

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-107114- -00004-0000

Fecha: 2008-05-15 16:11:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENIEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 03-107.114

Solicitud de patente titulada: "BENZOILSULFONAMIDAS Y
SULFONILBENZAMIDINAS QUE SE USAN COMO AGENTES
ANTITUMORALES"

Solicitante: ELI LILLY

N. Ref.: P2003/0000143

RESPUESTA AL OFICIO No 2365 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 41

DE FECHA 15 DE FEBRERO DE 2008.

(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio adjuntado mediante mi memorial del 8 de septiembre de 2004. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

Reivindicación antigua	Modificación
6	Se corrigió el nombre del compuesto, indicando la posición del cloro.
8-9	Eliminadas

Valga anotar que las modificaciones efectuadas cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, los cambios realizados son una franca limitación del alcance pretendido inicialmente.

2. a- El Examinador establece que la formula de la Reivindicación 6 no especifica la posición del átomo de cloro, como sustituyente en el grupo sulfonamida.

b- Con el fin de superar la anterior objeción, el nombre del compuesto reclamado en la reivindicación en mención ha sido corregido a N-[2-metil-4-clorobenzoil]-4-clorofenilsulfonamida.

3. a- El Examinador argumenta que la composición de la Reivindicación 10 no es clara porque está caracterizada por el compuesto activo.

b- En relación a lo anterior, me permito respetuosamente llamar la atención del Examinador que cuando una composición presenta como elemento característico un compuesto activo que es nuevo e inventivo, resulta innecesario definir otros ingredientes irrelevantes en la formulación, puesto que la característica técnica ya ha sido definida, corresponde precisamente al principio activo que se ha determinado que la misma es la responsable del efecto técnico, de esta forma, no es necesario efectuar ningún otro tipo de caracterización de la composición. Por lo tanto me permito insistir en la nueva Reivindicación 8, correspondiente a la antigua Reivindicación 10.

4. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 8-9 no son patentables por incluir métodos de tratamiento.

181

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las antiguas Reivindicaciones 8-9 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador establece las patentes US4.495.365 (D1) y US 5.110.830 afectan el nivel inventivo de la presente invención. El Examinador argumenta que D1 revela N-acilsulfonamidas que presentan estructuras similares a los compuestos de la presente invención, en particular cuando R es metil o cloro, R¹ es H y R² es halofenil (Ejemplos 1 y 2 de D1), los cuales son útiles como antídotos de herbicidas. Según el Examinador, la diferencia entre los compuestos de D1 y los de la presente invención, es que el sustituyente en R^{3a} de la presente invención es metilo, mientras que la misma posición en los compuestos de D1 corresponde a halógeno.

Por su parte, D2 revela el uso de bencensulfonamidas para el tratamiento de neoplasmas en mamíferos. El Examinador anota que uno de los compuestos con mayor actividad en D2 presenta los sustituyentes R¹-R⁴=H, R³=metilo y R²=cloro. La diferencia entre los compuestos de D2 y los de la presente solicitud es la ausencia de un grupo amino adicional en los compuestos reivindicados.

Más específicamente, el Examinador argumenta que la presente solicitud no contiene resultados que demuestren que los compuestos reclamados presentan un efecto mejorado en comparación con los compuestos estructuralmente similares divulgados en el arte previo. De hecho, el Examinador anota que D2 había sugerido que compuestos con sustituyentes R¹-R⁴=H, R³=metilo, R²=cloro, presentaban mejor actividad antineoplásica. De esta forma el examinador concluye que el problema de proveer compuestos mejorados para el tratamiento de neoplasias ya había sido solucionado previamente.

b- i) En primer lugar debo anotar que aun cuando D1 revela N-(fenilsulfonyl)-halo benzamidas, allí se enseña claramente que dichos compuestos son útiles como antídotos de herbicidas. Es decir, nada en el arte previo enseñaba o siquiera sugería que N-(fenilsulfonyl)-halo benzamidas que contienen sustituciones adicionales en el fenilo, serían útiles como agentes antineoplásicos.

En resumen, las N-(fenilsulfonyl)-halo benzamidas divulgadas en D1 son bien conocidas en el campo agrícola como antídotos de insecticidas, y no como agentes antitumorales en general, o como inhibidores específicos de la angiogénesis. Además, nada en D1 enseña o sugiere los

182
JH

sustituyentes específicos empleados en la presente invención, y por lo tanto, ninguna persona medianamente versada en la materia emplearía la información contenida en dicho documento con el objetivo de desarrollar agentes antineoplásicos.

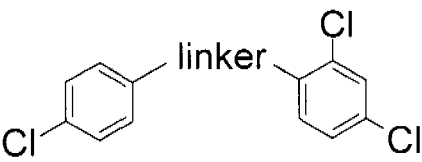
ii) En relación a D2, llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que esta referencia divulga únicamente N-(fenilcarbamoil)bencensulfonamidas, mientras que la presente invención reclama N-(fenilsulfonil)benzamidias, que constituyen tipos de moléculas estructuralmente diferentes. Asimismo, las sustituciones en el anillo de benceno en los compuestos de la presente invención no fueron sugeridas en D2.

Adicionalmente, no existe indicación alguna que compuestos que presentan un grupo benzamida (presente invención) en lugar de un grupo fenilcarbamoil (D2), serían útiles como agentes antitumorales.

Asimismo, debo mencionar que la presente solicitud provee datos abundantes que ilustran la actividad antitumoral de los compuestos de la presente invención (Ejemplo 110).

iii) Ahora bien, una persona versada en el campo de la farmoquímica sabe que ligeros cambios en la estructura producen cambios impredecibles en la actividad. Prueba de lo anterior lo constituyen los resultado se estudios de Relación Estructura Actividad (REA) efectuados en relación con los compuestos de la invención y que adjunto al presente memorial.

El Ensayo 1, que evalúa la REA de diferentes modificaciones efectuadas sobre el "linker" (puente de unión entre dos anillos), establece que cualquier modificación sobre el puente de unión entre los anillos fenilo altera inesperada y sustancialmente la actividad.



Linker	VEGF HUVEC IC ₅₀ , m
SO ₂ NHCO	0,17 *
CH ₂ NHCO	17,56
SO ₂ NHCH ₂	>20
SO ₂ CH ₂ CO	2,51
SO ₂ NHCONH	9,70 **
Linker	VEGF HUVEC IC ₅₀ , m
SO ₂ NHSO ₂	>20
CONHCO	>20
SO ₂ N(Me)CO	>20
SO ₂ CH=CH (<i>E</i>)	16,12

- * Compuestos con el puente utilizado en la presente invención
** Compuestos con el puente enseñado en D1

La anterior tabla muestra que los niveles de inhibición (IC₅₀) se ven significativamente afectados, aún con pequeñas modificaciones, lo que resulta totalmente impredecible para una persona versada en el arte. De hecho, a partir de las enseñanzas de D1, toda persona medianamente versada en la materia estaría motivada a efectuar sustituciones sobre cualquiera de los anillos, con la expectativa de generar cambios en la actividad, más no a realizar modificaciones en el puente de unión de dichos anillos. Igualmente, también se observa claramente que la diferencia entre el IC₅₀ de los compuestos revelados en D1, en comparación con compuestos que utilizan el puente de unión empleado en los compuestos de la presente invención, equivalente a una diferencia en potencia de aproximadamente dos órdenes de magnitud.

Así las cosas, es claro que la diferencia estructural entre los compuestos revelados por D1 y los reclamados en la presente invención (que no contienen un grupo carbamilo en el puente de unión), no puede ser previsible a partir del estado del arte y conlleva a la obtención inesperada de compuestos que exhiben efectos sorprendentes.

Como confirmación de lo anterior, también se presentan estudios de REA en los que se demuestra que la sustitución del tiofeno de la formula I por un anillo de benceno, no modifica significativamente el nivel de actividad.

--



País	Número de patente	Fecha concesión
Germany	60213810.8-08	8/9/2006
Monaco	1401806	8/9/2006
Switzerland	1401806	8/9/2006
Greece	1401806	8/9/2006
New Zealand	529098	12/8/2005
Russian Federation	5810	6/30/2005
Denmark	1401806	8/9/2006
Great Britain	1401806	8/9/2006
Italy	1401806	8/9/2006
Netherlands	1401806	8/9/2006
Portugal	1401806	8/9/2006

País	Número de patente	Fecha concesión
Taiwan	I266761	11/21/2006
Algeria	3561	11/12/2005
Hong Kong	HK1064360	5/25/2007
Nigeria	RP15123	6/4/2003
Singapore	100861	2/28/2006
Turkey	1401806	8/9/2006
Eurasian Patent Convention	5810	6/30/2005
Liechtenstein	1401806	8/9/2006
Ukraine	74889	2/15/2006
Austria	E335722	8/9/2006
Finland	1401806	8/9/2006
Indonesia	ID0019111	4/16/2007
Perú	4381	8/21/2006
Spain	1401806	8/9/2006
Belgium	1401806	8/9/2006
Cyprus	1401806	8/9/2006
France	1401806	8/9/2006
Ireland	1401806	8/9/2006
Mexico	239729	8/25/2006
Sweden	1401806	8/9/2006
Vietnam	6263	3/27/2007
European Patent Convention	1401806	8/9/2006
Luxembourg	1401806	8/9/2006
South Africa	2003/8644	4/26/2005
United States	7183320	2/27/2007

