



No. 03-107114- -00006-0000

Fecha: 2008-09-09 16:08:03 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTELIYII Eje 379 FASENACIONALI
Act 444 RLSPUESTARLOUL Folios: 12

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 03-107.114

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

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

N. Ref.: P2003/0000143

RESPUESTA AL OFICIO No 7821 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 185

DE FECHA 13 DE JUNIO DE 2008.

(SEGUNDO 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

212
Z

Capítulo Reivindicatorio anexado en respuesta al primer Examen de Fondo. 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
1	Se eliminó N como posible sustituyente en X.
8	Se eliminó la Formula II y se hizo dependiente de la Reivindicación 1.

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 no existen datos comparativos para compuestos que presentan la estructura básica de sulfonilbenzamidina.

b- i) Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que los Ejemplos 114-116 revelan sulfonilbenzamidinas. Adicionalmente, la Tabla 1 de la Descripción revela valores IC₅₀ para los Ejemplos 115 y 116 en ensayos de inhibición de crecimiento celular en ensayo de carcinoma de colon.

Sin embargo, con el único propósito de facilitar el trámite de la presente solicitud, se ha removido la posible sustitución X=NH de la Formula I, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) De acuerdo con lo anterior, me permito modificar el titulo de la presente invención a:

“BENZOILSULFONAMIDAS QUE SE USAN COMO AGENTES
ANTITUMORALES”.

3. a- El Examinador argumenta que la Formulación de la Reivindicación 8 se encuentra caracterizada por el compuesto.

b- Con el Objeto de superar la anterior objeción, la Reivindicación 8 ha sido modificada de tal forma que ahora reclama una composición que comprende el Compuesto activo definido en la Reivindicación 1.

4. a- El Examinador establece que la patente US4.495.365 (D1) afecta la novedad de la presente invención, y las patentes US 6.191.170 (D2) y US 5.110.830 (D3) afectan el nivel inventivo.

El Examinador argumenta que D1 revela N-acyl sulfonil amidas, que revelan compuestos con la misma estructura de algunos de los compuestos de la presente invención, en particular cuando R es metil o cloro, R^1 es H y R^2 es halofenil. El Examinador subraya que los segundos usos no son patentables bajo la Decisión 486.

El Examinador además señala que D2 es considerado el arte previo más cercano a la presente invención, revelando bencensulfonamidas para el tratamiento de desordenes como cáncer, las cuales se diferencian de los compuestos de la presente invención únicamente en el grupo carbonilo y en los sustituyentes sobre los anillos.

Adicionalmente, el Examinador argumenta que D3 revela el uso de bencensulfonamidas para el tratamiento de neoplasmas en mamíferos, e indica que uno de los compuestos más activos de D3 presenta los sustituyentes: R^1 - R^4 =H, R^3 = metil, R^2 =cloro. La diferencia entre los compuestos de D3 y los compuestos de la presente invención es la ausencia de un grupo amino adicional en los compuestos reivindicados.

El Examinador concluye que los compuestos específicos de las Reivindicaciones 5 y 6 habrían sido fácilmente propuestos por una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2 y D3, al remover un grupo amida y adicionar un grupo carbonilo.

b- i) En primer lugar, y en relación con D1, considero que dicho documento no afecta la novedad de la presente invención por cuanto revela compuestos donde el grupo benzoil se encuentra sustituido únicamente por un átomo de halógeno, mientras que los compuestos de la presente invención requieren que el grupo benzoil tenga más de un sustituyente (halo o alquilo). De hecho, el compuesto que el Examinador ilustra como representativo de la presente invención (para compararlo con compuestos de D1), no corresponde con la materia reivindicada en la presente solicitud, pues ninguno de los compuestos cobijados bajo la Formula I puede presentar hidrógeno en las posiciones R^3 y R^{3a} al mismo tiempo. Adicionalmente, los compuestos de D1

214
✓

son activos como antidotos de herbicidas, por lo tanto, dicha referencia no representa arte relevante que afecte la patentabilidad de la presente invención, puesto que la persona medianamente versada en la materia en la búsqueda de compuestos útiles como agentes antitumorales, no consideraría D1 como punto de partida, y mucho menos podía derivar a partir de D1 que las N-benzoil-bencensulfonamidas serían útiles como agentes antitumorales.

