

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 25
BOGOTÁ 8, COLO

768 169
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-049751- -00009-0000

Fecha: 2010-05-25 16:55:19 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTE/II Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05049751
Asunto : Solicitud de patente para **TIAZOL- (BI) -CICLO**
ALQUIL-CARBOXANILIDAS
Solicitante : BAYER CROPS SCIENCE AG
Clase : A01N 043/078, C07D 277/056
Fecha solicitud : 23 de mayo de 2005

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, de acuerdo con la sustitución de poder a mí otorgada por el doctor Emilio FERRERO, me refiero al Oficio No. 2635 notificado por fijación en lista del 26 de febrero de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 2635 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Claridad de las Reivindicaciones:

En forma resumida su Despacho concluye lo siguiente:

- La reivindicación 8 presenta un procedimiento que no se encuentra sustentado en la descripción. Por lo tanto dicha reivindicación no cumple con el requisito de concisión y sustento de la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

CAVELIER

ABOGADOS

2.2 Nivel Inventivo

769 170

En forma resumida su Despacho concluye que "un técnico medio en la materia a partir de las enseñanzas de D2, podría modificar la estructura planteada en ellas reemplazando algunos sustituyentes ó eliminando otros, y seguir esperando una actividad fungicida que evidentemente se deriva de la actividad planteada en el estado del arte".

3. Modificación a una solicitud en trámite:

Con el objeto de atender las anteriores observaciones y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 7 reivindicaciones.

Atiendo las observaciones de la manera siguiente:

- La reivindicación 8 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio.

Por lo anterior, el nuevo pliego reivindicatorio es claro y se encuentra soportado en la Descripción. Adicionalmente deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

3.1 Argumentos a favor del Nivel Inventivo de la presente invención:

Con respecto al análisis efectuado por su Despacho, mi representada respetuosamente expresa su total desacuerdo con respecto a que la

CAVELIER

ABOGADOS

presente solicitud carece de nivel inventivo. Cabe resaltar los siguientes puntos que claramente demuestran que la materia divulgada en la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

En primer lugar, de manera muy respetuosa no estoy de acuerdo con el Examinador en lo referente a que el cambio del átomo de halógeno de un átomo de flúor a uno de Hidrogeno, ^{no} resultaría obvio para una persona versada en la materia. Lo anterior, teniendo en cuenta que el compuesto citado en la Acción Oficial No. 2635 correspondiente a la anterioridad D2, puede ser modificado de muchas maneras diferentes, por ejemplo, se podría elegir otro compuesto heterocíclico, así como también otro grupo anilina, con el fin de encontrar compuestos mas activos.

Así las cosas, no es predecible de ninguna manera que exactamente este cambio en la molécula del compuesto reivindicado, en donde un átomo de flúor se cambia por uno de hidrogeno, resultara en compuestos con eficiencia fungicida mucho mas alta en comparación con los revelados en el estado del arte (D2).

Adicionalmente, mi Representada desea presentar datos Experimentales adicionales, en donde lo anterior se encuentra soportado y se demuestra el efecto sorprendente alcanzado por el compuesto reclamado en la presente invención, debido a que la eficiencia en la protección de plantas contra dos hongos patógenos del compuesto reclamado se muestra como evidentemente mayor en comparación con la eficiencia del compuesto revelado en D2.

Por lo anterior, resulta evidente que el compuesto formula I reclamado en la presente invención **NO puede ser derivado de forma obvia a partir de la anterioridad citada.**

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria,

CAVELIER

ABOGADOS

respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

4. Anexos.

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Pruebas Experimentales Comparativas, Documento "COMPARATIVE BIOLOGICAL DATA".
- Sustitución de poder otorgada a mi favor por el doctor Emilio FERRERO.