186
8

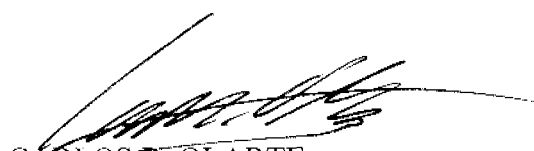
Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que

el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.²

¹ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente se tengan por cumplidos todos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte de la SIC, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295
Anexos:

187x
A

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

² Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 34,704
FECHA : ABRIL 30 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106978	29/04/2008	5,510,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES
			103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

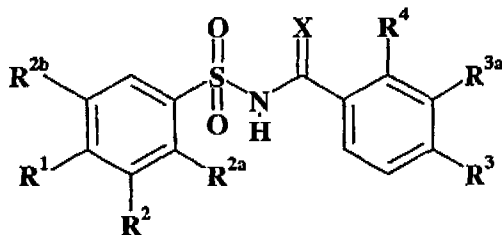
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1851

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto de Fórmula I:

5



I

10

en la que:

X es O o NH;

R¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, CF₃, OCF₃, SCF₃, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, nitro, azido, O(SO₂)CH₃, N(CH₃)₂, hidroxi,
15 fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, tienilo, furilo, quinolinilo o triazolilo;

R² es hidrógeno, halo, ciano, CF₃, alquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, alcoxi C₁-C₄, fenilo o quinolinilo;

R^{2a} es hidrógeno o alcoxi C₁-C₄;

R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, con tal que al menos uno de R^{2a} y R^{2b}
20 sea hidrógeno;

R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, CF₃ o nitro;

R^{3a} es hidrógeno, halo o alquilo C₁-C₆, con tal que cuando R^{3a} sea alquilo C₁-C₆, R³ es hidrógeno y R⁴ es halo; y

R⁴ es halo, alquilo C₁-C₆, o CF₃ con tal que sólo uno de R³ y R⁴ puede
25 ser alquilo C₁-C₆, y con tal que cuando R⁴ es halo o alquilo C₁-C₆, sólo uno de

190
XZ

R^3 y R^{3a} es hidrógeno; o una sal de adición de base aceptable farmacéuticamente de los mismos, con tal que:

- 5 a) cuando R^3 y R^4 son ambos cloro y R^2 es hidrógeno, R^1 es bromo, yodo, alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , CF_3 , OCF_3 , nitro, azido, $O(SO_2)CH_3$, $N(CH_3)_2$, hidroxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, tienilo, furilo o triazolilo;
- 10 b) cuando R^3 y R^4 son ambos cloro y R^1 es hidrógeno, R^2 es bromo, flúor, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , fenilo o quinolinilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 , R^{2a} y R^{2b} son hidrógeno y R^1 se selecciona del grupo constituido por halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquil C_1-C_4 tio, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , (alcoxi C_1-C_4)carbonilo, nitro, 15 azido, $O(SO_2)CH_3$, $N(CH_3)_2$, hidroxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, tienilo, furilo, quinolinilo y triazolilo.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el compuesto es una sal de adición de base aceptable farmacéuticamente.

20

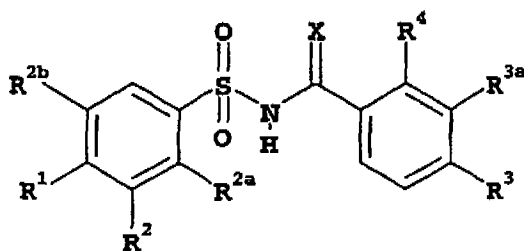
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que la sal de adición de base aceptable farmacéuticamente es una sal de sodio.

5. El compuesto de la reivindicación 1 que es *N*-[2-cloro-4-bromobenzoil]-4- 25 clorofenilsulfonamida o una sal de adición de base del mismo.

AB 191

6. El compuesto de la reivindicación 1 que es *N*-[2-metil-4-clorobenzoil]-4-clorofenilsulfonamida o una sal de adición de base del mismo.
- 5 7. El compuesto de las reivindicaciones 5 ó 6 en el que la sal de adición de base es una sal sódica.
8. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula

10 II:



15

II

en la que

X es O o NH;

- 20 R¹ es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, CF₃, OCF₃, SCF₃, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, nitro, azido, O(SO₂)CH₃, N(CH₃)₂, hidroxil, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, tienilo, furilo, quinolinilo o triazolilo;L

R² es hidrógeno, halo, ciano, CF₃, alquilo C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, alcoxi C₁-C₄, fenilo o quinolinilo;

R^{2a} es hidrógeno o alcoxi C₁-C₄,

- 25 R^{2b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, con tal que al menos uno de R^{2a} y R^{2b}

192

sea hidrógeno;

R^3 es hidrógeno, halo, alquilo C_1-C_6 , CF_3 o nitro;

R^{3a} es hidrógeno, halo o alquilo C_1-C_6 , con tal que cuando R^{3a} sea alquilo C_1-C_6 , R^3 sea hidrógeno y R^4 sea halo, y

- 5 R^4 es halo, alquilo C_1-C_6 , o CF_3 , con tal que solo uno de R^3 y R^4 puede ser alquilo C_1-C_6 , y con tal que cuando R^4 sea halo o alquilo C_1-C_6 , sólo uno de R^3 y R^{3a} es hidrógeno; o una sal de adición de base aceptable farmacéuticamente del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente.

10

United States Patent [19]

Pallos

[11] Patent Number: 4,495,365

[45] Date of Patent: Jan. 22, 1985

[54] N-ACYLSULFONAMIDE HERBICIDAL ANTIDOTES

[75] Inventor: Ferenc M. Pallos, Walnut Creek, Calif.

[73] Assignee: Stauffer Chemical Co., Westport, Conn.

[21] Appl. No.: 372,881

[22] Filed: Apr. 29, 1982

Related U.S. Application Data

[62] Division of Ser. No. 208,912, Nov. 21, 1980, Pat. No. 4,347,380, which is a division of Ser. No. 31,906, Apr. 20, 1979, Pat. No. 4,266,078.

[51] Int. Cl.³ C07C 143/78

[52] U.S. Cl. 564/91; 71/88; 71/100; 71/103; 71/118

[58] Field of Search 564/91, 92; 544/301

References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

1,698,894	1/1929	Schirmacher et al.	564/91 X
2,411,811	11/1946	Sargent	564/33 X
2,913,327	11/1959	Tilles et al.	71/2.7
3,041,374	6/1962	Gregory	260/556
3,185,720	5/1965	Tilles et al.	260/455
3,442,945	5/1969	Olin	260/562
3,694,504	9/1972	Danilewicz et al.	260/556
4,021,229	5/1977	Arneklev et al.	71/100
4,157,257	6/1979	Takematsu et al.	71/103
4,347,380	8/1982	Pallos	564/91

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

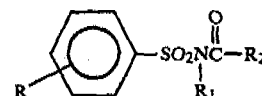
539403	11/1931	Fed. Rep. of Germany .
620778	3/1949	United Kingdom .
692651	6/1953	United Kingdom .

502877 5/1976 U.S.S.R. .
652551 9/1977 U.S.S.R. .

Primary Examiner—Robert V. Hines
Attorney, Agent, or Firm—Harry A. Pacini

[57] ABSTRACT

Described herein are herbicidal compositions comprised of a thiocarbamate or haloacetanilide herbicide and an antidotally effective amount of an N-acylsulfonamide compound corresponding to the formula



in which

R is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, chloro, acetamido, and 1-4 carbon alkoxyamido;

R₁ is selected from the group consisting of hydrogen, allyl, and metal ion;

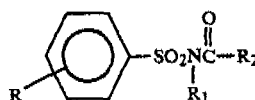
R₂ is selected from the group consisting of 1-10 carbon alkyl, 1-4 carbon haloalkyl, 2-4 carbon alkenyl, 2-4 carbon haloalkenyl, acetonyl, 1-6 carbon alkoxy, 1-4 carbon alkoxy carbonyl, 1-4 carbon alkylthioalkyl, alkoxyalkyl, O,O-dialkylphosphorodithioalkyl, phenyl, halophenyl, halo-phenylthioalkyl, cyclohexanedione, and dimethyl barbituric acid; or

R₁ and R₂ together with the carbonyl group to which R₂ is attached are selected from the group consisting of succinimide, substituted succinimide, phthalimide, and substituted phthalimide.

6 Claims, No Drawings

TABLE I-continued

N-Acylsulfonamide Herbicidal Antidotes



Compd. No.	R	R ₁	R ₂	Chemical Name	Physical Constant
29	Cl	H		N-2-chlorobenzoyl-4'-chlorobenzenesulfonamide	m.p. 98-100° C.
30	Cl	H		N-4'-chlorobenzoyl-4-chlorobenzenesulfonamide	m.p. 100-104° C.
31	H	H		N-(2-fluorobenzoyl)benzenesulfonamide	m.p. 100-104° C.
32	Cl	H		N,N'-bis(4-chlorobenzenesulfonyl)oxamide	m.p. 259-262° C.
33	H	H		N,N'-bis(benzenesulfonyl)succinamide	m.p. 242-243° C.
34	-CH ₃	Na		N-2-methoxypropionyl-o-toluene sulfonamide	m.p. 109-114° C.
35	-CH ₃	Na		N-2-ethoxypropionyl-o-toluene sulfonamide	m.p. 105-110° C.
36	Cl	Na	-CH ₂ OC ₂ H ₅	N-ethoxyacetyl-p-chlorobenzene sulfonamide	m.p. 210-218° C.
37	Cl	Na	-CH ₂ OC ₃ H ₇ -n	N-n-propoxyacetyl-p-chlorobenzenesulfonamide	m.p. 186-196° C.
38	Cl	Na	-CH ₂ OC ₃ H ₇ -i	N-isopropoxyacetyl-p-chlorobenzenesulfonamide	m.p. 222-231° C.
39	Cl	Na	-CH ₂ OC ₄ H ₉ -n	N-n-butoxyacetyl-p-chlorobenzenesulfonamide	semi-solid
40	Cl	Na	-CH ₂ OC ₄ H ₉ -i	N-iso-butoxyacetyl-p-chlorobenzenesulfonamide	m.p. 300° C.
41	Cl	Na	-CH ₂ OC ₄ H ₉ -sec	N-sec-butoxyacetyl-p-chlorobenzenesulfonamide	m.p. 179-186° C.
42	Cl	H		2-(4'-chlorobenzenesulfonylamidocarbonyl)-1,3-cyclohexanedione	m.p. 153-160° C.
43	Cl	H		1,3-dimethyl-4-(4'-chlorobenzenesulfonylamidocarbonyl)barbituric acid	m.p. 172-175° C.