La aproximación que efectúa la SIC para evaluar la novedad de la invención resulta inapropiada, puesto que el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción válida, la divulgación del arte previa debe ser lo suficientemente para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención completamente¹. En este caso, D1 no provee enseñanzas que permitan a una persona versada en la materia producir completa y específicamente la presente invención, puesto que dicho documento se refiere a otro campo de la tecnología, como son los antidotos de herbicidas.

ii) En cuanto a D2, éste Documento revela N-bencensulfonamidas, e indica de manera general que dichos compuestos presentan toxicidad frente a varios tipos de células y que son útiles en el tratamiento de cáncer. D3 por su parte revela compuestos con un núcleo N-(fenilcarbamoil) bencensulfonamidas, activas como agentes antitumorales.

Contrario a D2 y D3, la presente invención reclama N-benzoil-bencensulfonamidas, que son estructuralmente diferentes a los compuestos divulgados en dichas referencias. Adicionalmente, las sustituciones específicas sobre el anillo fenilo no fueron sugeridas por ninguno de los documentos D2 y/o D3.

Es más, no existe ninguna indicación en D2-D3 que los compuestos que presentan un núcleo N-benzoil-bencensulfonamida (presente invención) en lugar de una única bencensulfonamida, como se divulga en D2, o de un grupo N-fenilcarbamoil, como se revela en D3, serían útiles como agentes antitumorales.

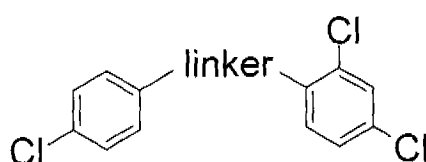
En este punto, solicito respetuosamente al Examinador indicar cómo D2 y D3 habrían motivado a la persona versada en la materia a modificar sus enseñanzas para emplear un grupo benzoilo unido directamente a una bencensulfonamida (contrario a D2, que revela únicamente

¹ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

215
S

bencensulfonamidas, o a remover el grupo carbamoilo que se enseña en D3), con el fin de obtener los compuestos de la presente invención, con la actividad específica alcanzada.

iii) Ahora bien, para sustentar lo anterior, llamo respetuosamente la atención del Examinador a los datos de relación estructura actividad presentados en respuesta al primer Examen de fondo, en los cuales se demuestra que variaciones pequeñas sobre el puente de unión entre los dos anillos bencénicos genera cambios significativos de actividad. En particular el puente $\text{SO}_2\text{-NHCO-NH}$ empleado en los compuestos (fenilcarbamoil)bencensulfonamida de D3, presentan una potencia 2 órdenes de magnitud menor, que los compuestos de la presente invención N-benzoil-bencensulfonamidas.

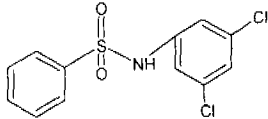
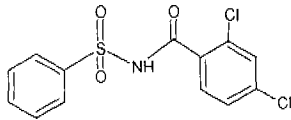
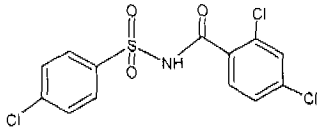


Linker	VEGF HUVEC IC_{50} , m
SO_2NHCO	0,17 *
CH_2NHCO	17,56
SO_2NHCH_2	>20
$\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CO}$	2,51
SO_2NHCONH	9,70 **

*Presente invención

** Linker revelado en D3

iv) Por otra parte, presento a continuación nuevos datos comparativos en los que se muestra la diferencia de actividad entre compuestos que exhiben el núcleo benzoilbencensulfonamida de la presente invención (Compuestos 2 y 3) y aquellos que presentan la correspondiente bencensulfonamida de D2 (compuesto 1). De éstos se extrae que los compuestos que presentan el puente SO_2NHCO (benzoil bencensulfonamidas) proporcionan concentraciones IC_{50} mucho más bajas, es decir son más potentes, que las bencensulfonamidas más cercanas estructuralmente.

