with stirring. The precipitate is filtered off, washed with water and dried in vacuo at 40°C. The compound is crystallized in a mixture of dimethylformamide and iso-propanol.

Yield: 1,58 g (82,3% of the th.)

Ep.: 212-214°C

MS: m/e 475 (M+H)

N-Benzyl-N-(pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl) indol-3-yl] glyoxylic acid amide (D-69937)



A mixture of 0,11 g (2,70 mmol, mineral oil suspension) of sodium hydride in 20 ml dimethylformamide is treated under nitrogen atmosphere at 0°C with a solution of 1 g (2,70 mmol) N-(Pyridin-4-yl)-[1-(4-aminobenzyl) indol-3-yl] glyoxylic acid amide. The temperature is kept at 3-5°C for 30 minutes. A solution of 0,34 g (2,70 mmol) benzylchloride in 10 ml dimethylformamide is then added dropwise. The mixture is heated to 50°C for 6 hours and then poured into 100 ml ice water with stirring. After 30 minutes the mixture is extracted in portions with a total of 200 ml methylene chloride. The organic phase is dried using anhydrous sodium sulfate, filtered and the filtrate is concentrated in vacuo. The residue is purified on a silicagel column (silicagel 60, Merck AG, Darmstadt; eluent: methylene chloride/methanol/ammonia (25%) 90:10:1 (V/V)).

Yield: 0,96 g (78% of the th.)

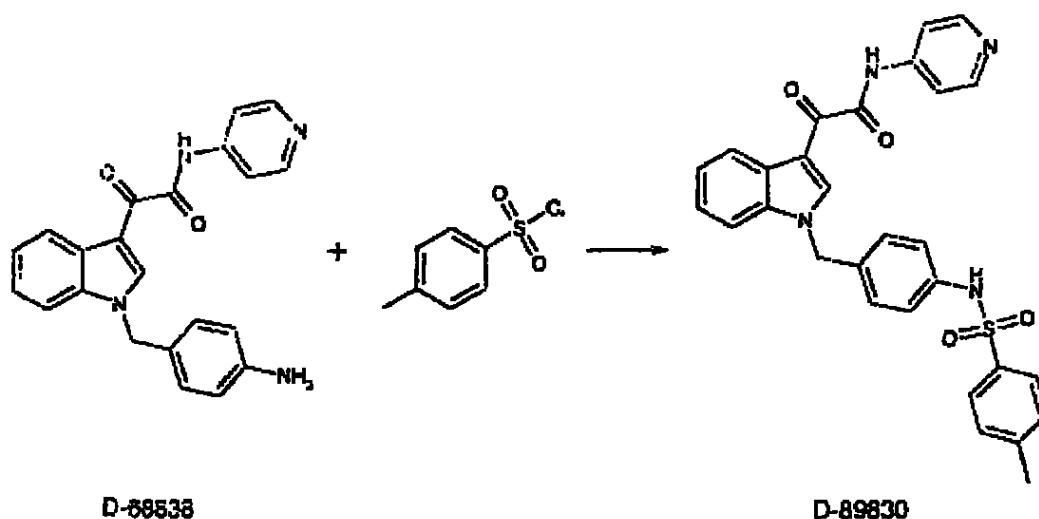
Ep.: 188-189°C

MS: m/e 461

20

221

2-Oxo-N-pyridin-4-yl-2-[1-[4-(toluene-4-sulfonylamino)-benzyl]-1H-indol-3-yl]-acetamide
(D-89830)



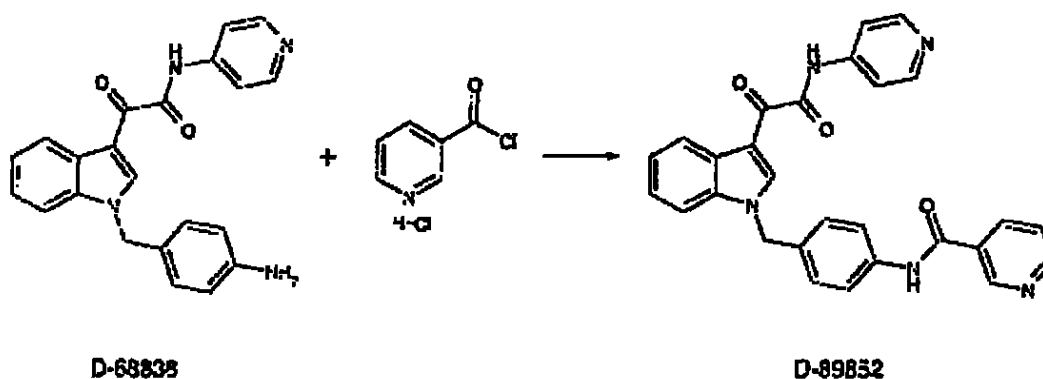
D-68838 (30 mg, 0.08 mmol)
Triethylamine (9 mg, 0.09 mmol)
Tosylchloride (17 mg, 0.09 mmol)

D-68838 (30 mg, 0.08 mmol) was dissolved in 20 mL of dry DMF at 0°C. Triethylamine (9 mg, 0.09 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min. After addition of tosylchloride (17 mg, 0.09 mmol), the mixture was stirred at room temperature over night. The solvent was then evaporated and the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and dried over magnesium sulphate. The solvent was evaporated to yield a yellow powder which was purified by flash chromatography on silica gel with n-heptane/ethyl acetate to provide D-89830 as light yellow powder. (7.2 mg, 16.6%)

MS (ESI) m/z 525.2 (MH^+), (theor. 524.60)
 ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ = 11.08 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.17 (bs, 1H), 7.00 (bs, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.30 (s, 3H) ppm

235
222

N-(4-{3-(4-Pyridin-4-ylaminooxalyl)-indol-1-ylmethyl}-phenyl)-nicotinamide (D-89852)



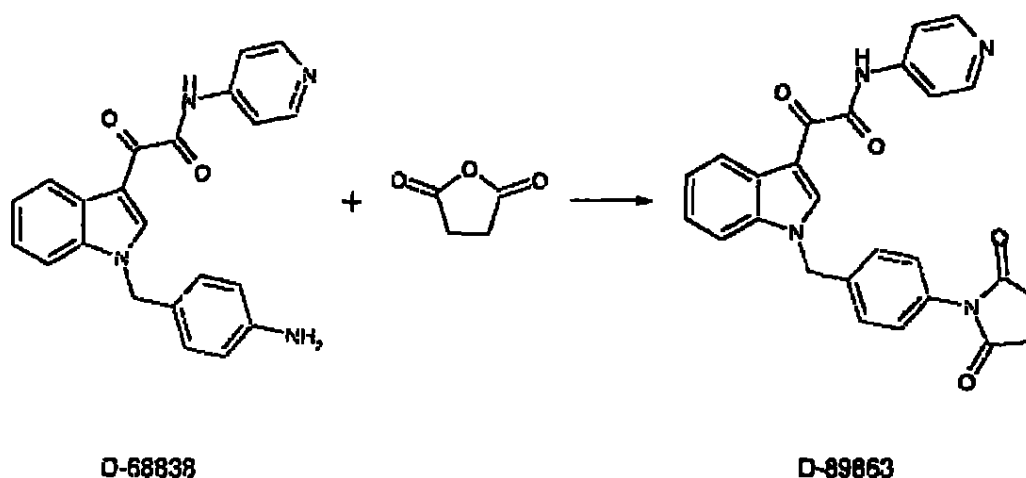
D-68838 (30 mg, 0.08 mmol)
Nicotinoyl chloride hydrochloride (15.9 mg, 0.09 mmol)
Triethylamine (18 mg, 0.18 mmol)

A solution of D-68838 (30 mg, 0.08 mmol) in 5 mL of anhydrous DMF was cooled in an ice-bath, followed by the addition of triethylamine (18 mg, 0.18 mmol). The resulting mixture was stirred at 0°C for 30 min, nicotinoyl chloride hydrochloride (15.9 mg, 0.09 mmol) was added and the mixture was stirred at ambient temperature over night. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (dichloromethane / MeOH) to afford 3.5 mg (10%) of D-89852 as a white solid.