US006191170B1

D2 195

(12) **United States Patent**
Medina(10) **Patent No.: US 6,191,170 B1**
(45) **Date of Patent: Feb. 20, 2001**(54) **BENZENESULFONAMIDES AND
BENZAMIDES AS THERAPEUTIC AGENTS**(75) **Inventor: Julio C. Medina, San Carlos, CA (US)**(73) **Assignee: Tularik Inc., So. San Francisco, CA (US)**(*) **Notice:** Under 35 U.S.C. 154(b), the term of this patent shall be extended for 0 days.(21) **Appl. No.: 09/226,703**(22) **Filed: Jan. 7, 1999****Related U.S. Application Data**

(60) Provisional application No. 60/071,137, filed on Jan. 13, 1998.

(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/18; C07C 311/21; C07C 311/29; C07C 311/44**(52) **U.S. Cl.** **514/604; 514/603; 514/608; 564/85; 564/86; 564/89; 564/92**(58) **Field of Search** **564/89, 85, 86, 564/92; 514/604, 603, 608**(56) **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**5,049,695 9/1991 Abraham et al. 560/27
5,122,539 6/1992 Abraham et al. 514/5635,290,803 3/1994 Abraham et al. 514/421
5,432,191 7/1995 Abraham et al. 514/421
5,591,892 1/1997 Abraham et al. 562/455
5,756,524 5/1998 Riordan et al. 514/346
5,856,484 1/1999 Breu et al. 544/319**OTHER PUBLICATIONS**

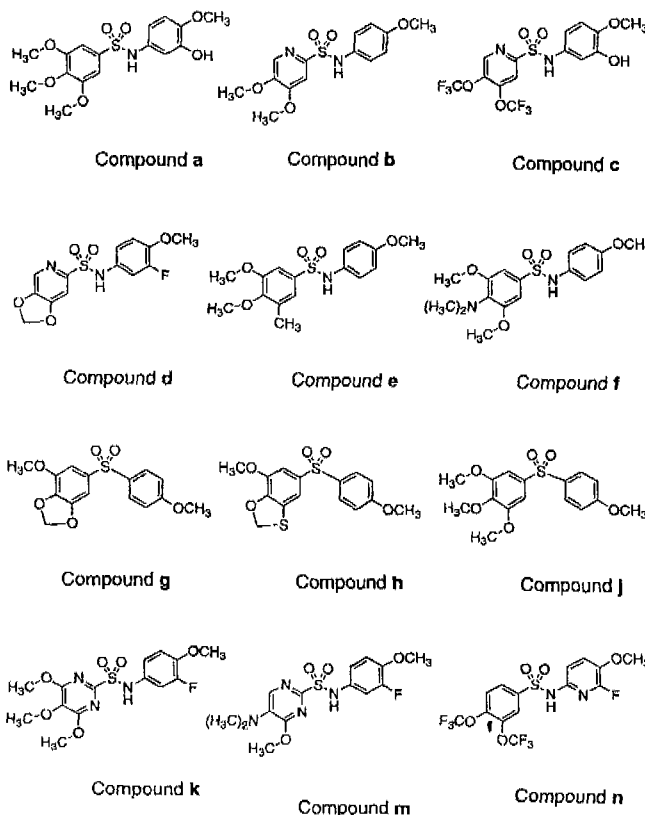
Chem. Abst. 68:29384, 1968.*

Stephan Rover, et al.; "Synthesis and Biochemical Evaluation of N-(4-Phenylthiazol-2-yl)benzenesulfonamides as High-Affinity Inhibitors of Kynurenine 3-Hydroxylase", *J. Med. Chem.*, 1997 vol. 40, No. 26, pp. 4378-4385, especially Scheme 2 on p. 4379.

* cited by examiner

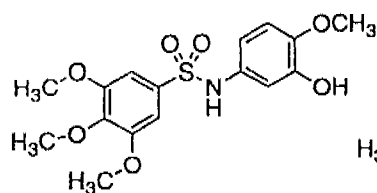
Primary Examiner—Peter O'Sullivan(74) **Attorney, Agent, or Firm—Townsend and Townsend and Crew LLP**(57) **ABSTRACT**

The invention provides compounds, compositions and methods relating to novel aromatic derivatives and their use as pharmacologically active agents. The compositions find particular use as pharmacological agents in the treatment of disease states, particularly cancer, psoriasis, vascular restenosis, infections, atherosclerosis and hypercholesterolemia, or as lead compounds for the development of such agents.

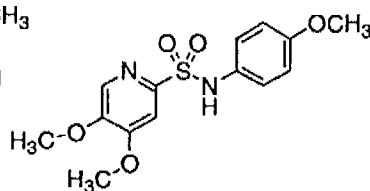
42 Claims, 1 Drawing Sheet

196
196

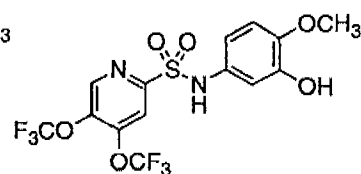
FIGURE 1



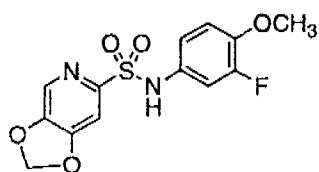
Compound a



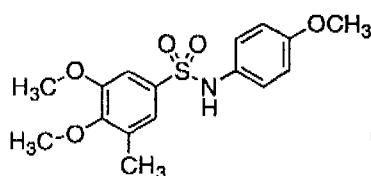
Compound b



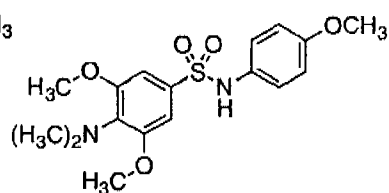
Compound c



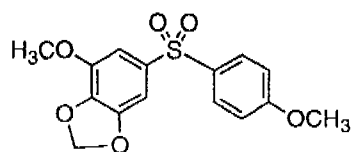
Compound d



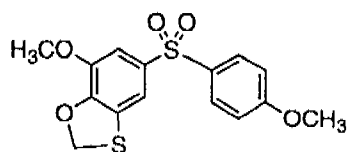
Compound e



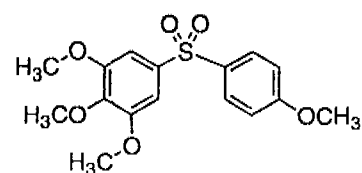
Compound f



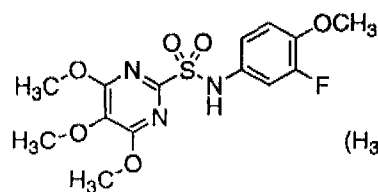
Compound g



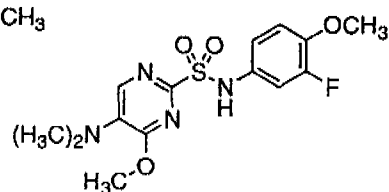
Compound h



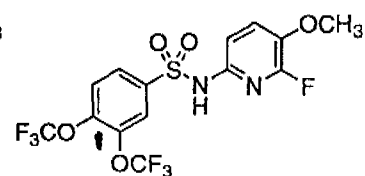
Compound j



Compound k



Compound m



Compound n

BENZENESULFONAMIDES AND BENZAMIDES AS THERAPEUTIC AGENTS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION

This application is a continuing application of Provisional USSN 60/071,137, filed Jan. 13, 1998, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

STATEMENT REGARDING FEDERALLY SPONSORED RESEARCH

The invention described herein was not made with the aid of any federally sponsored grants.

FIELD OF THE INVENTION

The field of the invention is benzenesulfonamides or benzamides and their use as pharmacologically active agents capable of regulating low-density lipoprotein (LDL) receptor expression and of inhibiting abnormal cell proliferation.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Atherosclerosis is a leading cause of death in the United States. The disease results from excess cholesterol accumulation in the arterial walls, which forms plaques that inhibit blood flow and promote clot formation, ultimately causing heart attacks, stroke and claudication. A principal source of these cholesterol deposits is the low-density lipoprotein (LDL) particles that are present in the blood. There is a direct correlation between LDL concentration and plaque formation in the arteries. LDL concentration is itself largely regulated by the supply of active LDL cell surface receptors, which bind LDL particles and translocate them from the blood into the cell's interior. Accordingly, the upregulation of LDL receptor expression provides an important therapeutic target.