Compuesto	Estructura	VEGF HUVEC IC ₅₀
1		10.5315 °
2		0.5281*
3		0.1695*

* benzoilbencensulfonamidas de la presente invención

° sulfonamidas divulgadas en D2.

Así las cosas, resulta evidente que los compuestos de la presente invención representan un salto cualitativo sobre las enseñanzas de los documentos D2 y D3.

Adicionalmente, la presente solicitud contiene abundantes datos que ilustran la actividad antitumoral de los compuestos reivindicados, tal como su eficacia frente tumor de colon evaluado en células HCT116 y los resultados específicos del Ejemplo 110.

5. Para terminar, deseo reiterar el hecho que en relación con la invención de la presente solicitud, ha sido otorgado el privilegio de patente en diversas jurisdicciones a lo largo del mundo entero:

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
Taiwan	1266761	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

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, 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.² En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las

² Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.³

6. 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:

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

³ 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”.

9 219

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

HIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 70,034
FECHA : SEPTIEMBRE 3 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-107114- -00006-0000

Fecha: 2008-09-09 16:08:03 Dep: 2020 NULCRACIONI
Tra: 11 PALENTILYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 444 RLSPULSTARLQUE Folios: 12

**** CONSIGNACION ****

DEB. C/C	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
PARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81230192	03/09/2008	2,452,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. RECIBISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

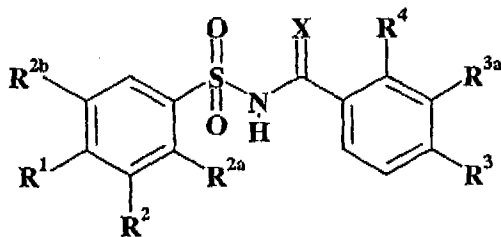
CON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

en la que:

X es O;

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, 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} 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 ser alquilo C₁-C₆, y con tal que cuando R⁴ es halo o alquilo C₁-C₆, sólo uno de

200
H 227

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.

Free

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.
- 10 8. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

DI
72
223

Phytotoxic Activity of *N*-Phenylsulfonylbenzamides[†]Koichi YONEYAMA, Hiroyoshi OMOKAWA, Nobumasa ICHIZEN,
Yasutomo TAKEUCHI, Makoto KONNAI and Tetsuo TAKEMATSUWeed Control Research Institute, Faculty of Agriculture,
Utsunomiya University, 350 Mine-machi, Utsunomiya 321, Japan

Received October 6, 1982

Many *N*-phenylsulfonylbenzamides were synthesized, and their biological activities were tested. Some of these compounds showed a high phytotoxic activity against barnyardgrass with no significant effect on rice plants at their germination stage. In particular, both *N*-allyl-2-chloro-*N*-phenylsulfonylbenzamide and *N*-allyl-2,4-dichloro-*N*-phenylsulfonylbenzamide were the most active and a herbicidal test of these two compounds was done in paddy field conditions.

Through our studies to develop new herbicidal compounds, we have found that some of the *N*-phenylsulfonylbenzamides (I) were quite active against barnyardgrass (*Echinochloa crus-galli*), one of the most harmful weeds in paddy fields, with no harm to rice plants at their germination stage.¹⁾

We proceeded to clarify the structure-activity relationships by varying three substituents in the structure (I), i.e. substituents of amide hydrogen (R), substituents on the phenyl ring of the benzoyl moiety (X) and substituents on the phenyl ring of the phenylsulfonyl moiety (Y). In this paper, we describe the phytotoxic activity and selectivity of the *N*-phenylsulfonylbenzamide derivatives.

MATERIALS AND METHODS

Test compounds. The general preparative methods for

N-phenylsulfonylbenzamides^{2,3)} are shown in Fig. 1, and their structures were confirmed by IR and PMR. IR and PMR spectra were obtained with Shimadzu IR-400 and JEOL JNM PMX-60 spectrometers, respectively. The refractive indices and melting points were not corrected. Data from the elemental analyses, refractive indices and melting points are listed in Table I.