Señora Directora,

Luz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. No. 23.555

CC. 35.456.344 de Usaquén

COLO-13549-841-029-3

DVF\DV\F\ID-171552\WPC13549

26/ No. M-2010-171552\DV\F

173

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BAYER CROPSCIENCE AG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania Dirección: Alfred-Nobel-Strasse 50 40789 Monheim Alemania Domicilio: Monheim Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344 TP 23.555</u>
4	Número de expediente: <u>05049.751</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 7 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA:  C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555	

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

174
123
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

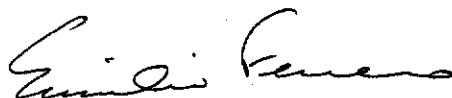
Poderdante : **BAYER CROPSCIENCE AG**

Poder conferido el : 12/02/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

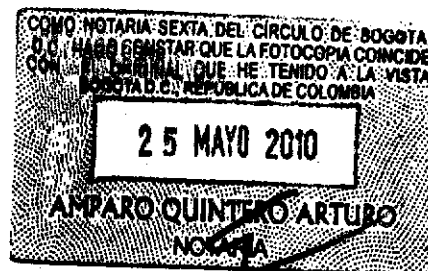
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

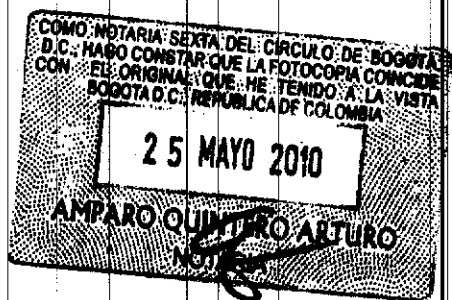
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



6 -

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **30 OCT 2009**
Ante el
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
Compareció (eron) *Emilio Fereira*
Fuere Clemencia Bobber
Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
CC 438 0111 + 710 29
CC 35 456 12 7 55
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

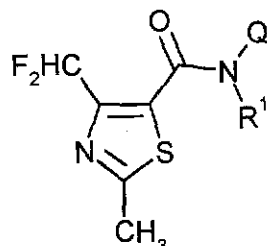
Emilio Fereira
Fuere Clemencia Bobber



175
174

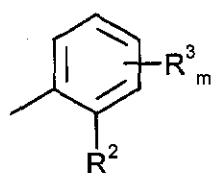
REIVINDICACIONES

1.- Tiazol-(bi)cicloalquil-carboxanilidas de la fórmula (I)



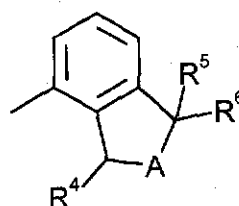
en la que

Q significa un grupo



(Q-1)

or



(Q-2)

R¹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈; haloalquilo C₁-C₆, halocicloalquilo C₃-C₈ en cada caso con 1 a 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo;

R² significa, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, bicicloalquilo C₆-C₁₂ o bicicloalquenilo C₆-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₆,

R³ significa flúor, cloro, bromo o metilo,

M significa 0, 1 o 2,

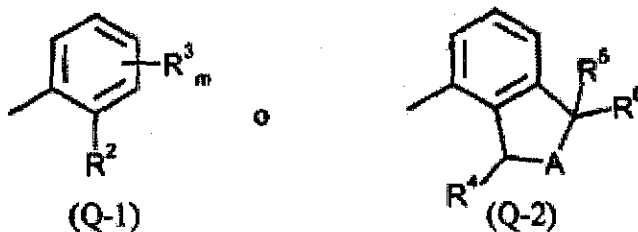
A significa CR¹²,

R⁴, R⁵, R⁶ y R¹² significan, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo o etilo,

2.- Tiazol-(bi)cicloalquil-carboxanilidas de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en la que

176
175

Q significa un grupo



R¹ significa hidrógeno; alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆; haloalquilo C₁-C₄, halocicloalquilo C₃-C₆ teniendo en cada caso 1 a 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo;

R² significa, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂, cicloalquenilo C₃-C₁₂, bicicloalquilo C₆-C₁₂ o bicicloalquenilo C₆-C₁₂ cada uno de los cuales se encuentra opcionalmente substituido por sustituyentes del grupo conformado por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄,

R³ significa flúor, bromo o metilo,

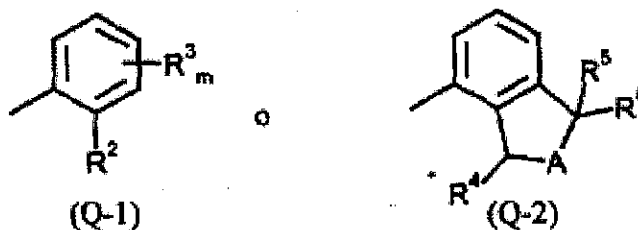
M significa 0, 1 o 2

A significa CR¹²,

R⁴, R⁵, R⁶ y R¹² significan, independientemente entre sí, hidrógeno, metilo o etilo