Lipoprotein disorders have been previously called the hyperlipoproteinemias and defined as the elevation of a lipoprotein level above normal. The hyperlipoproteinemias result in elevations of cholesterol, triglycerides or both, and are clinically important because of their contribution to atherosclerotic diseases and pancreatitis.

Lipoproteins are spherical macromolecular complexes of lipid and protein. The lipid constituents of lipoproteins are esterified and unesterified (free) cholesterol, triglycerides, and phospholipids. Lipoproteins transport cholesterol and triglycerides from sites of absorption and synthesis to sites of utilization. Cholesteryl esters and triglycerides are nonpolar and constitute the hydrophobic core of lipoproteins in varying proportions. The lipoprotein surface coat contains the polar constituents—free cholesterol, phospholipids, and apolipoproteins—that permit these particles to be miscible in plasma.

Cholesterol is used for the synthesis of bile acids in the liver, the manufacture and repair of cell membranes, and the synthesis of steroid hormones. There are both exogenous and endogenous sources of cholesterol. The average American consumes about 450 mg of cholesterol each day and produces an additional 500 to 1,000 mg in the liver and other tissues. Another source is the 500 to 1,000 mg of biliary cholesterol that is secreted into the intestine daily; about 50 percent is reabsorbed (enterohepatic circulation). The rate-limiting enzyme in endogenous cholesterol synthesis is 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase. Triglycerides, which are nonpolar lipids consisting of a glycerol backbone and three fatty acids of varying

length and degrees of saturation, are used for storage in adipose tissue and for energy.

Lipoproteins are classified into groups based upon size, density, electrophoretic mobility, and lipid and protein composition. Very low density lipoproteins (VLDL) are large, triglyceride-rich lipoproteins that are synthesized and secreted by hepatocytes. VLDL interacts with lipoprotein lipase in capillary endothelium, and the core triglycerides are hydrolyzed to provide fatty acids to adipose and muscle tissue. About half of the catabolized VLDL particles are taken up by hepatic LDL receptors and the other half remains in plasma, becoming intermediate-density lipoprotein (IDL). IDL is enriched in cholesteryl esters relative to triglycerides and is gradually converted by hepatic triglyceride lipase to the smaller, denser, cholesterol ester-rich LDL. As IDL is converted to LDL, apolipoprotein E becomes detached, and only one apolipoprotein remains, apo B-100.

LDL normally carries about 75 percent of the circulating cholesterol. Cellular LDL uptake is mediated by a glycoprotein receptor molecule that binds to apo B-100. Approximately 70 percent of LDL is cleared by receptor uptake, and the remainder is removed by a scavenger cell pathway using nonreceptor mechanisms. The LDL receptors span the thickness of the cell's plasma membrane and are clustered in specialized regions where the cell membrane is indented to form craters called coated pits. These pits invaginate to form coated vesicles, where LDL is separated from the receptor and delivered to a lysosome so that digestive enzymes can expose the cholesteryl ester and cleave the ester bond to form free cholesterol. The receptor is recycled to the cell surface.

As free cholesterol liberated from LDL accumulates within cells, there are three important metabolic consequences. First, there is a decrease in the synthesis of HMG-CoA reductase, the enzyme that controls the rate of de novo cholesterol biosynthesis by the cell. Second, there is activation of the enzyme acyl cholesterol acyltransferase (ACAT), which esterifies free cholesterol into cholesterol ester, the cell's storage form of cholesterol. Third, accumulation of cholesterol suppresses the cell's synthesis of new LDL receptors. This feedback mechanism reduces the cell's uptake of LDL from the circulation.

Lipoproteins play a central role in atherosclerosis. This association with the most common cause of death in the developed world defines the principal clinical importance of the hyperlipoproteinemias. Individuals with an elevated cholesterol level are at higher risk for atherosclerosis. Multiple lines of evidence, including epidemiological, autopsy, animal studies and clinical trials, have established that LDL is atherosclerogenic and that the higher the LDL level, the greater the risk of atherosclerosis and its clinical manifestations. A certain degree of LDL elevation appears to be a necessary factor in the development of atherosclerosis, although the process is modified by many other factors (e.g., blood pressure, tobacco use, blood glucose level, antioxidant level, and clotting factors). Acute pancreatitis is another major clinical manifestation of dyslipoproteinemia. It is associated with chylomicronemia and elevated VLDL levels. Most patients with acute pancreatitis have triglyceride levels above 2,000 mg/dL, but a 1983 NIH consensus development conference recommended that prophylactic treatment of hypertriglyceridemia should begin when fasting levels exceed 500 mg/dL. The mechanism by which chylomicronemia and elevated VLDL levels cause pancreatitis is unclear. Pancreatic lipase may act on triglycerides in pancreatic capillaries, resulting in the formation of toxic fatty acids that cause inflammation.

197

3

Abundant evidence indicates that treatment of hyperlipoproteinemia will diminish or prevent atherosclerotic complications. In addition to a diet that maintains a normal body weight and minimizes concentrations of lipids in plasma, therapeutic agents that lower plasma concentrations of lipoproteins, either by diminishing the production of lipoproteins or by enhancing the efficiency of their removal from plasma, are clinically important.

The most promising class of drugs currently available for the treatment of hyperlipoproteinemia or hypercholesterolemia acts by inhibiting HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme in endogenous cholesterol synthesis. Drugs of this class competitively inhibit the activity of the enzyme. Eventually, this inhibition leads to a decrease in the endogenous synthesis of cholesterol and by normal homeostatic mechanisms, plasma cholesterol is taken up by LDL receptors to restore the intracellular cholesterol balance.

Through both the release of precursors of LDL and receptor-mediated LDL uptake from the serum, liver cells play a critical role in maintaining serum cholesterol homeostasis. In both man and animal models, an inverse correlation appears to exist between liver LDL receptor expression levels and LDL-associated serum cholesterol levels. In general, higher hepatocyte LDL receptor numbers result in lower LDL-associated serum cholesterol levels. Cholesterol released into hepatocytes can be stored as cholesteryl esters, converted into bile acids and released into the bile duct, or it can enter into an oxysterol pool. It is this oxysterol pool that is believed to be involved in end product repression of both the genes of the LDL receptor and enzymes involved in the cholesterol synthetic pathway.

Transcription of the LDL receptor gene is known to be repressed when cells have an excess supply of cholesterol, probably in the form of oxysterol. A DNA sequence in the LDL receptor promoter region, known as the sterol response element (SRE), appears to confer this sterol end product repression. This element has been extensively investigated (Brown, Goldstein and Russell, U.S. Pat. Nos. 4,745,060 and 4,935,363). The SRE can be inserted into genes that normally do not respond to cholesterol, conferring sterol end product repression of the chimeric gene. The exact mechanism of the repression is not understood. Brown and Goldstein have disclosed methods for employing the SRE in a screen for drugs capable of stimulating cells to synthesize LDL receptors (U.S. Pat. No. 4,935,363). It would be most desirable if the synthesis of LDL receptors could be upregulated at the level of gene expression. The upregulation of LDL receptor synthesis at this level offers the promise of resetting the level of serum cholesterol at a lower, and clinically more desirable, level. Presently, however, there are no cholesterol lowering drugs that are known to operate at the level of gene expression. The present invention describes methods and compounds that act to inhibit directly or indirectly the repression of the LDL receptor gene, resulting in induction of the LDL receptor on the surface of liver cells, facilitating LDL uptake, bile acid synthesis and secretion to remove cholesterol metabolites and hence the lowering of LDL-associated serum cholesterol levels.

A number of human diseases stem from processes of uncontrolled or abnormal cellular proliferation. Most prevalent among these is cancer, a generic name for a wide range of cellular malignancies characterized by unregulated growth, lack of differentiation, and the ability to invade local tissues and metastasize. These neoplastic malignancies affect, with various degrees of prevalence, every tissue and organ in the body. A multitude of therapeutic agents have been developed over the past few decades for the treatment

4

of various types of cancer. The most commonly used types of anticancer agents include: DNA-alkylating agents (e.g., cyclophosphamide, ifosfamide), antimetabolites (e.g., methotrexate, a folate antagonist, and 5-fluorouracil, a pyrimidine antagonist), microtubule disruptors (e.g., vincristine, vinblastine, paclitaxel), DNA intercalators (e.g., doxorubicin, daunomycin, cisplatin), and hormone therapy (e.g., tamoxifen, flutamide). The ideal antineoplastic drug would kill cancer cells selectively, with a wide therapeutic index relative to its toxicity towards non-malignant cells. It would also retain its efficacy against malignant cells even after prolonged exposure to the drug. Unfortunately, none of the current chemotherapies possess an ideal profile. Most possess very narrow therapeutic indexes, and in practically every instance cancerous cells exposed to slightly sublethal concentrations of a chemotherapeutic agent will develop resistance to such an agent, and quite often cross-resistance to several other antineoplastic agents.

Psoriasis, a common chronic skin disease characterized by the presence of dry scales and plaques, is generally thought to be the result of abnormal cell proliferation. The disease results from hyperproliferation of the epidermis and incomplete differentiation of keratinocytes. Psoriasis often involves the scalp, elbows, knees, back, buttocks, nails, eyebrows, and genital regions, and may range in severity from mild to extremely debilitating, resulting in psoriatic arthritis, pustular psoriasis, and exfoliative psoriatic dermatitis. No therapeutic cure exists for psoriasis. Milder cases are often treated with topical corticosteroids, but more severe cases may be treated with antiproliferative agents, such as the antimetabolite methotrexate, the DNA synthesis inhibitor hydroxyurea, and the microtubule disrupter colchicine.