MS (ESI) m/z 476.2 (MH⁺), (theor. 475.51)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ = 11.11 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.53 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.87 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 4.8/2.7 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.30-7.36 (m, 3H), 5.60 (s, 2H) ppm

2-[1-[4-(2,5-Dioxo-pyrrolidin-1-yl)-benzyl]-1*H*-indol-3-yl]-2-oxo-*N*-pyridin-4-yl-acetamide (D-89863)



D-68838 (28 mg, 0.08 mmol)
Succinic anhydride (38 mg, 0.4 mmol)

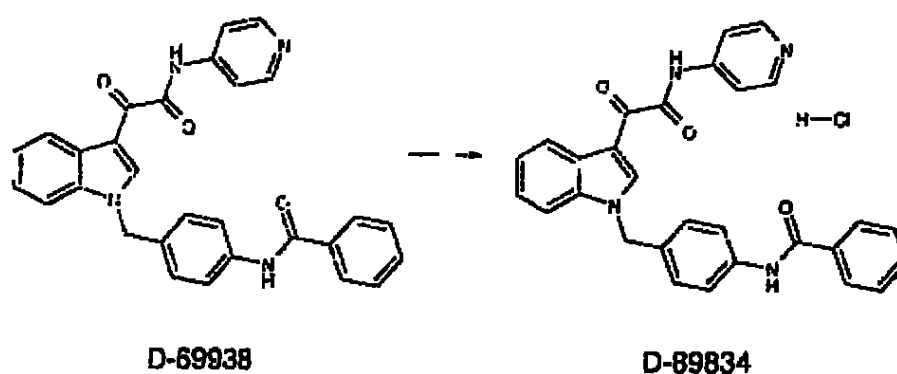
A solution of D-68838 (28 mg, 0.08 mmol) and succinic anhydride (38 mg, 0.4 mmol) in 40 mL of anhydrous toluene was refluxed for 4 h. Acetic anhydride (2 mL) was then added and the mixture was refluxed for additional 3 h. The solvent was then removed and the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with 10% sodium carbonate and water, dried over magnesium sulphate. After removal of the solvent, the crude product was further purified by flash column chromatography on silica gel with dichloromethane/methanol to give 8.40 mg (24.6%) D-89863 as a yellow solid.

MS (ESI) m/z 453.5 (MH^+), (theor. 452.42)

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ = 11.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.52 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.87 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.42 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 5.69 (s, 2H), 2.76 (s, 4H) ppm

237
224

N-{4-[3-(Pyridin-4-ylaminooxalyl)-indol-1-ylmethyl]-phenyl}-benzamide; hydrochloride (D-89834)



D-69938 (90 mg, 0.19 mmol)
1 N Hydrochloric acid (0.19 mL, 0.19 mmol)

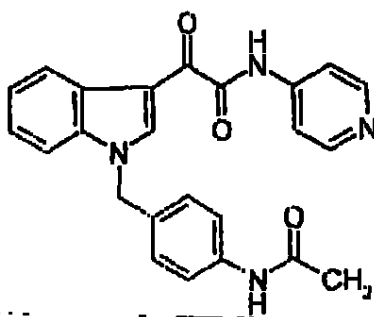
To a solution of D-69938 (90 mg, 0.19 mmol) in 20 mL of 1:1 dichloromethane/methanol was added 1 N hydrochloric acid (0.19 mL, 0.19 mmol). The solution was stirred for 30 min and the solvent was then removed. The resulting yellow powder was dried under vacuum to give 93 mg (96%) of the desired compound D-89834.

MS (ESI) : nicht aufgenommen, da Masse des Eduktes erwartet.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ = 11.80 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.76 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 8.25-8.34 (m, 3H), 7.92 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.52 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 7.33-7.39 (m, 4H), 5.61 (s, 2H) ppm

ANEXO I

Amida del ácido N-(Piridin-4-il)-[1-(4-acetilamino-bencil)indol-3-il]glioxílico (D-80793)



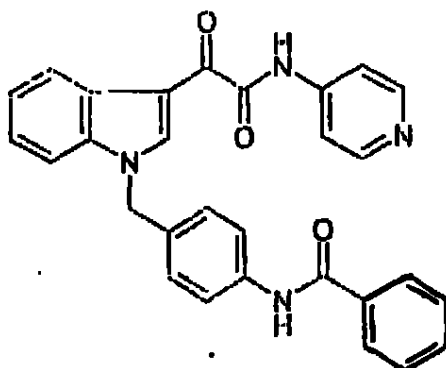
A una solución de 1 g (2,70mmol) de amida del ácido N-(Piridin-4-il)-[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxílico y 0,27 g (2,70 mmol) trietilamina en 30 ml de dimetilformamida se agrega por goteo a 0°C una solución de 0,21 g (2,7 mmol) de cloruro de acetilo en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita a 0°C por 2 horas y luego se vierte en 100 ml de agua helada con agitación. El precipitado amarillo se filtra por succión y se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol/amoniaco (25%) 90:10:1 (V/V).

Rendimiento: 0,82 g(73,9% del teórico)

Fp: >280°C

MS: m/e 413 (M+H)

Amida del ácido N-(Piridin-4-il)-[1-(4-benzoilamino-bencil)indol-3-il]glioxílico (D-69938)

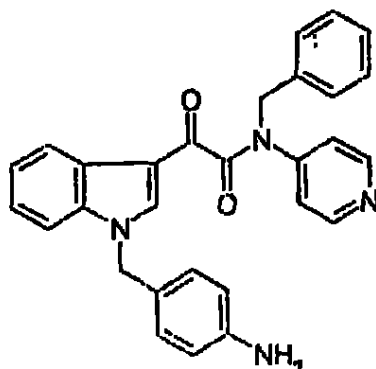


A una solución de 1,5 g (4,05mmol) de amida del ácido N-(Piridin-4-il)-[1-(4-aminobencil)indol-3-il] glioxílico y 0,41 g (4,05 mmol) trietilamina en 25 ml de dimetilformamida se agrega por goteo a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno una solución de 0,57 g (4,05 mmol) de cloruro de benzoilo en 8 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita a 25°C por 30 horas y se calienta a 40°C por 3 horas. Una pequeña cantidad del precipitado amarillento se filtra por succión y el filtrado se vierte en 100 ml de agua helada con agitación. El precipitado se filtra, se lava con agua y se seca al vacío a 40°C. El compuesto se cristaliza en una mezcla de dimetilformamida e isopropanol.

Rendimiento: 1,58 g (82,3% del teórico)

Fp: 212-214°C

MS: m/e 475 (M+H)

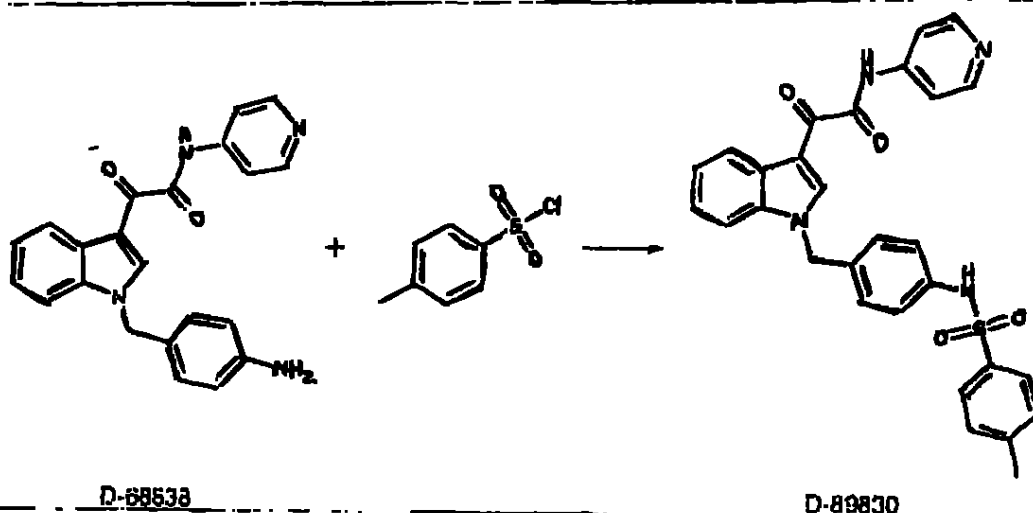
Amida del ácido N-Benzil-N- (piridin-4-il)-[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxílico (D-69937)

A una mezcla de 0,11 g (2,70mmol, suspensión en aceite mineral) de hidruro de sodio se trata en 20 ml de dimetilformamida bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C con una solución de 1 g (2,70 mmol) de amida del ácido de N-(Piridin-4-il)-[1-(4-aminobencil)indol-3-il] glioxílico. La temperatura se mantiene a 3-5°C por 30 minutos. Una solución de 0,34 g (2,70 mmol) de cloruro de bencilo se agrega por goteo en 10 ml de dimetilformamida. La mezcla se calienta a 50°C por 2 horas y luego se vierte en 100 ml de agua helada con agitación. Después de 30 minutos la mezcla se extrae en porciones con un total de 200 ml de cloruro de metileno. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (silicagel 60, Merck AG, Darmstadt; eluyente: cloruro de metileno/metanol/amoniaco (25%) 90:10:1 (V/V))

Rendimiento: 0,98 g(78% del teórico)

Fp: 188-189°C

MS: m/e 461

Acetamida de 2-Oxo-N-(Piridin-4-il)-2-[1-(4-tolueno-4-sulfonamino) benzil]-1H-indol-3-il] (D-89830)

D-68838

D-89830

D-68838 (30 mg, 0,08 mmol)

Trietilamina (9 mg, 0,09 mmol)

Tosilcloruro (17 mg, 0,09 mmol)