3.- Tiazol-(bi)cicloalquil-carboxanilidas de la fórmula (I), según la reivindicación 1, en la que

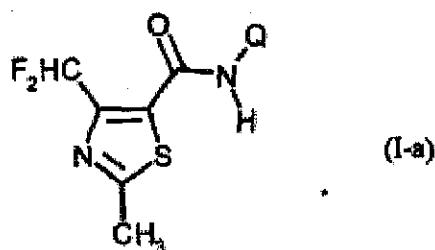
Q significa un grupo



177
776

- R¹ significa hidrógeno, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, pentilo o hexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, trifluórmethyl, triclorometilo, trifluoretilo,
- R² significa, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquenilo C₃-C₁₀, bicicloalquilo C₆-C₁₀ o bicicloalquenilo C₆-C₁₀ cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, metoxi, etoxi, n- o isopropoxi, por n-, iso-, sec- o tert-butoxi, trifluórmethyl, difluórmethyl, triclorometilo, difluorclorometilo,
- R³ significa flúor, bromo o metilo,
- M significa 0, 1 o 2
- A significa CR¹²,
- R⁴ significa metilo o etilo,
- R⁵ y R⁶ significan metilo,

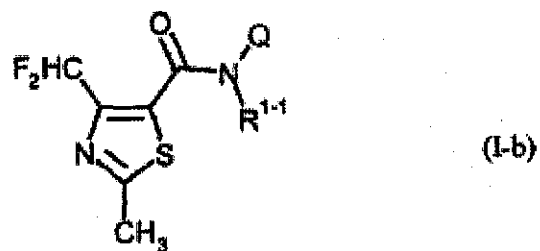
4.- Tiazol-(bi)cicloalquil-carboxanilidas de la fórmula (I-a)



en la que

Q tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

5.- Tiazol-(bi)cicloalquil-carboxanilidas de la fórmula (I-b)

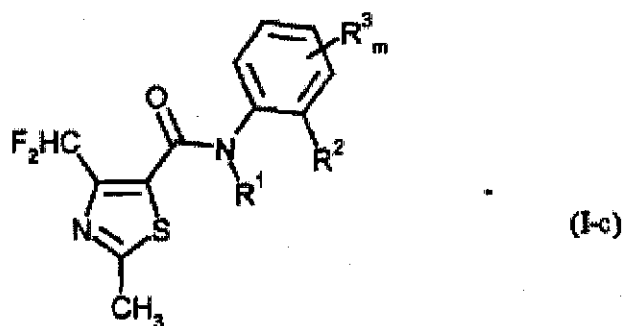


en la que

Q tiene el significado indicado en la reivindicación 1,

R¹⁻¹ significa alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈; haloalquilo C₁-C₆, halocicloalquilo C₃-C₈ teniendo en cada caso 1 a 9 átomos de flúor, de cloro y/o de bromo;

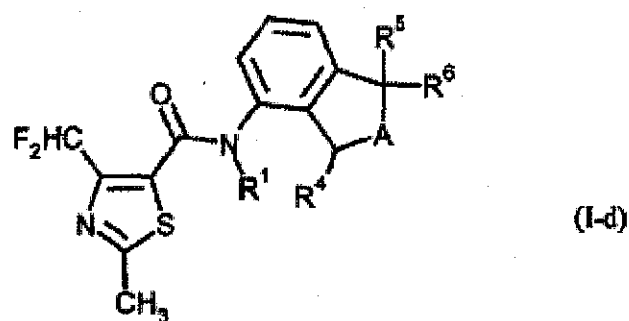
6.- Tiazol-(bi)cicloalquil-carboxanilidas de la fórmula (I-c)



en la que

R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

7.- Tiazol-(bi)cicloalquil-carboxanilidas de la formula (I-d)



en la que

A, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

COMPARATIVE BIOLOGICAL DATA

1

Example

Alternaria test (tomatoes) / protective

Solvent: 24,5 parts by weight of acetone
24,5 parts by weight of dimethylacetamide
Emulsifier: 1 part by weight of alkylaryl polyglycol ether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for protective activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound at the stated rate of application. After the spray coating has dried on, the plants are inoculated with an aqueous spore suspension of *Alternaria solani*. The plants are then placed in an incubation cabinet at approximately 20°C and a relative atmospheric humidity of 100 %.