Other diseases associated with an abnormally high level of cellular proliferation include restenosis, where vascular smooth muscle cells are involved, inflammatory disease states, where endothelial cells, inflammatory cells and glomerular cells are involved, myocardial infarction, where heart muscle cells are involved, glomerular nephritis, where kidney cells are involved, transplant rejection, where endothelial cells are involved, infectious diseases such as HIV infection and malaria, where certain immune cells and/or other infected cells are involved, and the like. Infectious and parasitic agents per se (e.g. bacteria, trypanosomes, fungi, etc) are also subject to selective proliferative control using the subject compositions and compounds.

What is needed in the art are new methods and compounds which act to inhibit directly or indirectly the repression of the LDL receptor gene. The compounds should also result in the induction of the LDL receptor on the surface of liver cells, facilitating LDL uptake, bile acid synthesis and secretion to remove cholesterol metabolites and thereby lower LDL-associated serum cholesterol levels.

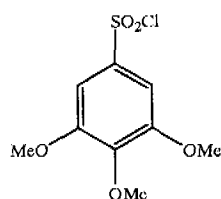
SUMMARY OF THE INVENTION

The invention provides novel benzenesulfonamide, benzamide, diarylsulfone and benzophenone compounds and compositions, and methods for their use as diagnostic and pharmacologically active agents.

Compounds of the present invention which are useful in the compositions and methods described herein have the formula:

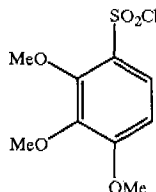
198

19



3,4,5-Trimethoxybenzenesulfonyl Chloride.

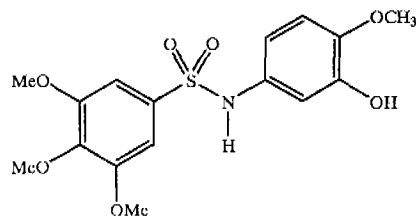
3,4,5-Trimethoxybenzenesulfonyl chloride was synthesized from 3,4,5-trimethoxyaniline according to the procedure described in G. Pifferi and R. Monguzzi, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1973, 62, 1393. In this procedure the aniline was dissolved in concentrated hydrochloric acid and to the resulting mixture was added a solution of aqueous sodium nitrite at 0° C., the resulting mixture containing the desired diazonium salt was added at 5° C. to a saturated solution of sulfur dioxide in glacial acetic acid containing substoichiometric amount of cuprous chloride. The mixture was stirred at ambient temperature for 3h, poured into cold water, and the product extracted with dichloromethane. The solvent was evaporated and the solid residue was recrystallized from hexanes.



2,3,4-Trimethoxybenzenesulfonyl Chloride.

2,3,4-Trimethoxybenzenesulfonyl chloride is synthesized by reaction of pyrogallol trimethyl ether with chlorosulfonic acid in chloroform at 0° C. according to the procedure described in G. Pifferi and R. Monguzzi, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1973, 62, 1393.

EXAMPLE 1



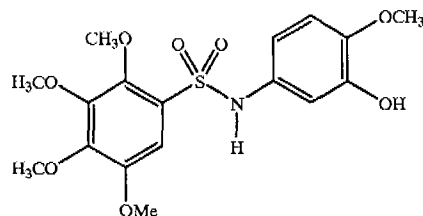
1-[(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)aminosulfonyl]-3,4,5-trimethoxybenzene

To a solution of 3,4,5-trimethoxybenzenesulfonyl chloride (500 mg, 1.88 mmol) in methanol (10 mL) was added 3-hydroxy-4-methoxyaniline (523 mg, 3.76 mmol) at ambient temperature. After stirring for 1 h, the reaction mixture was concentrated and the crude residue was purified by chromatography over silica to afford 430 mg (62%) of product as fine white needles, m.p. 145–146° C. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 9.74 (1H, s), 9.15 (1H, s), 6.98 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.63 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.50 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 3.76 (6H, s), 3.70 (3H, s), 3.68 (3H, s). Anal. Calcd. for

20

C₁₆H₁₉N₁O₇S: C, 52.03; H, 5.18; N, 3.79; S, 8.68. Found: C, 51.87; H, 5.28; N, 3.76; S, 8.77.

EXAMPLE 2



1-[(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)aminosulfonyl]-2,3,4-trimethoxybenzene.

To a solution of 2,3,4-trimethoxybenzenesulfonyl chloride (500 mg, 1.88 mmol) in methanol (mL) is added 3-hydroxy-4-methoxyaniline (523 mg, 3.76 mmol) at ambient temperature. The reaction is stirred for 1 h, the solvent is then evaporated and the crude product is purified by flash chromatography over silica.

EXAMPLE 3

Assessment of Biological Activity.

Compounds can be evaluated for their ability to inhibit *in vitro* the growth of HeLa cells, an immortal cell line derived from a human cervical carcinoma commonly used to evaluate the cytotoxicity of potential therapeutic agents. The following data reflect the cytotoxicity of selected examples of the present invention. The values given represent the concentration of test compound required to inhibit by 50% the uptake of Alamar Blue (Biosource International, Camarillo, Calif.) by HeLa cell cultures, which correlates directly with the overall levels of cellular metabolism in the culture, and is generally accepted as an appropriate marker of cell growth. The test was conducted according to the method of Ahmed et al. (*J. Immunol. Methods* 1994, 170, 211). The following selected example displays potent cytotoxic activity in this assay, with IC₅₀ values ranging from 0.05 μM to 5.0 μM. Compounds were similarly evaluated for cell growth inhibition using MCF-7 cells and MCF-7/ADR cells.

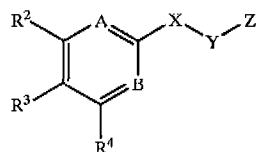
Compound	IC ₅₀ (μM)		
	HeLa	MCF-7	MCF-7/ADR
Example 1	0.15	0.15	0.5

All publications and patent applications cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication or patent application were specifically and individually indicated to be incorporated by reference. Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example for purposes of clarity of understanding, it will be readily apparent to those of ordinary skill in the art in light of the teachings of this invention that certain changes and modifications may be made thereto without departing from the spirit or scope of the appended claims.

21

What is claimed is:

1. A compound having the formula:



wherein,

A is C—R¹;B is C—R⁵;

wherein R¹ and R⁵ are members independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, (C₁–C₈)alkyl, (C₁–C₈)heteroalkyl, —OR⁶, —NR⁶R⁷, —S(O)_mR⁶, —CN, —NO₂, —S(O)_nNR⁶R⁷, and —N₃;

wherein R⁶ and R⁷ are independently selected from hydrogen, (C₁–C₈)alkyl, and (C₁–C₈)heteroalkyl; m is an integer of from 0 to 3; and n is an integer of from 1 to 2;

R² and R³ are members independently selected from the group consisting of —OR⁸, —SR⁸ and —NR⁸R⁹, wherein R⁸ and R⁹ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁–C₆)alkyl and (C₁–C₆)heteroalkyl;

R⁴ is a member selected from the group consisting of (C₁–C₈)alkyl, (C₁–C₈)heteroalkyl, —OR¹⁰, —SR¹⁰ and —NR¹⁰R¹¹, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁–C₆)alkyl and (C₁–C₆)heteroalkyl;

X is —S(O)_p—, wherein p is 1 or 2;

Y is —N(R¹²)—, wherein R¹² is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁–C₆)alkyl, (C₁–C₆)heteroalkyl and arylalkyl; and

Z is aryl.

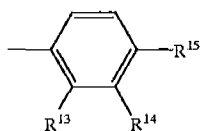
2. A compound of claim 1, wherein A is C—R¹, B is C—R⁵, X is —S(O)₂—, Y is —N(R¹²)—, Z is a substituted or unsubstituted phenyl group, and R¹ and R⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen and (C₁–C₃)alkyl.

3. A compound of claim 1, wherein A is C—R¹, B is C—R⁵, X is —S(O)₂—, Y is —NH—, and Z is a substituted phenyl group.

4. A compound of claim 1, wherein A is C—H, B is C—H, R² is —OR⁸, R³ is —OR⁸, X is —S(O)₂—, Y is —NH—, and Z is a substituted phenyl group.

5. A compound of claim 1, wherein A is C—H, B is C—H, R² is —OR⁸, R³ is —OR⁸, R⁴ is —OR¹⁰, X is —S(O)₂—, Y is —NH—, and Z is a substituted phenyl group.

6. A compound of claim 1, wherein A is C—H, B is C—H, R² is —OR⁸, R³ is —OR⁸, R⁴ is —OR¹⁰, X is —S(O)₂—, Y is —N(R¹²)—, and Z is a substituted phenyl group represented by:

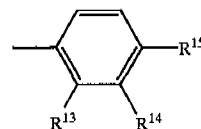


wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, (C₁–C₆)alkyl, (C₁–C₆)heteroalkyl, —OR¹⁶, —NR¹⁶R¹⁷, —CN, —NO₂, wherein R¹⁶ and R¹⁷ are

22

independently selected from hydrogen, (C₁–C₆)alkyl and (C₁–C₆)heteroalkyl, or when attached to the same nitrogen atom are combined to form a 5-, 6- or 7-membered ring.