Biological test. Phytotoxic activity against barnyardgrass and rice plants (*Oryza sativa* L. cv. Akinishiki) was determined preliminarily by a petri dish test, according to the method of Yamada *et al.*,⁴⁾ and was estimated by the inhibition of the aboveground shoot length. The results expressed as ID₅₀ and ID₁₀ refer to the concentration of compounds for 50% growth-inhibition of barnyardgrass and 10% growth-inhibition of rice plants, respectively.

Herbicidal activity was accomplished by the pot test. Ceramic pots (1/5000 are*) packed with soil were excess watered to 2cm in water depth, to make a paddy condition. Seeds of barnyardgrass, rice and broad-leaved weeds (*Rotala indica*, *Monochoria vaginalis*, etc.) were sown. After three days, a homogeneous suspension of 10% wettable powder of the compounds was added dropwise to

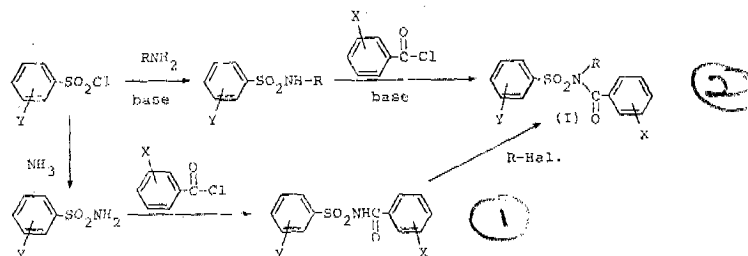
FIG. 1. General Preparations of *N*-Phenylsulfonylbenzamides (I).[†] Phytotoxic Activity of Benzenesulfonamide Derivatives. Part I.*1 1 are is 100 m².

TABLE I. CHEMICAL STRUCTURES AND PHYTOXIC ACTIVITY IN THE PETRI DISH TEST FOR *N*-PHENYLSULFONYLBENZAMIDES

Compound no.	R	X	Y	ID ₅₀ ^a (μ M)	ID ₁₀ ^b (μ M)	Found (%)			Calcd. (%)			mp (°C) or n_D
						C	H	N	C	H	N	
1	H	2-Cl	H	700	36	55.56	3.69	4.92	55.81	3.61	5.00	97.5~98.0
	C ₁ -C ₁₂ Alkyl	2-Cl	H	— ^c	—							
2	Allyl	2-Cl	H	2.1	22	56.98	4.31	4.13	57.22	4.20	4.17	65.5~66.0
3	Methallyl	2-Cl	H	1,000	1,000	58.22	4.67	3.95	58.36	4.61	4.00	n_D^{26} 1.5704
4	But-2-enyl	2-Cl	H	3,100	3,100	58.40	4.58	4.08	58.36	4.61	4.00	n_D^{26} 1.5658
5	Propargyl	2-Cl	H	6.0	4.5	57.63	3.75	4.18	57.57	3.62	4.20	n_D^{25} 1.5778
6	Allyl	H	H	1,000	—	63.52	5.11	4.63	63.76	5.03	4.65	88.0
7	Allyl	2-CH ₃	H	6.3	63	65.20	5.31	4.52	64.74	5.43	4.44	54.5~55.0
8	Allyl	2,4-(CH ₃) ₂	H	4.6	61	65.33	5.94	4.33	65.62	5.83	4.25	61.0
9	Allyl	2-I	H	0.42	35	45.31	3.17	3.35	44.97	3.30	3.28	51.5~52.5
10	Allyl	2,4-Cl ₂	H	2.2	15	51.83	3.46	3.91	51.90	3.54	3.78	78.5~79.0
11	Allyl	2,3,6-Cl ₃	H	250	—	47.57	3.08	3.52	47.48	2.99	3.46	96.0~98.0
12	Allyl	2,5-Cl ₂ ,6-CH ₃ O	H	500	—	50.90	3.58	3.42	51.01	3.78	3.50	n_D^{26} 1.5775
13	Allyl	2,3,5-Cl ₃ ,6-CH ₃ O	H	570	—	44.14	3.29	3.28	44.20	3.55	3.22	81.0~82.0
14	Allyl	2,4-Cl ₂	4-Cl	79	250	47.45	3.05	3.58	47.48	2.99	3.46	n_D^{26} 1.5953
15	Allyl	2,4-Cl ₂	4-CH ₃	18	260	53.20	3.85	3.50	53.13	3.93	3.65	n_D^{25} 1.5649

^{a, b} See METHOD. ^c Inactive even at 1,000 ppm.