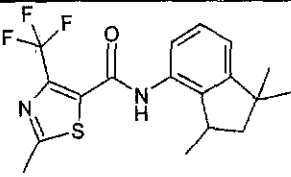
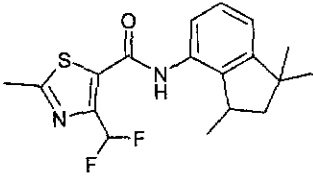
The test is evaluated 3 days after the inoculation. 0% means an efficacy which corresponds to that of the control while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

LEA36186

170
~~779~~
179

Table

Alternaria test (tomatoes) / protective

Active compound known from <u>US 4,837,242</u> :	Rate of application of active compound in ppm	Efficacy in %
	100	30
<u>According to the invention:</u>		
	100	91

Example**Botrytis test (beans) / protective**

Solvent: 24,5 parts by weight of acetone

24,5 parts by weight of dimethylacetamide

Emulsifier: 1 part by weight of alkylaryl polyglycol ether

To produce a suitable preparation of active compound, 1 part by weight of active compound is mixed with the stated amounts of solvent and emulsifier, and the concentrate is diluted with water to the desired concentration.

To test for protective activity, young plants are sprayed with the preparation of active compound. After the spray coating has dried on, 2 small pieces of agar covered with growth of *Botrytis cinerea* are placed on each leaf. The inoculated plants are placed in a darkened chamber at 20°C and a relative atmospheric humidity of 100%.

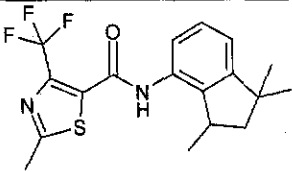
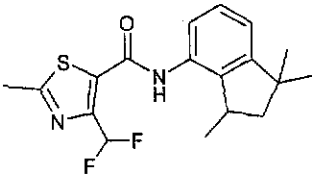
2 days after the inoculation, the size of the lesions on the leaves is evaluated. 0% means an efficacy which corresponds to that of the control, while an efficacy of 100% means that no disease is observed.

LEA36186

181 182

Table

Botrytis test (beans) / protective

Active compound <u>known from US 4,837,242:</u>	Rate of application of active compound in ppm	Efficacy in %
	100	11
<u>According to the invention:</u>		
	100	100

183
182

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202085
Bogotá, D.C.,

Abogado
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ASUNTO	Radicación	05049751
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	E.1 05 14
	Folios	5

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional: PCT/EP2003/011392
Fecha de Presentación Internacional: 2003-10-15

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

Capítulo descriptivo: Folios 58 a 105 y 117 tal y como fueron presentados.

Capítulo reivindicatorio: Folios 106 a 116 tal y como fueron presentados.

Folios 157 a 162 modificados.

Prioridad: Folio 2 DE 10250110,6 2002-10-28.

Respuesta del solicitante: Folios 152 a 155.

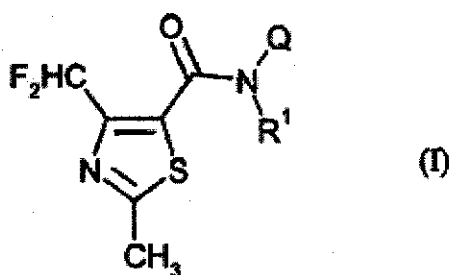
Segunda respuesta del solicitante: Folios 169 a 172 y 179 a 182.

Nuevo capítulo reivindicatorio: Folios 175 a 178.

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Tiazol-(bi)cicloalquil-carboxanilidas. Folio 2.

Objeto de la invención: El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a nuevas tiazol-(bi)-cicloalquil-carboxanilidas de fórmula (I).