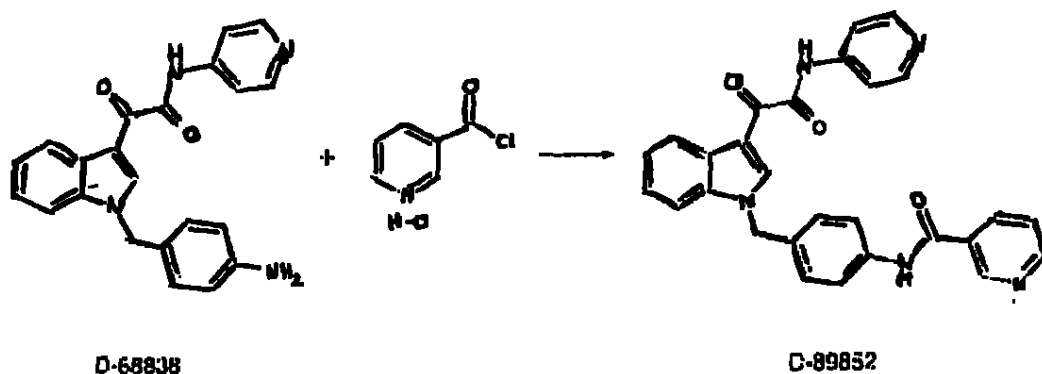
D-68838 (30mg, 0,08 mmol) se disolvió en 20 ml de DMF seco a 0°C. Trietilamina (9 mg, 0,09 mmol) se adicionó y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. Después de la adición de tosilcloruro (17mg, 0,09 mmol), la temperatura se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente luego se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó en sulfato de magnesio. El solvente se evaporó hasta dar

un polvo amarillo el cual se purificó por cromatografía flash en silica gel con n-heptano/acetato de etilo para dar D-89830 como polvo amarillo claro. (7.2 mg, 16.6%)

MS (ESI) m/z 525.2 (MH^+), (Teor.524,60)

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ = 11.08 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J =5.9 Hz), 8.28 (d, 1H, J =7.6 Hz), 7.86 (d, 2H, J =5.5Hz), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.24-7.35 (m, 4H), 7.17 (bs, 1H), 7.00 (bs, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.30 (s, 3H) ppm

Nicotinamida de N-(4[3-Piridin-4-ilaminooxalilo]-indol-1-ilmetil]-fenil]-nicotinamida (D-89852)



D-68838 (30 mg, 0.08 mmol)

Hidrocloreto de cloruro Nicotinoil 15.9 mg, 0.09 mmol)

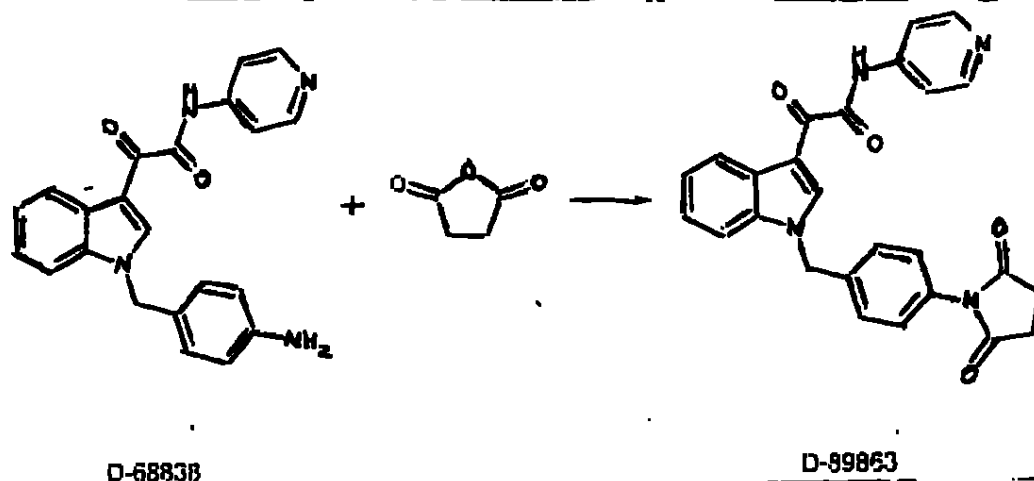
Trietilamina (18 mg, 0.18 mmol)

Una solución de D-68838 (30 mg, 0.08 mmol) en 5 ml de DMF anhidro se enfrió en un baño helado, seguido por la adición de trietilamina (18 mg, 0.18 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 30 minutos, se adicionó hidrocloreto de cloruro nicotinoil (15.9 mg, 0.09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó en sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía columna flash en silica gel (diclorometano/MeOH) para dar 3.5 mg (10%) de D-89852 como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z 476.2 (MH^+), (Teor.475.51)

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ = 11.11 (s, 1H), 10.47 (bs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, J =4.8 Hz), 8.53 (d, 2H, J =5.5 Hz), 8.31 (d, 1H, J =7.3Hz), 8.26 (d, 1H, J =8.1 Hz), 7.87 (d, 2H, J =5.5 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.65 (d, 1H, J =7.3Hz), 7.56 (dd, 1H, J =4.8/z.7Hz), 7.37 (d, 2H, J =8.4 Hz), 7.30-7.36 (m, 3H), 5.60 (s, 2H) ppm.

Acetamida 2-[1-[4-(2,5 Dioxo-pirrolidin-1-il)-bencil]-1 H-indol-3-il]-2-oxo- N-(piridin-4-il)] (D-89863)



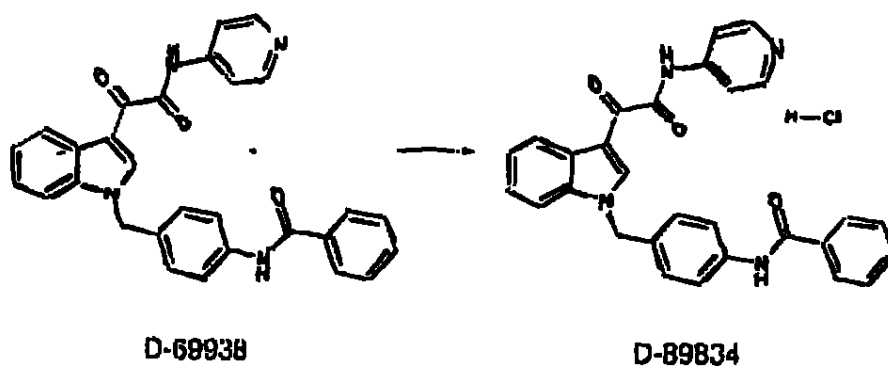
241
228

D-68838 (28 mg, 0.08 mmol)
Anhídrido succínico (38 mg, 0.4 mmol)

Una solución de D-68838 (28 mg, 0.08 mmol) y anhídrido succínico (38 mg, 0.4 mmol) en 40 ml de tolueno de anhidro en reflujo por 4 horas. Luego fue agregado anhídrido acético (2ml) y se dejó la mezcla en reflujo por 3 horas adicionales. Luego se removió el solvente y luego se disolvió el residuo en acetato de etilo, se lavó con 10% de carbonato de sodio y con agua, se secó en sulfato de magnesio. Después de la remoción del solvente, el producto crudo fue además purificado por cromatografía de columna flash en silica gel con diclorometano/metanol para dar 8.40 mg (24.6%) D-89863 como un sólido amarillo.

MS (ESI) m/z 453.5 (MH^+), (Teor.452.42)
 ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ = 11.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.52 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.87 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 7.66 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 5.69 (s, 2H), 2.76 (s, 4H) ppm

Benzamida de N-[4-[3-(Piridin-4-ilaminooxalil)-indol-1-ilmetil]-fenil]; cloruro (D-89834)



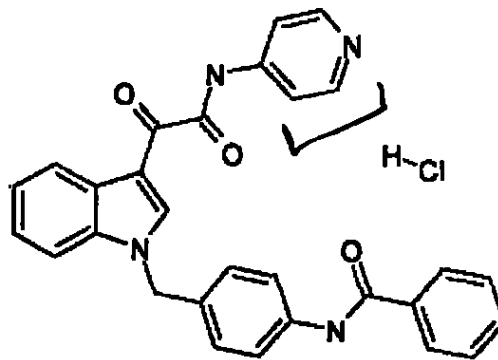
D-69938 (90 mg, 0.19 mmol)
1 N ácido clorhídrico (0.19 ml, 0.19 mmol)

A una solución de D-69938 (90 mg, 0.19 mmol) en 20 ml de 1:1 diclorometano/metanol se agregó 1 N de ácido clorhídrico (0.19 ml, 0.19 mmol). La solución se agitó por 30 minutos y luego se removió el solvente. El polvo amarillo resultante se secó al vacío para dar 93 mg (96%) del compuesto desecado D-89834.