7. A compound of claim 1, wherein A is C—H, B is C—H, R² is —OR⁸, R³ is —OR⁸, R⁴ is —OR¹⁰, X is —S(O)₂—, Y is —NH—, and Z is a substituted phenyl group represented by:



wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ are each independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, (C₁–C₆)alkyl, (C₁–C₆)heteroalkyl, —OR¹⁶, —NR¹⁶R¹⁷, —CN, —NO₂, wherein R¹⁶ and R¹⁷ are independently selected from hydrogen, (C₁–C₆)alkyl and (C₁–C₆)heteroalkyl, or when attached to the same nitrogen atom are combined to form a 5-, 6- or 7-membered ring.

8. A compound of claim 6, wherein R¹³ is hydrogen and R¹⁴ and R¹⁵ are other than hydrogen.

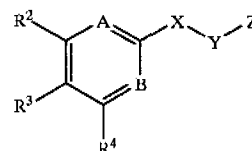
9. A compound of claim 7, wherein R¹³ is hydrogen and R¹⁴ and R¹⁵ are other than hydrogen.

10. A compound of claim 1, wherein A is C—H, B is C—H, R² and R³ are independently selected from the group consisting of methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy, R⁴ is a member selected from the group consisting of methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy, X is —S(O)₂—, Y is —NH—, and Z is phenyl substituted by one or more fluoro, methoxy, or hydroxy groups.

11. A compound of claim 1, wherein A is C—H, B is C—H, R² and R³ are independently selected from the group consisting of methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy, R⁴ is a member selected from the group consisting of methoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy, X is —S(O)₂—, Y is —NH—, and Z is selected from the group consisting of 4-dimethylaminophenyl, 4-aminophenyl, 4-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl and 3-hydroxy-4-methoxyphenyl.

12. A compound of claim 1, wherein A is C—H, B is C—H, R², R³ and R⁴ are each methoxy, X is —S(O)₂—, Y is —NH—, and Z is selected from the group consisting of 4-dimethylaminophenyl, 4-aminophenyl, 4-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl and 3-hydroxy-4-methoxyphenyl.

13. A composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient and a compound having the formula:



wherein,

A is C—R¹;B is C—R⁵;

wherein R¹ and R⁵ are members independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen,



US005110830A

United States Patent [19][11] **Patent Number:** 5,110,830

Harper et al.

[45] **Date of Patent:** May 5, 1992[54] **BENZENESULFONAMIDES TREATMENT
OF TUMORS SUSCEPTIBLE TO**[75] **Inventors:** Richard W. Harper, Indianapolis;
Gerald A. Poore, Martinsville; Brent
J. Rieder, Greenfield, all of Ind.[73] **Assignee:** Eli Lilly and Company, Indianapolis,
Ind.[21] **Appl. No.:** 581,840[22] **Filed:** Sep. 13, 1990**Related U.S. Application Data**

[60] Continuation of Ser. No. 336,404, Apr. 11, 1989, abandoned, which is a division of Ser. No. 729,581, May 2, 1985, Pat. No. 4,845,128, which is a continuation-in-part of Ser. No. 625,280, Jun. 27, 1984, abandoned.

[51] **Int. Cl.⁵** A01N 47/34; A01N 41/06;
A01N 41/12[52] **U.S. Cl.** 514/592; 514/602;
514/608[58] **Field of Search** 514/592, 602, 608[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

2,941,884	6/1960	Aeschlimann et al.	514/592
3,483,297	12/1969	Weber et al.	514/592
4,845,128	7/1989	Harper et al.	514/592
4,849,563	7/1989	Sartorelli	514/155

Primary Examiner—Jerome D Goldberg*Assistant Examiner*—T. J. Criares*Attorney, Agent, or Firm*—Joseph A. Jones; Leroy
Whitaker; Robert A. Conrad[57] **ABSTRACT**

This invention provides the use of certain benzenesulfonamide derivatives in the treatment of susceptible neoplasms in mammals. Also provided are certain novel benzenesulfonamide derivatives and their pharmaceutical formulations.

8 Claims, No Drawings

Found: C, 53.44; H, 4.33; N, 8.03; S, 9.24.

26. N-([(4-chlorophenyl)amino]carbonyl)-4-ethylbenzenesulfonamide, 85.4% yield, m.p. 176-177° C.

Analysis for $C_{15}H_{15}ClN_2O_3S$:

Calculated: C, 53.18; H, 4.46; N, 8.27;

Found: C, 53.04; H, 4.56; N, 8.13.

27. N-([(4-chlorophenyl)amino]carbonyl)-4-ethoxybenzenesulfonamide, 65% yield, m.p. 172-174° C.

Analysis for $C_{15}H_{15}ClN_2O_4S$:

Calculated: C, 50.78; H, 4.26; N, 7.90; S, 9.04;

Found: C, 50.75; H, 4.23; N, 7.86; S, 9.06.

28. N-([(4-chlorophenyl)amino]carbonyl)-4-fluorobenzenesulfonamide, 67% yield.

Analysis for $C_{13}H_{10}ClFN_2O_3S$:

Calculated: C, 47.50; H, 3.07; N, 8.52; Cl, 10.78; F, 5.78;

Found: C, 47.45; H, 3.25; N, 8.44; Cl, 11.02; F, 6.06.

29. N-([(4-chlorophenyl)amino]carbonyl)-3,4-diethylbenzenesulfonamide, 87% yield, m.p. 108-111° C.

Analysis for $C_{17}H_{19}ClN_2O_3S$:

Calculated: C, 55.66; H, 5.22; N, 7.64; S, 8.74;

Found: C, 55.69; H, 5.13; N, 7.70; S, 8.57.

30. N-([(4-chlorophenyl)amino]carbonyl)-4-propylbenzenesulfonamide, 79% yield, m.p. 125° C.

Analysis for $C_{16}H_{17}ClN_2O_3S$:

Calculated: C, 54.47; H, 4.86; N, 7.94; S, 9.09;

Found: C, 54.71; H, 5.00; N, 7.66; S, 9.34.

31. N-([(4-chlorophenyl)amino]carbonyl)-4-(1-methylethyl)benzenesulfonamide, 89% yield, m.p. 175-178° C.

Analysis for $C_{16}H_{17}ClN_2O_3S$:

Calculated: C, 54.47; H, 4.86; N, 7.94; S, 9.09;

Found: C, 54.23; H, 4.75; N, 7.86; S, 8.85.

EXAMPLE 32

4-Chloro-N-([(3,4-dichlorophenyl)amino]carbonyl)benzenesulfonamide

Following the procedure of Example 1, 5.04 g of 4-chlorobenzenesulfonyl isocyanate and 3.85 g of 3,4-dichloroaniline were allowed to react providing 8.06 g of the desired title product, m.p. 195-196° C.

Analysis for $C_{23}H_9Cl_3N_2O_3S$:

Calculated: C, 41.13; H, 2.39; N, 7.38; S, 8.45;

Found: C, 40.92; H, 2.60; N, 7.12; S, 8.32.

EXAMPLE 33

N-([(4-bromo-3-methylphenyl)amino]carbonyl)-4-methylbenzenesulfonamide

A solution of 5.58 g of 4-bromo-3-methylaniline in 20 ml of toluene and 5 ml of methylene chloride was added to a solution of 5.91 g of p-toluenesulfonyl isocyanate in 50 ml of toluene and 10 ml of methylene chloride under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred overnight and filtered, providing 9.19 g of the title product, m.p. 178-180° C.

Analysis for $C_{15}H_{15}BrN_2O_3S$:

Calculated: C, 47.01; H, 3.95; N, 7.31; S, 8.37;

Found: C, 46.92; H, 4.04; N, 7.39; S, 8.54.

The compounds of formula I have been shown to be active against transplanted mouse tumors in vivo. The compounds are active when administered orally or by the intraperitoneal route. The compounds are active in the test systems when administered according to a variety of dosage schedules. In general, the compounds were administered daily or twice daily for 8-10 days, or on days 1, 5, and 9 after inoculation with the appropriate tumor. In some additional tests, the compounds

were active even though not administered until several days after inoculation with the tumor.

To demonstrate the anti-tumor activity of the compounds of Formula I, the compounds were tested in animals bearing a 6C3HED lymphosarcoma, also known as the Gardner lymphosarcoma (GLS). Table 1 gives the results of several experiments in mice bearing this tumor. In the table, column 1 gives the example number of the compound; column 2, the method of administration; column 3, the dose level or dose level range and number of days this dosage was administered; and column 4, the percent inhibition of tumor growth. The results are compilations of one or more such tests which were performed with suitable control groups.

TABLE 1

Activity of the Compounds of Formula I Against the 6C3HED Lymphosarcoma*			
Compound of Example No.	Route	mg/kg × days**	Percent Inhibition
1	IP	100-200 (days 1,5,9)	31-49
		50-150 × 8-10	41-92
		6.25-50 (twice daily) × 8	28-84
25	PO	25-200 × 8-10	28-100
		37.5-400 × 8	25-100
		100-200 × 8	86-100
30	PO	150 × 8	81-85
		150-600 × 8	31-100
		37.5-150 × 8	76-100
35	PO	100-1200 × 8	41-95
		37.5-200 × 8	59-100
		150 × 8	100
45	PO	100-200 × 8	82-100
		37.5-200 × 8	82-100
		150 × 8	76
50	PO	150 × 8	82
		150 × 8	94
		150-300 × 8	93-100
55	PO	150-300 × 8	34-74
		150 × 8	99
		150 × 8	85
60	PO	150 × 8	39
		50-150 × 8	84-100
		150-300 × 8	100
65	PO	150 × 8	98
		37.5-300 × 8	30-100
		150-300 × 8	94-100
70	PO	150-300 × 8	90-100
		37.5-200 × 8	48-100
		150-300 × 8	82-100
75	PO	150 × 8	79
		150-300 × 8	22-46
		150-300 × 8	40-70
80	PO	150-300 × 8	43-65
		150 × 8	85
		150-300 × 8	65-81

*Tested in male C3H mice.