124

the irrigating water. Such treated pots were kept in a greenhouse for three weeks, after which the herbicidal activity was visually evaluated by a zero to 10 rating system (zero = no effect, 10 = complete killing).

The paddy field test used an area of 2 m², and was conducted in a similar manner to the pot test.

RESULTS

1) Petri dish test

In the chemical structures, substituents of the amide hydrogen (R) played an important role in phytotoxic activity as shown in Table I. Allyl derivatives showed the highest activity against barnyardgrass, but less against rice plants. The *N*-propargyl derivative (5) showed high activity, but lost selectivity. However, it is surprising that the *N*-2-methylprop-2-enyl (methallyl, 3) and *N*-but-2-enyl (4) derivatives had a very weak activity. Consequently, it is concluded that *N*-allyl substitution is indispensable for higher activity and selectivity.

The phytotoxic activity was very sensitive to changing the substituent X. Among about forty compounds tested, only 7 compounds were more active at the μ M level than the other. As shown in Table I, substitutions at *ortho* or *para* position of the phenyl ring, especially with halogen, increased the activity, and optimum activity was found in the 2-chloro (2), 2-iodo (9) and 2,4-dichloro (10) derivatives. The selectivity between barnyardgrass and rice plants did not change significantly by varying the substituent X.

Substitution on the phenyl ring of the phenylsulfonyl moiety (Y) always reduced the activity.

Consequently, the most favourable compounds with respect to activity and selectivity were *N*-allyl-2-chloro-*N*-phenylsulfonylbenzamide (2), *N*-allyl-2-iodo-*N*-phenylsulfonylbenzamide (9) and *N*-allyl-2,4-dichloro-*N*-phenylsulfonylbenzamide (10).

2) Pot test and paddy field test

In the pot test, which was conducted under submerged conditions (pre-emergence), compounds 2 and 10 controlled barnyardgrass perfectly, at a dosage of 12.5 g/are without

TABLE II. HERBICIDAL ACTIVITY OF *N*-PHENYLSULFONYLBENZAMIDES IN THE POT TEST

Compounds no.	Herbicidal activity* (12.5 g/are)		
	Barnyardgrass	Rice	Broad-leaved weeds
2	10	0	0
9	6	0	0
10	10	0	0
11	8	3	0
12	10	4	0

* 0 = no effect; 10 = complete killing.

harm to rice plants and broad-leaved weeds (Table II). Even at a dosage over 100 g/are, no significant effect was found on the rice plants. Although compound 9 was more active than compounds 2 and 10 in the petri dish test, it was less active in the pot test. Other active compounds in the pot test were 11 and 12, which did not show any activity in the petri dish test. These compounds also lack the herbicidal selectivity between barnyardgrass and rice plants.

Thus, compounds 2 and 10, which showed favourable activity in both the petri dish test and the pot test were subjected to the paddy field test. A high dosage of these compounds (over 80 g/are) was, however, needed to control barnyardgrass adequately. The reason for this reduction of activity will be discussed later.

DISCUSSION

Substituted benzoic acids are known as herbicides which have selectivity between gramineae and broad-leaved weeds. Their activity is attributed to their plant hormonal (auxin) activity. It should be stressed that *N*-phenylsulfonylbenzamides gained activity against barnyardgrass but lost their inherent activity against broad-leaved weeds. The remarkable difference between the benzoic acid type herbicides and *N*-phenylsulfonylbenzamides is that the latter lack almost all hormonal activity, but gain growth-retardation

activity. In the case of the *N*-phenylsulfonyl derivatives of carbofuran, Kinoshita and Fukuto⁵⁾ have shown that the SO₂NHCO linkage of the compounds is quite stable against biological degradation such as hydrolysis. So it is to be expected that *N*-phenylsulfonylbenzamides are also stable, and therefore, their intact structures themselves seem to be active forms. The *N*-phenylsulfonylbenzamide derivatives (**11** and **12**) of well known herbicides, such as 2,3,6-TBA (2,3,6-trichlorobenzoic acid) and dicamba (2,5-dichloro-6-methoxybenzoic acid) have shown no phytotoxic activity against broad-leaved weeds, which may support the above supposition.