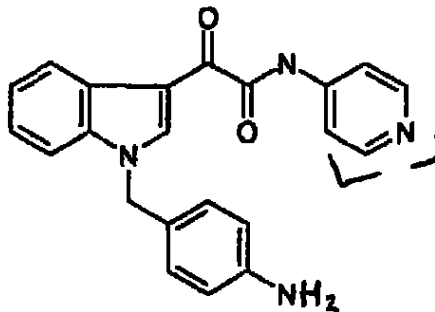
MS (ESI)
 ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ = 11.80 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.76 (d, 2H, $J=5.5$ Hz), 8.25-8.34 (m, 3H), 7.92 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.52 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.33-7.39 (m, 4H), 5.61 (s, 2H) ppm

Examples for the application No. 00 087 378 in Colombia:

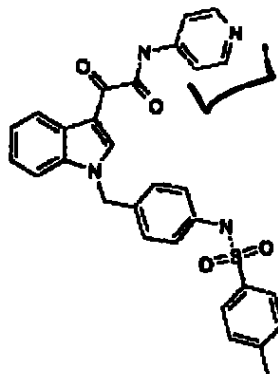
- N-{4-[3-(Pyridin-4-ylaminooxalyl)-indol-1-ylmethyl]-phenyl}-benzamide; hydrochloride (D-89834)



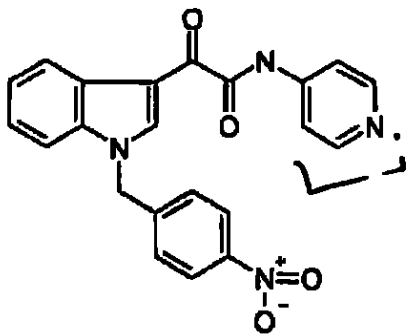
- 2-[1-(4-Amino-benzyl)-1H-Indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-4-yl-acetamide (D-68838)



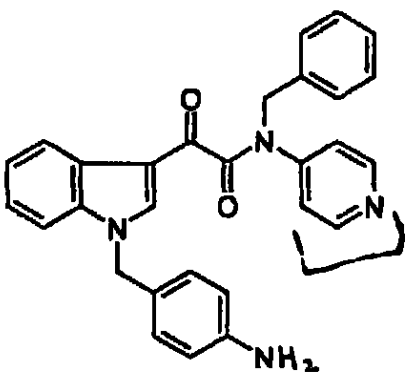
- 2-Oxo-N-pyridin-4-yl-2-[1-[4-(toluene-4-sulfonylamino)-benzyl]-1H-Indol-3-yl]-acetamide (D-89830)



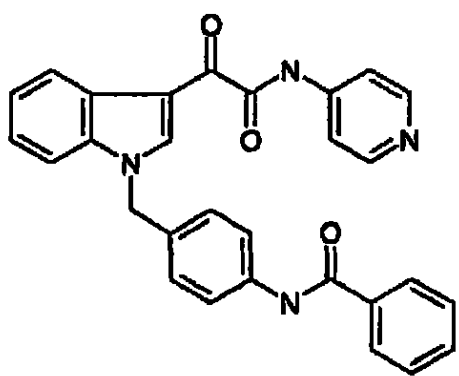
- 2-[1-(4-Nitro-benzyl)-1H-Indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-4-yl-acetamide (D-68836)



- 2-[1-(4-Amino-benzyl)-1H-indol-3-yl]-N-benzyl-2-oxo-N-pyridin-4-yl-acetamide (D-89937)

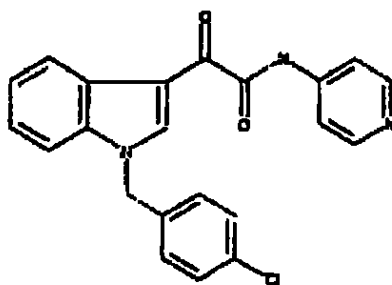


- N-[4-[3-(Pyridin-4-ylamino)oxalyl]-indol-1-ylmethyl]-phenyl-benzamide (D-68838)

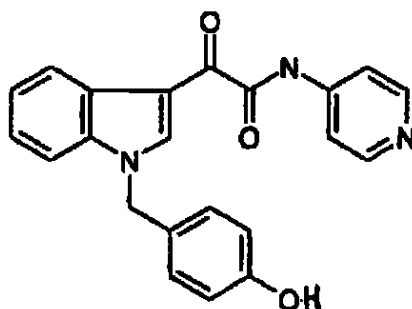


Comparison substances from WO 89/51224 A1 (cited D1 document of the prior art)

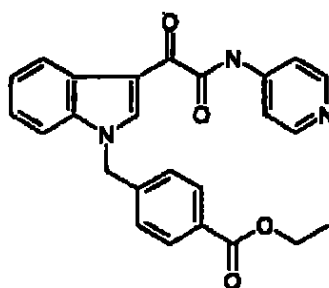
- 2-[1-(4-Chloro-benzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-4-yl-acetamide (D-24851, Example 13 from WO 89/51224 A1)



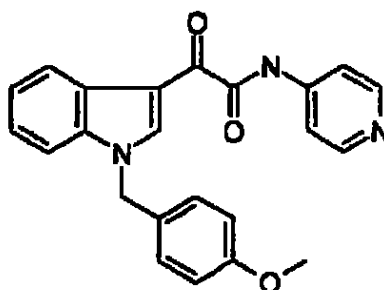
- 2-[1-(4-Hydroxy-benzyl)-1H-Indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-4-yl-acetamide (D-88837)



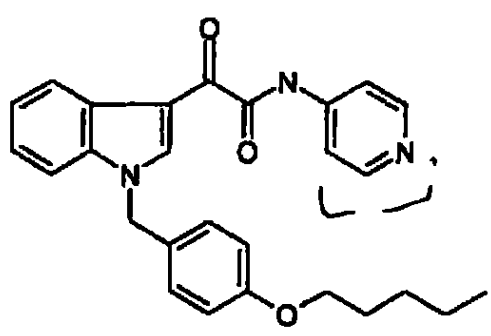
- 4-[3-(Pyridinyl-4-ylaminooxalyl)-Indol-1-ylmethyl]-benzoicacidethylester (D-88985)



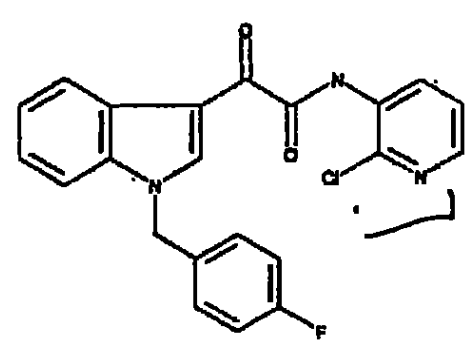
- 2-[1-(4-Methoxy-benzyl)-1H-Indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-4-yl-acetamide (D-51128)



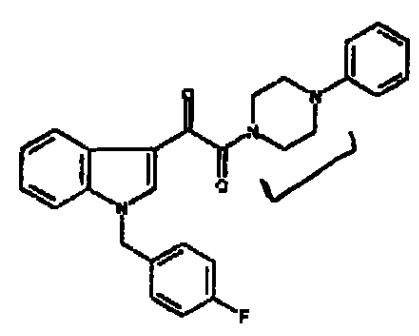
- 2-Oxo-2-[1-(4-pentyloxy-benzyl)-1H-Indol-3-yl]-N-pyridin-4-yl-acetamide (D-68990)



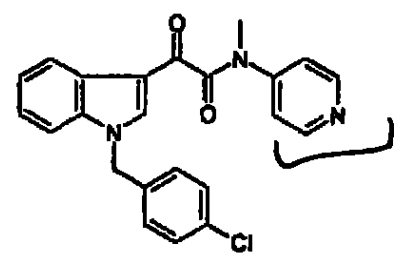
- N-(2-Chloro-pyridin-3-yl)-2-[1-(4-fluoro-benzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-acetamide (D-24842)



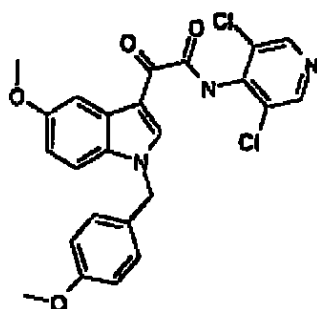
- 1-[1-(4-Fluoro-benzyl)-1H-indol-3-yl]-2-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-ethane-1,2-dione (D-24858)



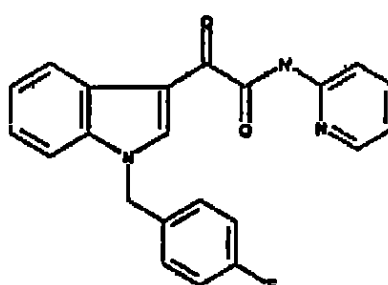
- 2-[1-(4-Chloro-benzyl)-1H-indol-3-yl]-N-methyl-2-oxo-N-pyridin-4-yl-acetamide (D-69435)



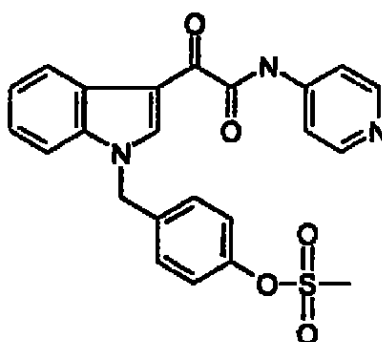
- N-(3,5-Dichloro-pyridin-4-yl)-2-[5-methoxy-1-(4-methoxy-benzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-acetamide (A-06537)