**Administered in emulphor. Dosing began the day following inoculation. Compounds were dosed once every day, except where noted.

In addition, certain of the compounds of Formula I were tested in additional test systems. These include the subcutaneous B-16 melanoma (B16-sc), the Yoshida rat sarcoma (Yoshida), the X5563 plasma cell myeloma (X5563), the M-5 ovarian carcinoma (M-5), the C3H mammary carcinoma (C3H), colon carcinoma-26 (C6), the CA-755 adenocarcinoma (CA755), the P1534J lymphatic leukemia (P1534J), the P388 lymphocytic leukemia (P388), and the Lewis Lung carcinoma (LL). A summary of these test results is provided in Table 2.

TABLE 2

Activity of Compounds of Formula I against a variety of tumor models				
Compound of Example No.	Tumor	Route	mg/kg × days*	Percent Inhibition
1	B16-sc	PO	50-150 × 10	24-57
	C3H	PO	50-150 × 10	47-93
	CA755	IP	25-50 (twice daily) × 10	85-90
	C6	PO	75-150 × 10	44-94
		IP	50-100 × 10 (5 day delay)	42-82
	LL	PO	75-200 × 10	41-89
		PO	50-150 × 10	49-67
	M-5	IP	100-150 × 10 (5 day delay)	58-83
		PO	50-100 × 10 (5 day delay)	79-93
	P1534J	IP	50-150 × 10	70-96
		PO	6.25-50 (twice daily) × 10	26-98
	X5563	IP	100 × 10	64
		PO	100-150 × 10	62-77
	Yoshida	PO	25-100 × 10	37-85
	P388	IP	50-150 × 10	15-47**
2	M-5	PO	75-150 × 10	27-61**
		PO	50-200 × 10 (3 day delay)	47-99
	C6	PO	50-200 × 10 (3 day delay)	60-93
		PO	50-200 × 10	69-98
	B16-sc	PO	50-200 × 10	40-74
	Yoshida	PO	50-200 × 10	47-85
	X5563	PO	50-100 × 10	78-91
	P388	PO	100-200 × 10	19-23**
	P1534J	PO	50-200 × 10	79-100
	CA755	PO	18.75-150 (twice daily) × 10	22-100
23	LL	PO	75-150 (twice daily) × 10	22-56
	C6	PO	37.5-75 (twice daily) × 10	36-76
	M-5	PO	18.75-75 (twice daily) × 10	49-90
		PO	18.75-75 (twice daily) × 10	

*Administered in emulphor. Dosing began the day following inoculation, except where noted. Compounds were dosed once every day, except where noted.

**percent increase in survival time.

The compounds of Formula I are antineoplastic agents and the invention provides a method of treating susceptible neoplasms. The method comprises administering a compound by various routes including the oral, rectal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intranasal routes, being usually employed in the form of a pharmaceutical composition. It is a special feature of these compounds that they are effective following oral administration. Such compositions are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art and comprise at least one active compound. Accordingly, in addition to the novel compounds of Formula II, the invention also includes pharmaceutical compositions comprising as active ingredient a compound of Formula II, III, or IIIa associated with a pharmaceutically acceptable carrier.

In making the compositions of the present invention, as well as compositions containing other compounds of Formula I, the active ingredient will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semi-solid or liquid material which acts as a vehicle, excipient or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syr-

ups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), ointments containing for example up to 10% by weight of the active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions and sterile packaged powders.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water, syrup, methyl cellulose, methyl- and propylhydroxybenzoates, talc, magnesium stearate and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents or flavoring agents. The compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures well known in the art.

The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 5 to about 500 mg, more usually about 25 to about 300 mg, of the active ingredient. The term "unit dosage form" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical carrier.

The active compounds are effective over a wide dosage range. For example, dosages per day will normally fall within the range of about 0.5 to about 1200 mg/kg of body weight. In the treatment of adult humans, the range of about 1 to about 50 mg/kg, in single or divided doses, is preferred. However, it will be understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances including the condition to be treated, the choice of compound to be administered, the chosen route of administration, the age, weight, and response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms, and therefore the above dosage ranges are not intended to limit the scope of the invention in any way.

The following formulation examples may employ as active compounds any of the compounds of Formulas II, III and IIIa. The examples are illustrative only and are not intended to limit the scope of the invention in any way.

EXAMPLE 34

Hard gelatin capsules are prepared using the following ingredients:

	Quantity (mg/capsule)
4-Methyl-N-(((4-trifluoromethylphenyl)amino)carbonyl)benzenesulfonamide	250
Starch dried	200
Magnesium stearate	10

The above ingredients are mixed and filled into hard gelatin capsules in 460 mg quantities.

204
204

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	03-107114
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	7841
	Folios	18

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/US02/15142
Fecha de Presentación Internal. 29 de Junio de 2001

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:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 79 a 135 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 136 a 140 como se radicó inicialmente
Folios 157 a 161 modificadas
Folios 189 a 192 modificadas
- 1.3. Prioridad: Folios: 1
06 de Junio de 2001, US, 60/296,350
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 179 a 187

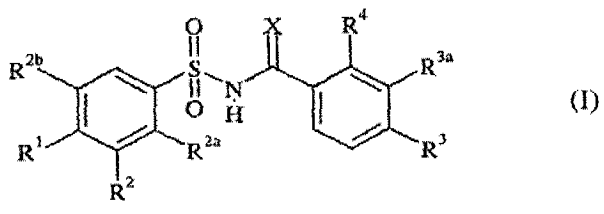
2. Análisis de la Prioridad

- La fecha de prioridad del 06 de Junio de 2001 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **"BENZOILSULFANAMIDAS Y SULFONILBENZAMIDINAS QUE SE USAN COMO AGENTES ANTITUMORALES"** Folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en compuestos de fórmula I:



Reivindicación 1-7: Compuesto
Reivindicación 8: Formulación farmacéutica

El problema planteado en esta solicitud es obtener compuestos útiles para el tratamiento de neoplasias susceptibles en mamíferos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de fórmula I.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):**
C07D249/08; A61K31/18; A61K31/235; A61K31/341; A61K31/381; A61K31/4196; A61K31/4418; A61K31/47

4. De la solicitud de Patente (según el caso)

- 4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)
- No se encontraron datos comparativos con los compuestos previamente divulgados que presenten su aporte al estado de la técnica, y el efecto inesperado alcanzado como agentes antineoplásicos.
 - No se encontraron ejemplos ni datos experimentales de los compuestos sulfonilbenzamidinas
- 4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)
- La reivindicación 8 referente a formulación química se encuentra caracterizada por el compuesto.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 06 de Junio de 2001

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 06/06/2001 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

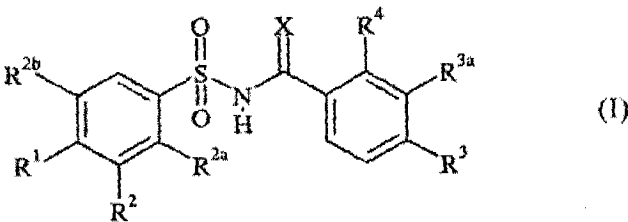
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 4,495,635	"N-Acylsulfonamide herbicidal antidotes"	22/06/1985
D2	US 6,191,170	"Benzenesulfonamides and benzamides as therapeutic agents"	20/02/2001
D3	US 5,110,830	"Benzenesulfonamides treatment of tumors susceptible to"	05/05/1992

205
200 206

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1 se refiere a un compuesto de fórmula general I:



El compuesto posee los siguientes elementos característicos:

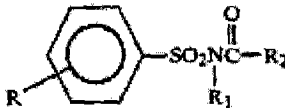
Cuando X es oxígeno:

- Sulfonilbenceno sustituido con R^{2b} , R^1 , R^2 y R^{2a}
- Benzamida sustituida con R^4 , R^{3a} y R^3

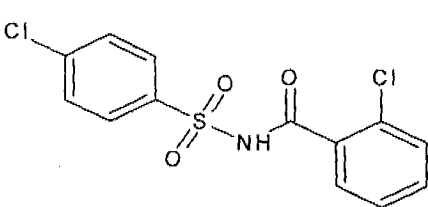
Cuando X es -NH:

- Sulfonilbenceno sustituido con R^{2b} , R^1 , R^2 y R^{2a}
- Bencencarboximidamida sustituida con R^4 , R^{3a} y R^3

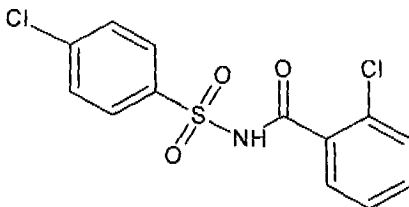
D1 enseña previamente compuestos N-acilsulfonamidas con estructuras químicas similares a la de la solicitud presentada, útiles como antídotos de herbicidas con la siguiente fórmula (Ver resumen) (Columna 9, compuestos 29 a 31)



Cuando en el documento D1 R es cloro, R^1 es hidrógeno y R^2 es halofenilo se obtienen los siguientes compuestos, al realizar los respectivos reemplazos:



Compuesto D1-Ejemplo 1



Compuesto solicitud presentada

De acuerdo con lo anteriormente descrito, la estructura química esencial de la solicitud presentada ya se encontraba previamente divulgada en el estado de la técnica, y por lo tanto los compuestos bajo las estructuras y las correspondientes sustituciones que al compararlas con D1 son iguales, no se consideran novedosas.