Although derivatives of the benzoic acid type of herbicides had only weak activity against barnyardgrass in the petri dish test, the two compounds **11** and **12** showed a high activity in the pot test. This contrary result may be attributed to the following reason. As *N*-phenylsulfonylbenzamide derivatives of the benzoic acid type herbicides show weak growth-promotion activity at the early stage of growth, the responsible part to the compounds, such as the meristem, stands above the treated water in the petri dish test. But in the pot test, the meristem is always kept in the irrigated

water, and greater uptake or distribution of the compounds occurred.

The reduction of activity in the paddy field test compared with that in the pot test may be caused by soil adsorption or degradation by soil microorganisms and/or sunlight. According to the results of our preliminary experiments, it is suggested that soil adsorption is principally responsible for this reduced activity.

Acknowledgment. This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Developmental Scientific Research (386006) from the Ministry of Education, Science and Culture of Japan.

REFERENCES

- 1) H. Omokawa, Y. Takeuchi, M. Konnai and T. Takematsu, Abstracts of Papers, Annual Meeting of the Agricultural Chemical Society of Japan, Nagoya, April, 1978, p. 186.
- 2) M. L. Crossley, E. H. Northey and M. E. Hulquist, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2950 (1939).
- 3) A. K. Srivastava and S. C. Bahel, *Agric. Biol. Chem.*, **40**, 805 (1976).
- 4) O. Yamada, S. Ishida, F. Futatsuya, K. Ito, H. Yamamoto and K. Munakata, *Agric. Biol. Chem.*, **38**, 1235 (1974).
- 5) Y. Kinoshita and T. R. Fukuto, *J. Agric. Food Chem.*, **28**, 1327 (1980).





US006191170B1

(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

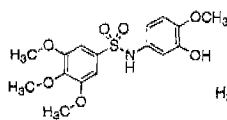
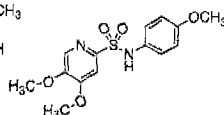
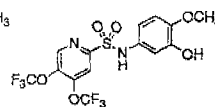
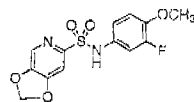
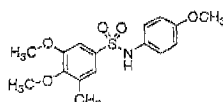
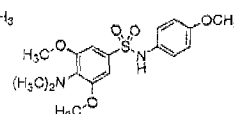
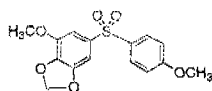
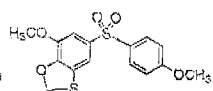
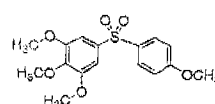
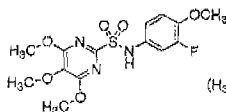
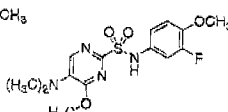
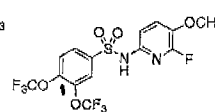
Primary Examiner—Peter O'Sullivan

(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**Compound a****Compound b****Compound c****Compound d****Compound e****Compound f****Compound g****Compound h****Compound i****Compound k****Compound m****Compound n**

228
227

**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	
	Folios	10

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/US02/15142</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>29 de Junio de 2001</u>		

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
Folios 219 a 221 modificadas
- 1.3. Prioridad: Folios: 1
06 de Junio de 2001, US, 60/296,350
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 179 a 187; Folios: 179 a 187

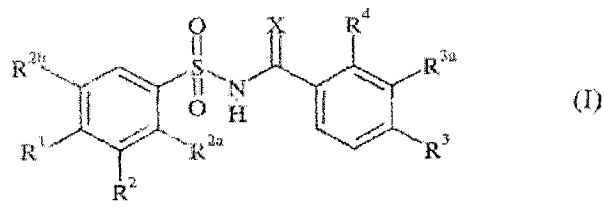
2. Análisis de la Prioridad

- 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

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La reivindicación 1 y 2 no son concisas cuando el sustituyente R¹ es halógeno