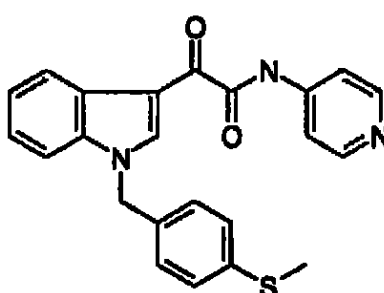
- 2-[1-(4-Fluoro-benzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-2-yl-acetamide (D-24853)



- Methanesulfonicacid 4-[3-(pyridin-4-yl-aminooxalyl)-indol-1-ylmethyl]-phenylester (D-69495)



- 2-[1-(4-Methylsulfonyl-benzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-4-yl-acetamide (D-80895)



1) Antiproliferative effect on various tumor cell lines

The antiproliferative activity of substances D-89834, D-68838, D-89830, D-68836, D-69937 and D-69938 compared with the substances D-24851, D-68837, D-68965, D-51128, D-24842, D-24858, D-89435, A-06537, D-24853, D-68990, D-69495 and D-80895 was investigated in a proliferation test performed on established tumor cell lines (D.A. Scudiero et al. Cancer Res. 1988, 48, 4827-4833). The test which is used determines the cellular dehydrogenase activity and makes it possible to determine cell viability and determine cell number indirectly. The cell lines which are used are the human cervical carcinoma cell line KB/HeLa (ATCC CCL17), the ovarian adenocarcinoma cell line SKOV-3 (ATCC HTB77), the human glioblastoma cell line SF-268 (NCI 503138), the lung carcinoma cell line NCI-H460 (NCI 503473) and the leucemic cell line L1210 (ATCC CCL219).

XTT [%inhibition@3.16µg/ml]					
Substance	KB/HeLa	SKOV-3	SF-268	NCI-H460	L1210
D-89834	45.7	82.1	66.2	73.8	n.d. 3)
D-68838	65.2	67.8	n.d.	n.d.	83.8
D-89830	n.d.	n.d.	n.d.	54.9	n.d.
D-68836	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	66.3
D-89937	47.5	n.d.	n.d.	n.d.	81.4
D-69938	n.d.	60.7	n.d.	n.d.	82.2
D-24851 1)	71.6	65.7	55.0	79.8	n.d.
D-68837 1)	14.0	1.0	n.d.	n.d.	43.7
D-68965 1)	3.2	19.4	n.d.	n.d.	32.9
D-51128 1)	n.d.	26.1	n.d.	n.d.	n.d.
D-24842 1)	9.7	36.4	n.d.	n.d.	n.d.
D-24858 1)	-0.3	2.8	6.7	10.6	n.d.
D-89435 1)	21.3	22.1	n.d.	n.d.	22.2
A-06537 1)	6.7	-3.6	-2.9	7.8	n.d.
D-24853 1)	-0.6	23.4	n.d.	n.d.	n.d.
D-68990 2)	0.4	-16.5	n.d.	n.d.	n.d.
D-69495 2)	-3.0	1.7	n.d.	n.d.	n.d.
D-80895 2)	3.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

1) (Comparison substance; in the scope of WO99/51224// D1 dokument)

2) (Comparison substance; does not fall under WO99/51224: chemically equivalent)

3) n.d. means not detected

The compounds in the scope of the invention D-89834, D-68838 und D-69938 show a comparable antiproliferative activity as D-24851, whereas the other comparison substances are surprisingly inactive.

2) Investigation of the water solubility (D-24851 vs D-68838)

The determination of the saturation solubility in water happens as following described. An amount of maximally 1% DMSO was added to each the substances and to improve the

248
235

moistening of the substances. A HPLC-UV-method was used to control the content. The results are comprised in the following table.

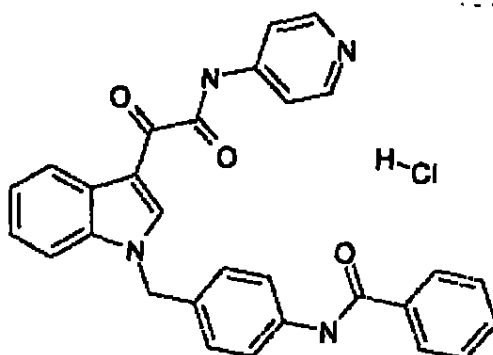
Compound	Absolute solubility in water [µg/ml]
D-68838	12.5µg/ml
D-24851 (Comparison substance)	0.15µg/ml

The compound D-68838 according to the invention shows improved solubility in water compared with the compound D-24851 of the document WO 99/51224.

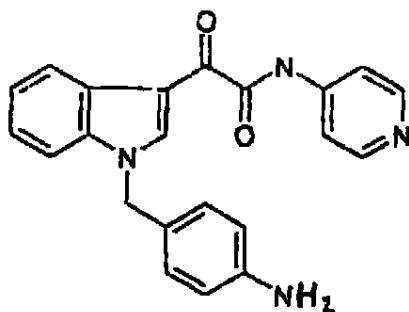
ANEXO II

Ejemplos para la solicitud No. 00 097 375 en Colombia

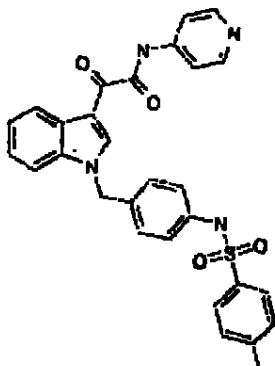
Benzamida - N-(4-[3-(Piridin-4-ilaminooxalil)-indol-1-ilmetil]-fenil)-; hidrocloreto (D-89834)



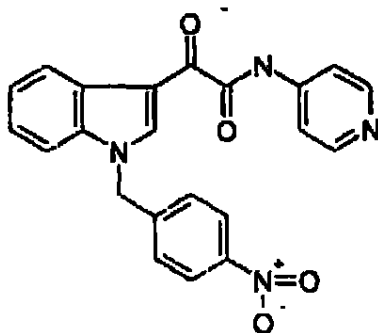
Acetamida -2-[1-[4-Amino-bencil]-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piridin-4-il- (D-68838)



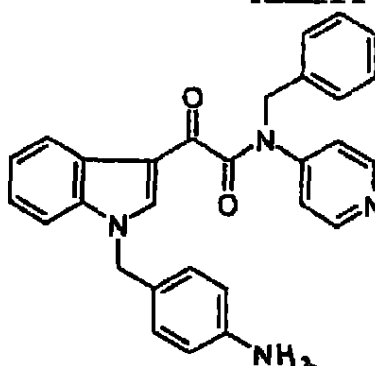
Acetamida- 2-Oxo-N-piridin-4-il-2-(1-[4-toluene-4-sulfonilamino)-bencil]-1H-indol-3-il)- (D-89830)



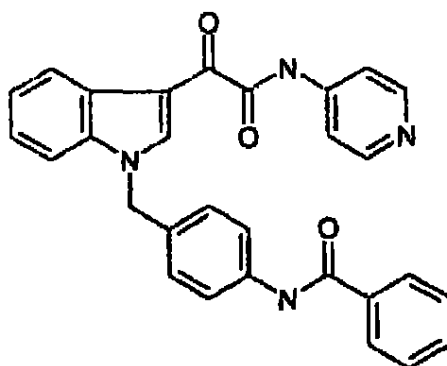
Acetamide 2-[1-(4-Nitro-bencil)-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piridin-4-il- (D-68836)



Acetamida 2-[1-(4-Amino-bencil)-1H-indol-3-il]-N-bencil-2-oxo-N-piridin-4-il- (D-69937)

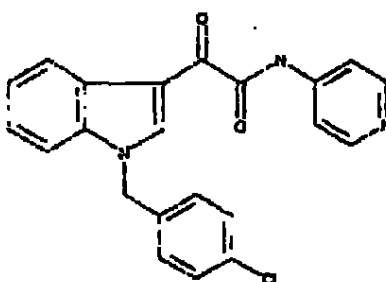


Benzamida N-(4-[3-(Piridin-4-ilaminoxalil)-indol-1-ilmetil]-fenil] (D-69938)

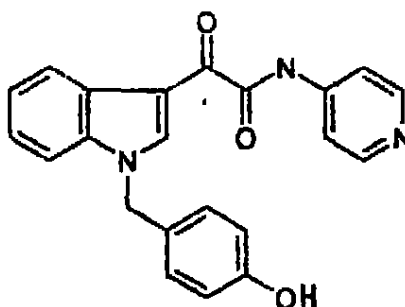


Comparación con las sustancias de WO 99/51224 A1

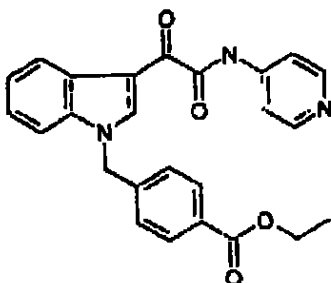
Acetamida- 2-[1-(4-cloro-bencil)-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piridin-4-il- (D-24851, Ejemplo 13 de WO 99/51224 A1)