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

D2 es el estado más cercano de la técnica pues enseña compuestos bencensulfonamidas para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, psoriasis, restenosis vascular entre otros. (Ver resumen)

207
~~207~~



Compound e

Compound f

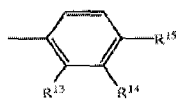


 Solicitud presentada



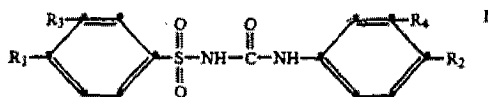
 Solicitud presentada

La diferencia de la solicitud presentada con **D2** es la presencia de un grupo carbonilo y la ubicación de los sustituyentes en los anillos arilo. En **D2** los sustituyentes del grupo aril (Z) están ubicados según la reivindicación 6 sustituidos por halógeno, alquilo entre otros (Ver columna 21, líneas 64-67):



D3 enseña previamente el uso de compuestos derivados de bencensulfonamidas, para el tratamiento de neoplasmas susceptibles en mamíferos y sus formulaciones farmacéuticas (Ver resumen)

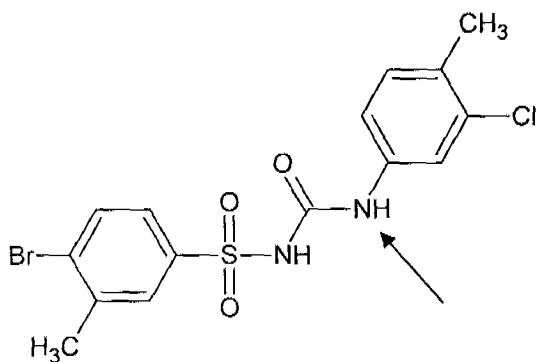
El compuesto útil en el tratamiento tiene la fórmula I:



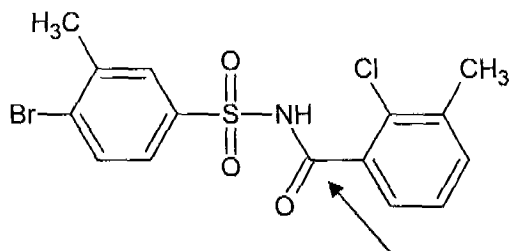
Uno de los compuestos de mayor actividad de fórmula I en el tratamiento de neoplasmas susceptibles es cuando $R_1=R_4$ =Hidrógeno; R_3 =metilo y R_2 = cloro (Ver columna 2, líneas 34-39)

La diferencia del documento **D3** con la solicitud presentada es la falta de un grupo amino adicional, el cual se encuentra presente en la solicitud presentada. (Ver resumen, Columna 1, líneas 50-68)

Al realizar los reemplazos encontramos los siguientes compuestos:



Compuesto D3



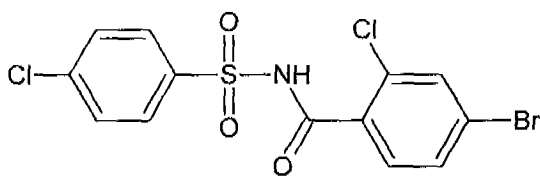
Compuesto solicitud presentada

La diferencia en la estructura química con la solicitud presentada es el grupo benzamida con las posiciones 2 y 3 o 2 y 4 sustituidas. El documento D2 se refiere a fenilureas (un grupo -NH adicional) y con las posiciones 3 y 4 sustituidas.

Tabla 1- "Nivel Inventivo"

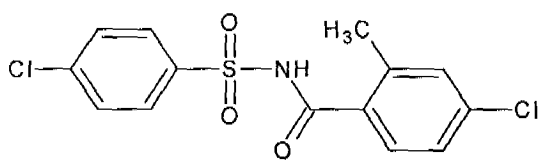
Solicitud presentada	D2	D3
Sulfonilbenceno sustituido con R^{2b}, R^1, R^2 y R^{2a} R^1= hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, CF_3, OCF_3, SCF_3, (alcoxi C_{1-4}) carbonilo, nitro, azido, $O(SO_2)CH_3$, $N(CH_3)_2$, hidroxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, tienilo, furilo, quinolino o triazolilo R^2= hidrógeno, halo, ciano, CF_3, alquilo C_{1-6}, (alcoxi C_{1-4}) carbonilo, alcoxi C_{1-4}, fenilo o quinolino. R^{2a}= hidrógeno o alcoxi C_{1-4} R^{2b}= hidrógeno o alquilo C_{1-6}, con tal que al menos uno de R^{2a} y R^{2b} sea hidrógeno	SI Sulfonilbenceno sustituido SI En las siguientes sustituciones $R_{2b} = R_3$-D3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} $R_1 = R_1$-D3 es hidrógeno o alquilo C_{1-3}, halo, CF_3, alcoxi C_{1-4} R^2 y R^{2a} son hidrógenos	SI Sulfonilbenceno sustituido SI En las siguientes sustituciones R_2, R_3 y R_4 (Columna 21, líneas 23-32)
Benzamida sustituida con R^4, R^{3a} y R^3 R^3= hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6}, CF_3 o nitro R^{3a}= hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6}, con tal que cuando R^{3a} sea alquilo C_{1-6}, R^3 es hidrógeno y R^4 es halo R^4 = halo, alquilo C_{1-6} o CF_3 y con tal que cuando R^4 es halo o alquilo C_{1-6}, sólo uno de R^3 y R^{3a} es hidrógeno; o una sal de adición de base, con tal que a) cuando R^3 y R^4 son ambos cloro y R^2 es hidrógeno, R^1 es bromo, yodo, alcoxi C_{1-4}, alquiltio C_{1-4}, CF_3, OCF_3, nitro, azido, $O(SO_2)CH_3$, $N(CH_3)_2$, hidroxilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, tienilo, furilo, quinolino o triazolilo b) cuando R^3 y R^4 son ambos cloro y R^1 es hidrógeno, R^2 es bromo, flúor, CF_3, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-4}, fenilo o quinolino.	NO Fenil urea SI En los siguientes sustituyentes $R^{3a} = R^4$-D3 R^4 en D3 es hidrógeno, halo, metilo o trifluorometilo $R^3 = CF_3$-D3	NO Ariolo SI Sustituido (Ver columna 21, líneas 64-67)

La reivindicación 5 de la solicitud presentada se refiere al compuesto N-[2-cloro-4-bromobenzoil]-4-clorofenilsulfonamida o una sal de adición de base del mismo.



4-bromo-2-chloro-N-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]benzamide

La reivindicación 6 de la solicitud presentada se refiere al compuesto N-[2-metil-4-clorobenzoil]-4-clorofenilsulfonamida o una sal de adición de base del mismo.



4-chloro-N-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]-2-methylbenzamide

Los compuestos serían fácilmente dilucidados por el experto en la materia con la ayuda de **D2**, retirando el grupo amida adicional y realizando los reemplazos en las posiciones 2 y 4 del grupo benzamida o con **D3** colocando un carbonilo adicional para formar la benzamida.

El solicitante no presenta el efecto superior de los compuestos de la solicitud presentada, en el tratamiento de neoplasmas, comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la técnica, pues previamente se divulgaba que las sustituciones en los anillos aromáticos de los compuestos de **D2** presentan mayor actividad sobre células cancerosas a una menor concentración, donde la inhibición IC₅₀ sobre las líneas HeLa, MCF-7 y MCF-7/ADR con valores entre 0.05 a 5µM (Ver columna 20-, líneas 45-55) y **D3** reporta en las tablas 1 y 2 (Ver columna 8 y 9) la actividad de los compuestos como agentes antineoplásicos a través del tiempo.

El problema técnico objetivo de la solicitud presentada el cual es “**compuestos útiles para el tratamiento de neoplasias susceptibles en mamíferos**”, no queda resuelto comparativamente con lo previamente divulgado en el estado de la técnica, pues sería solucionado fácilmente por el experto en la materia con base en los compuestos divulgados en **D2** y **D3**,adicionando un grupo carbonilo o retirado un grupo amino respectivamente; de manera que este lo lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear habilidad Inventiva.

7. **Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 4,495,635	1-8	Novedad
D2	US 6,191,170	1-8	Nivel Inventivo
D3	US 5,110,830	1-8	Nivel Inventivo

8. **Respuesta a los argumentos del solicitante:**

- Los compuestos de **D1** poseen la misma estructura esencial que los presentados por el solicitante de acuerdo con los sustituyentes enunciados en

216

210

esta anterioridad. El segundo uso de los compuestos no son patentables de acuerdo con la legislación colombiana (Decisión 486, artículo 21)

- El solicitante reporta los datos experimentales comparados con los compuestos donde se reemplaza el arilo por un tiofeno, donde la inhibición se presenta en concentraciones de mM. No los compara con los previamente divulgados en D2 y D3 con concentraciones μM , como en D2 usando una misma línea celular.
- El solicitante compara con los compuestos derivados del tiofeno sin embargo, no se presentan diferencias significativas como cuando por ejemplo R_1 y R_2 son hidrógenos (Solicitud presentada=0.53mM y derivado del tiofeno=0.54mM)
- El solicitante debe corregir el capítulo reivindicatorio de forma tal que presente compuestos novedosos y con altura inventiva.

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 60 días contados a partir de la fecha de 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 División de Nuevas Creaciones

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 01432	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---

2013