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

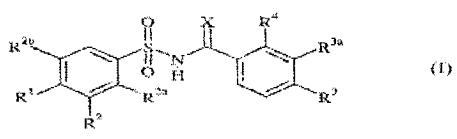
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 06/06/2001 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Agric.Biol.Chem, 47 (3), 593-596	"Phytotoxic activity of N-Phenylsulfonylbenzamides"	1983
D2	US 6,191,170	"Benzenesulfonamides and benzamides as therapeutic agents"	20/02/2001

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:

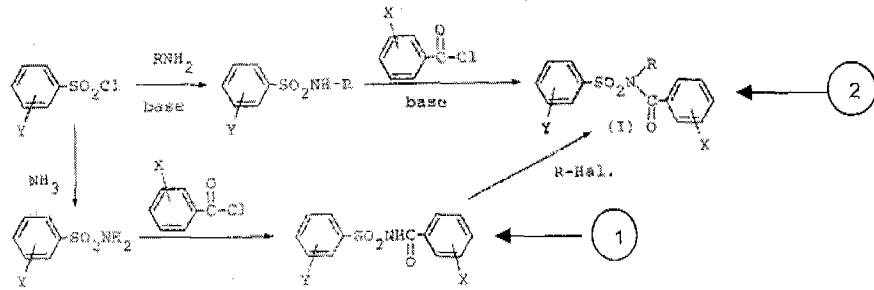


230

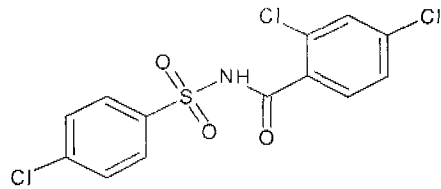
229

La reivindicación 2 se refiere al 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 entre otros

D1 enseña previamente la estructura química de los compuestos de la solicitud presentada pues divulga los compuestos 1 y 2 en el proceso de preparación de N-fenilsulfonilbenzamidaz (I) (Ver página 593, Figura 1):



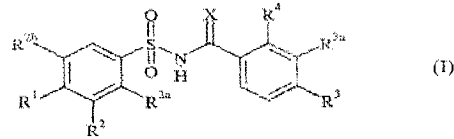
El compuesto 1, presenta las sustituciones X y Y, las cuales según la tabla 14 pueden ser halo en la posición 2,4 para X y en la posición 4 para Y. Al realizar los reemplazos obtenemos el compuesto de **D1**. Al comparar con el de la solicitud presentada de acuerdo con las sustituciones planteadas en la reivindicación 2, se obtienen los compuestos previamente divulgados en **D1**, careciendo por lo tanto de novedad:



D1, Solicitud presentada

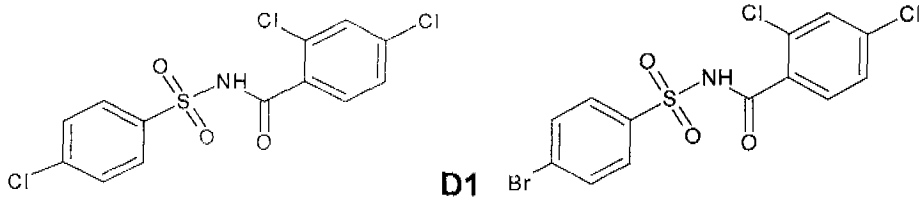
6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

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



La reivindicación 5 se refiere al compuesto N-[2-cloro-4-bromobenzoil]-4-clorofenilsulfonamida y la reivindicación 6 se refiere al compuesto N-[2-metil-4-bromobenzoil]-4-clorofenilsulfonamida.