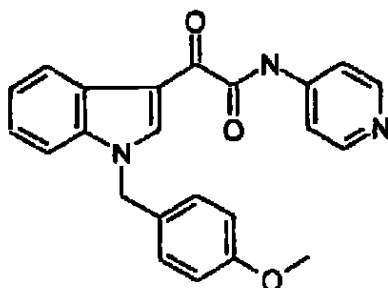
Acetamida 2-[1-(4-hidroxi-bencil)-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piridin-4-il- (D-68837)



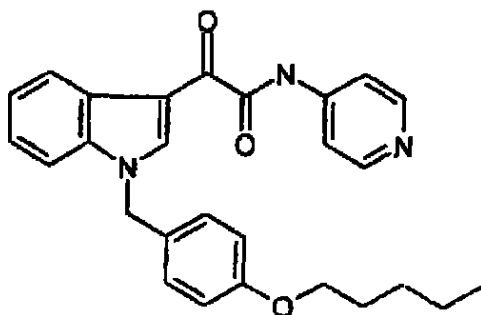
Etil ester- 4-[3-(Piridinil-4-ilaminooxalil)-indol-1-ilmetil]-ácido benzóico (D-68965)



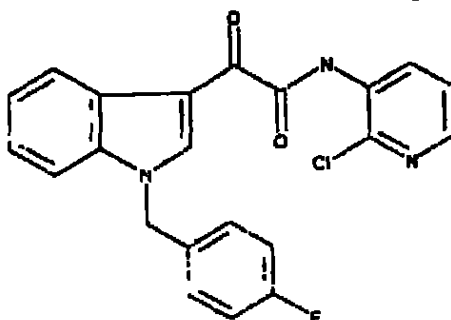
Acetamida- 2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piridin-4-il- (D-51128)



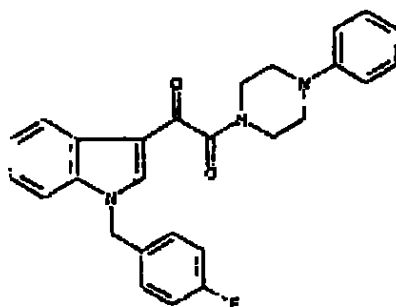
Acetamida- 2-oxo-2-[1-(4-pentiloxi-bencil)-1H-indol-3-il]-N-piridin-4-il (D-68990)



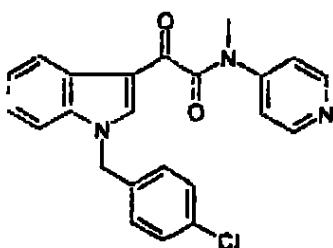
Acetamida- N-(2-cloro-piridin-3-il)-2-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-indol-3-il]-2-oxo- (D-24842)



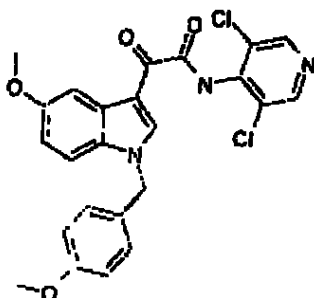
1-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-indol-3-il]-2-(4-fenil-piperazin-1-il)-etano-1,2-diona (D-24858)



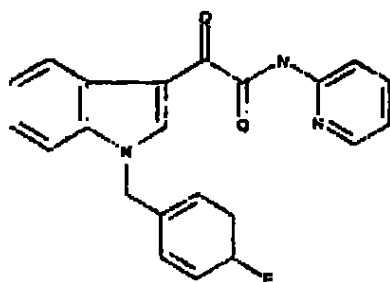
Acetamida 2-[1-(4-cloro-bencil)-1H-indol-3-il]-N-metil-2-oxo-N-piridin-4-il- (D-69435)



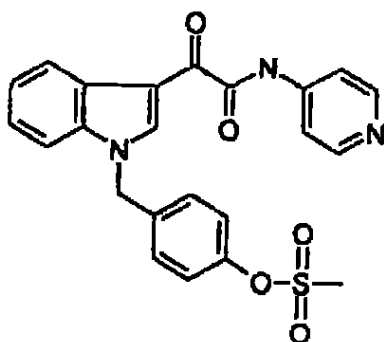
Acetamida- N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-2-[5-metoxi-1-(4-metoxi-bencil)-1H-indol-3-il]-2-oxo- (A-06537)



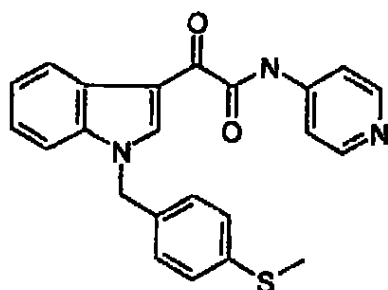
Acetamide 2-[1-(4-fluorobenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-2-yl- (D-24853)



Acido metasulfónico 4-[3-(piridin-4-il-aminooxalil)-indol-1-il-metil]-fenilester (D-69495)



Acetamida 2-[1-(4-metilsulfanil-bencil)-1H-indol-3-il]-2-oxo-N-piridin-4-il- (D-80895)



1) Efecto antiproliferativo en varias líneas celulares de tumores

La actividad antiproliferativa de las sustancias D-89834, D-68838, D-89830, D-68836, D-69937 y D-69938 comparadas con las sustancias D-24851, D-68837, D-68965, D-51128, D-24842, D-24858, D-69435, A-06537, D-24853, D-68990, D-69945 y D-80895 se investigó en un ensayo de proliferación llevado a cabo en líneas celulares de tumor establecidas (D A Scuderio et al. Cancer Res 1988, 48, 4827-4833). El ensayo utilizado determina la actividad deshidrogenasa celular y hace posible la determinación de la viabilidad celular y determina indirectamente el número de células. Las líneas celulares utilizadas son la línea celular del carcinoma cervical humano KB/Hela (ATCC CCL 17), la línea celular adenocarcinoma del ovario SKOV-3 (ATCC HTB77), la línea celular glioblastoma humano SF-268 (NCI 503138), la línea celular carcinoma del pulmón NCI-H460 (NCI 503473) y la línea celular leucémica L1210 (ATCC CCL219).

XTT[%Inhibición@3.16 µg/ml]

Sustancia	KB/HeLa	SKOV-3	SF-268	NCI-H460	L1210
D-89834	45.7	82.1	66.2	73.8	n.d. 3)
D-68838	65.2	67.8	n.d.	n.d.	83.8
D-89830	n.d.	n.d.	n.d.	54.9	n.d.
D-68836	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	66.3
D-69937	47.5	n.d.	n.d.	n.d.	81.4
D-69938	n.d.	60.7	n.d.	n.d.	82.2
D-24851 1)	71.6	65.7	55.0	79.8	n.d.
D-68837 1)	14.0	1.0	n.d.	n.d.	43.7
D-68965 1)	3.2	19.4	n.d.	n.d.	32.9
D-51128 1)	n.d.	26.1	n.d.	n.d.	n.d.
D-24842 1)	9.7	36.4	n.d.	n.d.	n.d.
D-24858 1)	-0.3	2.6	6.7	10.6	n.d.
D-69435 1)	21.3	22.1	n.d.	n.d.	22.2
A-06537 1)	6.7	-3.6	-2.9	7.8	n.d.
D-24853 1)	-0.5	23.4	n.d.	n.d.	n.d.
D-68990 2)	0.4	-16.5	n.d.	n.d.	n.d.
D-69495 2)	-3.0	1.7	n.d.	n.d.	n.d.
D-80895 2)	3.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

1) (Sustancia comparativa; en el ámbito de WO99/51224// Documento D1)

2) (Sustancia comparativa, no cae en WO99/51224; equivalente químicamente)

3) n.d significa no detección.

Los compuestos en el ámbito de la invención D-89834, D-68838 y D-69938 muestran una actividad antiproliferativa comparable como D-24851, mientras las otras sustancias comparativas son sorprendentemente inactivas.

2) Investigación de la solubilidad del agua (D-24851 vs D-68838)

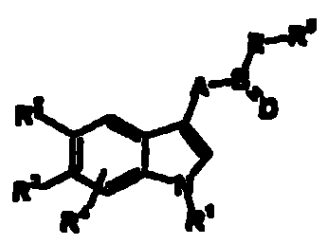
La determinación de la solubilidad de saturación en agua sucede como se describe a continuación. Se adicionó una cantidad máxima de 1% de DMSO a cada sustancia y para mejorar la humedad de las sustancias. Se utilizó el método HPLC-UV para controlar el contenido. Los resultados se comparan en la siguiente tabla:

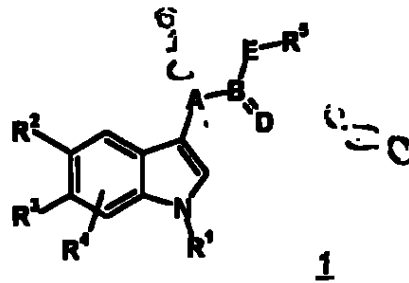
Compuesto	Solubilidad absoluta en agua [µg/ml]
D-68838	12.5 µg/ml
D-24851 (Sustancia comparativa)	0.15 µg/ml

El compuesto D-68838 de acuerdo con la invención muestra una mejora en la solubilidad en agua comparada con el compuesto D-24851 del documento WO 99/51224.

284
241

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentschiffung 6 : C07D 401/12, A61K 31/40, C07D 209/22, 209/24	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/55696 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. November 1999 (04.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02792 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. April 1999 (24.04.99) (30) Prioritätsdaten: 198 18 964.8 28. April 1998 (28.04.98) DE 199 17 504.7 17. April 1999 (17.04.99) DE (71) Anmelder: ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH [DE/DE]; Meißner Strasse 35, D-01445 Radebeul (DE). (72) Erfinder: HÖPGEN, Norbert; Hufenweg 1, D-01458 Ottendorf-Okrilla (DE). BOERLAND, Ute; Ledowweg 7, D-01445 Radebeul (DE). POPPE, Hildegard; Kleiser Strasse 6, D-01109 Dresden (DE). MARX, Degenhard; Siedlung 3, D-01796 Pirna (DE). SZELENYI, Stefan; Hindelstrasse 32, D-90571 Schwaig (DE). KRONBACH, Thomas; Elbstrasse 3B, D-01445 Radebeul (DE). POLYMEROPoulos, Emanuel; Beethovenstrasse 60, D-60325 Frankfurt (DE). HEER, Sabine; Robinienstrasse 6, D-01259 Dresden (DE).		(81) Bestimmungsländer: AU, BG, BR, BY, CN, CZ, DE, GB, HE, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, UZ, YU, ZA, nationales Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: NEW HYDROXYINDOLES, THEIR USE AS PHOSPHODIESTERASE 4 INHIBITORS AND METHOD FOR PRODUCING SAME (54) Bezeichnung: NEUE HYDROXYINDOLE, DEREN VERWENDUNG ALS INHIBITOREN DER PHOSPHODIESTERASE 4 UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG  (1) (57) Abstract The invention relates to hydroxyindoles of formula (1), where R¹ and R⁵ are -C₁₋₁₂-alkyl, -C₂₋₁₂-alkenyl, mono-, bi- or tricyclic carbocycles, mono-, bi- or tricyclic heterocycles, carbo- or heterocyclic spirocycles, and R² and R³ can be hydrogen or -OH, whereby at least one of the two substituents must be -OH. The invention also relates to their use as phosphodiesterase 4 inhibitors and to a method for producing them. (57) Zusammenfassung Hydroxyindole der Formel (1), worin R¹, R⁵ für -C₁₋₁₂-Alkyl, -C₂₋₁₂-Alkenyl, -mono-, bi- oder tricyclische Carbocyclen; -mono-, bi- oder tricyclische Heterocyclen, -carbo- oder heterocyclische Spirocyclen steht; R², R³ können Wasserstoff oder -OH sein, wobei mindestens einer von beiden Substituenten -OH sein muß; deren Verwendung als Inhibitoren der Phosphodiesterase 4 und Verfahren zu deren Herstellung.		

Patentansprüche**1. Hydroxyindole der Formel 1**

5 worin

 R^1, R^5 für $-C_{1...12}$ -Alkyl, geradkettig oder verzweigt, kettig,ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit $-OH, -SH, -NH_2, -NHC_{1...6}$ -Alkyl, $-N(C_{1...6}$ -Alkyl) $_2, -NHC_{6...14}$ Aryl, $-N(C_{6...14}$ Aryl) $_2, -N(C_{1...6}$ Alkyl)($C_{6...14}$ Aryl),10 $-NHCOR^8, -NO_2, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}$ -Alkyl, $-O-C_{6...14}$ -Aryl, $-O(CO)R^8,$ $-S-C_{1...6}$ -Alkyl, $-S-C_{6...14}$ Aryl, $-SOR^8, -SO_3H, -SO_2R^8, -OSO_2C_{1...6}$ Alkyl, $-OSO_2C_{6...14}$ Aryl, $-(CS)R^8, -COOH, -(CO)R^8,$ mono-, bi- oder tricyclischegesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14

Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach

15 ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen,

die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die $C_{6...14}$ Aryl-Gruppen und die

eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten

ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,20 $-C_{2...12}$ -Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, kettig,ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit $-OH, -SH, -NH_2, -NHC_{1...6}$ -Alkyl, $-N(C_{1...6}$ -Alkyl) $_2, -NHC_{6...14}$ Aryl, $-N(C_{6...14}$ Aryl) $_2, -N(C_{1...6}$ Alkyl)($C_{6...14}$ Aryl), $-NHCOR^8, -NO_2, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}$ -Alkyl, $-O-C_{6...14}$ -Aryl, $-O(CO)R^8,$ $-S-C_{1...6}$ -Alkyl, $-S-C_{6...14}$ Aryl, $-SOR^8, -SO_3H, -SO_2R^8, -OSO_2C_{1...6}$ Alkyl,25 $-OSO_2C_{6...14}$ Aryl, $-(CS)R^8, -COOH, -(CO)R^8,$ mono-, bi- oder tricyclische

gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14

Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach

ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen,

die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die $C_{6...14}$ Aryl-Gruppen und die

30 eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten

ihre-seits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3...14 Ringgliedern,

- 5 ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}-Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁸, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁸, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁸, -SO₃H, -SO₂R⁸, -OSO₂C_{1...6}-Alkyl, -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁸, -COOH, -(CO)R⁸, mono-, bi- oder tricyclische
- 10 gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten
- 15 ihre-seits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,

-mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind,

- 20 ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-Alkyl, -N(C_{1...6}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...6}-Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁸, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁸, -S-C_{1...6}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁸, -SO₃H, -SO₂R⁸, -OSO₂C_{1...6}-Alkyl, -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁸, -COOH, -(CO)R⁸, mono-, bi- oder tricyclische
- 25 gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten
- 30 ihre-seits ggf. ein- oder mehrfach mit R^4 substituiert sein können,

-carbo- oder heterocyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Spirocyclen mit 3...10 Ringgliedern, wobei heterocyclische Systeme 1...6 Heteroatome enthalten, die vorzugsweise N, O und S sind,

- ggf. ein- oder mehrfach substituiert mit -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...8}-Alkyl, -N(C_{1...8}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...8}-Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...8}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶, -S-C_{1...8}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₃H, -SO₂R⁶, -OSO₂C_{1...8}-Alkyl, -OSO₂C_{6...14}Aryl, -(CS)R⁶, -COOH, -(CO)R⁶, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern, mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5... 15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die vorzugsweise N, O und S sind, wobei die C_{6...14}Aryl-Gruppen und die eingeschlossenen carbocyclischen und heterocyclischen Substituenten ihrerseits ggf. ein- oder mehrfach mit R⁴ substituiert sein können,

steht, wobei R¹ und R⁵ gleich oder verschieden sein können;

- 15 R², R³ können Wasserstoff oder -OH sein, wobei mindestens einer von beiden Substituenten -OH sein muß;

R⁴ steht für

- 20 -H, -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...8}-Alkyl, -N(C_{1...8}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...8}-Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -NHCOR⁶, -NO₂, -CN, -COOH, -(CO)R⁶, -(CS)R⁶, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...8}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -O(CO)R⁶, -S-C_{1...8}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -SOR⁶, -SO₂R⁶;
- 25 R⁶ kann
- H, -NH₂, -NHC_{1...8}-Alkyl, -N(C_{1...8}-Alkyl)₂, -NHC_{6...14}Aryl, -N(C_{6...14}Aryl)₂, -N(C_{1...8}-Alkyl)(C_{6...14}Aryl), -O-C_{1...8}-Alkyl, -O-C_{6...14}-Aryl, -S-C_{1...8}-Alkyl, -S-C_{6...14}Aryl, -C_{1...12}-Alkyl, geradkettig oder verzweigt, kettig,
- 30 -C_{2...12}-Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, kettig, -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern, -mono-, bi- oder tricyclische gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte Heterocyclen mit 5... 15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die
- 35 vorzugsweise N, O und S sind, bedeuten.

258
245

A steht entweder für eine Bindung, oder für

- 5 $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-(CH=CH)_n-(CH_2)_p-$, $-(CHOZ)_m-$, $-(C=O)-$, $-(C=S)-$, $-(C=N-Z)-$, $-O-$,
 $-S-$, $-NZ-$,
 wobei $m, p = 0 \dots 3$ und $n = 0 \dots 2$ sind und

Z für

- 10 $-H_2$ oder
 $-C_{1...12}$ -Alkyl, geradkettig oder verzweigt, kettig,
 $-C_{2...12}$ -Alkenyl, ein oder mehrfach ungesättigt, geradkettig oder verzweigt, kettig,
 $-mono-$, $bi-$ oder $tricyclische$ gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte
 Carbocyclen mit 3 ... 14 Ringgliedern,
 $-mono-$, $bi-$ oder $tricyclische$ gesättigte oder ein- oder mehrfach ungesättigte
 15 Heterocyclen mit 5...15 Ringgliedern und 1...6 Heteroatomen, die
 vorzugsweise N, O und S sind,
 steht;

20 B kann entweder ^CKohlenstoff oder ^SSchwefel sein, oder $-(S=O)-$ bedeuten,

D kann ^(O)Sauerstoff, ^(S)Schwefel, CH_2 oder $N-Z$ sein,
 wobei D nur dann S oder CH_2 sein kann, wenn B Kohlenstoff bedeutet,

E kann für eine Bindung stehen, oder aber für

- 25 $-(CH_2)_m-$, $-O-$, $-S-$, $-(N-Z)-$, wobei m und Z die bereits zuvor beschriebene
 Bedeutung besitzen.

2. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach Formel 1 gemäß
 Anspruch 1, gekennzeichnet durch Neutralisation der Basen mit anorganischen oder
 30 organischen Säuren bzw. durch Neutralisation der Säuren mit anorganischen oder
 organischen Basen bzw. durch Quaternierung tertiärer Amine zu quaternären
 Ammoniumsalzen.

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

2020

Bogotá, D.C., 19 de septiembre de 2008

Doctora

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

(Apoderado)

ASUNTO

Radicación 0087375

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Oficio 10973

Folios 011

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 18 a 37) y las reivindicaciones modificadas 1 a 6 (Folios: 222 a 226). Igualmente, se estudió la respuesta dada al Examen de Fondo con anexos y demás documentos (folios: 214 a 253).

La presente solicitud reivindica prioridad alemana N° DE19962300.7 de 23 de diciembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados sustituidos del ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico con efecto antitumoral".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados del ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico; las indol-3-glioxilamidas se aplican en múltiples formas como compuestos farmacodinámicamente activos y como elementos estructurales de la síntesis en la química farmacéutica. La finalidad de la presente solicitud es poner a disposición compuestos de la serie del ácido indol-3-il-glioxílico de la fórmula general 1, que poseen un buen efecto antitumoral y que pueden utilizarse para preparar fármacos antitumorales.

Según la descripción, los compuestos también pueden utilizarse como sales de adición de ácidos, por ejemplo como sales de ácidos minerales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, sales de ácidos orgánicos como por ejemplo, ácido acético, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido embónico, ácido metansulfónico, ácido trifluoroacético, ácido succínico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido nicotínico y ácido p-toluensulfónico.

Tanto los compuestos de fórmula 1 como sus sales son biológicamente activos. Los compuestos de la fórmula 1 pueden administrarse en forma libre o como sales con

ácidos de tolerancia fisiológica. La aplicación puede realizarse en forma peroral, parenteral, endovenosa, transdérmica o inhalativa. Además, la invención se refiere a preparados farmacéuticos por ejemplo: comprimidos, las grageas, las cápsulas, las soluciones para infusión o las ampollas, los supositorios, los emplastos, los preparados en polvo de aplicación inhalatoria, las suspensiones, las cremas y los ungüentos.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente: derivados sustituidos del ácido N-bencil-indol-3-il-glioxílico con efecto antitumoral de fórmula general 1 (ver folio: 222).

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/4045.

Respecto de los artículos 28 y 30:

El artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla."

De acuerdo con lo anterior, el título de la solicitud debe modificarse, de tal manera que no involucre el uso terapéutico de los compuestos que se solicitan.

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."

De acuerdo con lo anterior, no obstante las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, puede observarse que la solicitud no es concisa por cuanto se solicita un sinnúmero de compuestos, que no están contemplados dentro del concepto inventivo enmarcado en los ejemplos, especialmente, los compuestos ensayados y que se pueden observar en los anexos adjuntos a la respuesta del solicitante dada al Examen de Fondo.

Reivindicaciones de segundo uso:

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 18 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación (es) 1 a 6 (folios: 222 a 226) que se refiere(n) a compuestos de fórmula I, que tienen actividad antitumoral, no cumplen con el artículo 21 de la Decisión, por tratarse de un segundo uso de los compuestos de fórmula I del documento WO 99/55696 que sirven para el tratamiento de: artritis, espondilitis, entre otras.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina 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."

Sólo 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: 23/12/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	WO 99/55896	Neue hydroxyindole, deren verwendung als inhibatoren der phosphodiesterase 4 und verfahren zu deren herstellung	4 de noviembre de 1999

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:

El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "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".

Se procedió a evaluar 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 de Novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica". "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.

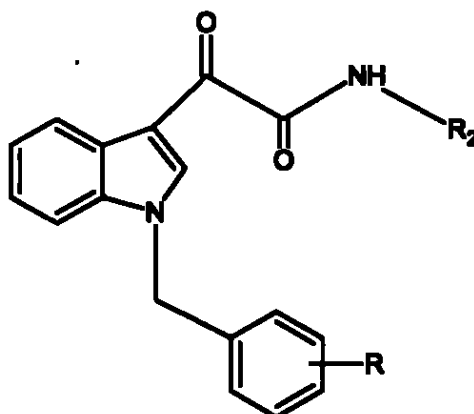
Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de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

Esta se evaluó por comparación entre lo solicitado y los documentos encontrados en el estado de la técnica y que se relacionan con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de novedad del Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

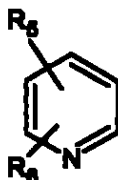
La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 0097375, se refiere a:

Compuestos de fórmula I:



Donde:

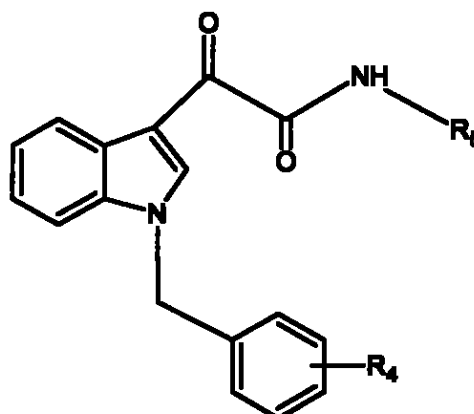
- R puede ser: nitro, amino, mono o di (C₁-C₈)-alquilamino, aroilamino como benzilo, naftilo, toluilo y ftalilo, heteroarilamino como nicotinoilo, isonicotinoilo, tenoilo y furoilo, entre otros.
- R₂ puede significar el anillo del fenilo que está sustituido una o varias veces con C₁-C₈-alquilo, C₁-C₈-alcoxi, clano, halógeno, trifluorometilo, hidroxil, benciloxi, nitro, amino, C₁-C₈-alquilamino, C₁-C₈-alcoxycarbonil-amino y el grupo carboxilo o carboxilo esterificado con C₁-C₈-alcanoles o una estructura de piridina de la fórmula 2 y su N-óxido:



Donde:

- R₅ y R₆ pueden ser iguales o diferentes y poseer el significado C₁-C₈-alquilo y el significado C₃-C₇-cicloalquilo, C₁-C₈-alcoxi, nitro, amino, hidroxil, halógeno y trifluorometilo y además, representar el radical de etoxycarbonilamino así como el grupo carboxialquiloxi, en el que el grupo alquilo puede disponer de 1-4 átomos de C.

La anterioridad: WO 99/55696 (folios: 254 a 258), se relaciona con: compuestos derivados de hidroxindol de fórmula I:



Donde:

- R_4 puede ser: H, OH, NH_2 , alquil-N (alquil C_{1-6})₂, NH-aril C_{6-14} , NO_2 , entre otros.
- R_5 puede ser: alquil C_{1-2} , carbociclo mono, o poliinsaturado teniendo de 3 a 14 miembros, o heterociclo mono o poliinsaturado teniendo de 5 a 15 miembros y de 1 a 6 heteroátomos, los cuales son: N, O y S y pueden estar sustituidos por R_4 .
- R_5 puede ser también: carbociclo mono o poliinsaturado teniendo de 3 a 14 miembros, opcionalmente mono o polisustituido por: NH_2 , NH-alquil C_{1-6} , NO_2 , CN, entre otros.

Al hacer los reemplazos respectivos en la actual solicitud, se encuentra que hay compuestos que se encuentran dentro del documento WO 99/55696, una vez también se hagan los reemplazos de sustituyentes, como puede apreciarse en las moléculas dibujadas.

Como se observa, el objeto de esta solicitud puede ser idéntico a lo comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que podría no cumplir con el requisito de Novedad.

Evaluación de 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".

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Se observa que:

- (a) debido a que compuestos derivados del ácido N-bencil-Indol-3-il-glicólico ya eran conocidos en la anterioridad WO 99/55696, para una persona de habilidades ordinarias en el arte era fácil mencionarlos ahora en esta reivindicación;
- (b) el resultado obtenido: es decir los compuestos derivados del ácido N-bencil-Indol-3-il-glicólico, no es inesperado.
- (c) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con los compuestos derivados del ácido N-bencil-Indol-3-il-glicólico propuestos, de manera que el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo.

- (d) Hay compuestos que estructuralmente son muy similares a compuesto de la presente solicitud, por lo que para una persona medianamente versada en la materia pueden ser obvios y resultan derivados del estado de la técnica.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios".

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO 99/55696	1 a 6	Novedad y 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 Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 28 SET. 2006

CONCEPTO TÉCNICO Nº: 1489	EXAMINADOR TÉCNICO Código N°: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código N°:
-------------------------------------	--	--