D1 enseña previamente los compuestos 1 y 2 en el proceso de preparación de N-fenilsulfonilbenzamidaz (I) (Ver página 593, Figura 1): Al realizar los reemplazos sugeridos para X y Y y compararlos con el de la solicitud presentada:



Solicitud presentada

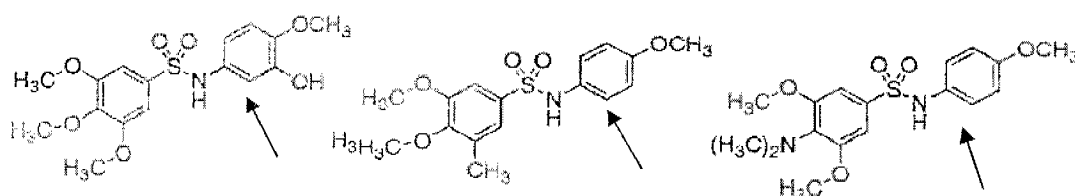
La diferencia de la solicitud presentada con **D1** es el empleo de bromo en vez de

cloro. Tanto **D1** como la solicitud presentada utilizan halógeno en la posición 4.

La estructura química básica de la solicitud presentada ya se encontraba previamente divulgada en el estado de la técnica, siendo evidente y obvio para el experto realizar modificaciones en la molécula con otros sustituyentes sugeridos tales como metilo (Ver por ejemplo compuestos 7 y 15, tabla 1, **D1**) y yodo (Ver compuesto 9), careciendo por lo tanto de habilidad inventiva.

D2 enseña compuestos bencensulfonamidas para el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, psoriasis, restenosis vascular entre otros. (Ver resumen)

D2 por ejemplo divulga los siguientes compuestos:

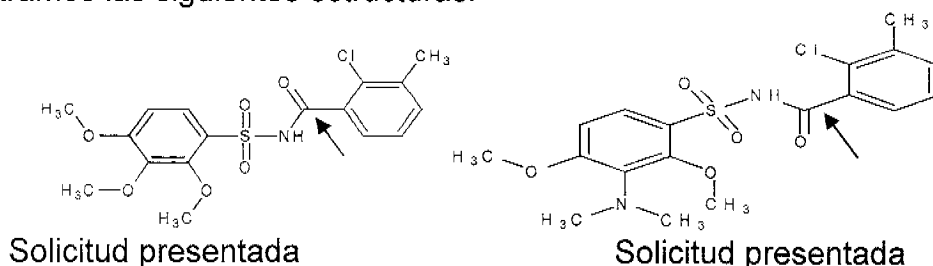


Compound a

Compound e

Compound f

Al realizar la comparación estructural con los compuestos de la solicitud, encontramos las siguientes estructuras:



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):



Los compuestos serían fácilmente dilucidados por el experto en la materia con la ayuda de **D1** y **D2**, realizando los reemplazos sugeridos en las posiciones 2 y 4 del grupo benzamida de **D2**.

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 donde la inhibición IC_{50} sobre las líneas HeLa, MCF-7 y MCF-7/ADR presenta valores entre 0.05 a $5\mu M$ (Ver columna 20, líneas 45-55) mientras los compuestos de la solicitud presentada para carcinoma de colon presenta valores de actividad biológica por ejemplo de $34.7\mu M$ en células HCT116 (Ver folio 120-solicitud presentada).

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 **D1** 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:

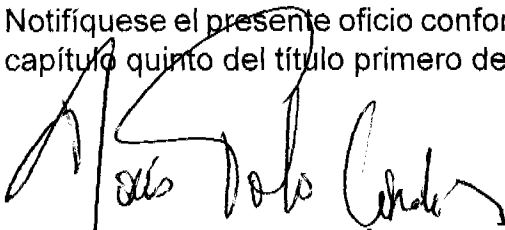
N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Agric.Biol.Chem, 47 (3), 593-596	1-8	Novedad Nivel Inventivo
D2	US 6,191,170	1-8	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Los compuestos de la solicitud presentada poseen la misma estructura esencial que los previamente divulgados por **D1**. El segundo uso de los compuestos no son patentables de acuerdo con la legislación colombiana (Decisión 486, artículo 21)
- El solicitante modifica el "linker" por funciones químicas análogas.
- No se evidencia el efecto superior de los compuestos empleando una misma línea celular.

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.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

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

CONCEPTO TÉCNICO No. 03237	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
-----------------------------------	--