El problema técnico planteado en la presente solicitud indica que un gran número de tiazol-(bi)-cicloalquil-carboxanilidas del arte previo, tienen propiedades fúngicas. Y aunque la actividad de esos productos es buena, deja mucho que desear en muchos casos, por ejemplo con ocasión de cantidades de aplicación bajas. Por lo tanto existe la necesidad de nuevos derivados que tengan propiedades mejoradas. Para solucionar este problema técnico la solicitud plantea nuevas tiazol-(bi)-cicloalquil-carboxanilidas de fórmula (I) que presentan una actividad fúngica sensiblemente mejor que la de los derivados del arte previo.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC C07D 277/56, A01N 43/78.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El nuevo capítulo reivindicatorio continua siendo muy amplio, en vista de que para las posibles estructuras que contengan el radical (Q-1) no se demostró una actividad mejorada con respecto al arte previo. Más aun el mismo encabezado de la reivindicación 1 e inclusive el título de la invención no incluyen ese tipo de estructuras. Es decir cuando Q es Q-1. El solicitante debe limitar.

En consecuencia el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de concisión, y sustento en la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486 o art.22 Tratado PCT.

4. Determinación del Estado de la Técnica

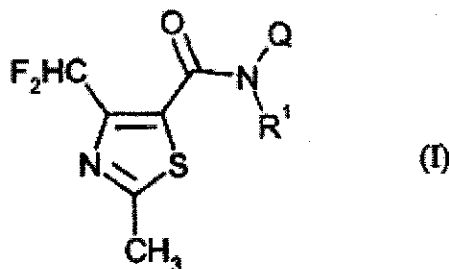
Considerando que la fecha de la prioridad de la solicitud internacional PCT es 2002-10-28, se realizó la búsqueda en el estado de la técnica y se encontraron los documentos relacionados a continuación, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	W002/059086	Carboxamides as fungicides in agriculture	2002-08-01
D2	US4837242	Thiazoles and pyrazoles as fungicides	1989-06-06

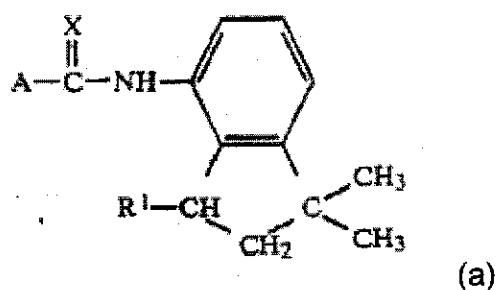
5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La solicitud de patente en estudio presenta tiazol-(bi)-cicloalquil-carboxanilidas de fórmula (I).

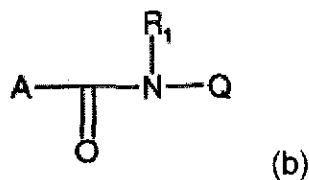


El documento D2 divulga compuestos de fórmula (a) tipo tiazol-(bi)-cicloalquil-carboxanilidas que tiene una buena actividad fungicida.

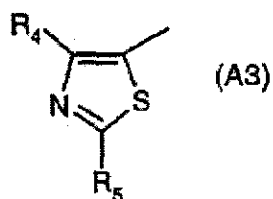


Al comparar la estructura planteada en esta solicitud con la divulgación de D2 se observa que son estructuras equivalentes y la diferencia se reduce al reemplazo de un átomo de flúor por uno de hidrógeno, tal como se ilustra en la tabla comparativa 3.

En contraste el documento D1 divulga compuestos de fórmula (b) tipo carboxamidas, que tienen muy buena actividad fungicida y en donde se sugiere claramente un radical CF_2H en la misma posición acá reclamada; tal como se ilustra en la tabla comparativa 3.



Donde A significa



Y Q significa

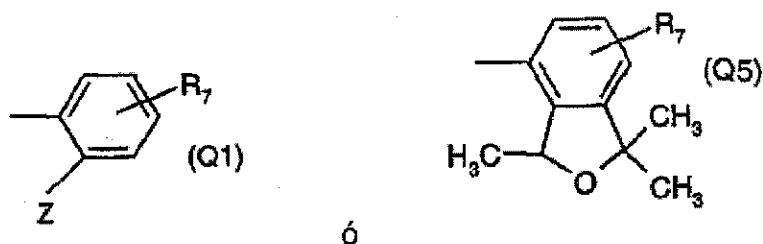
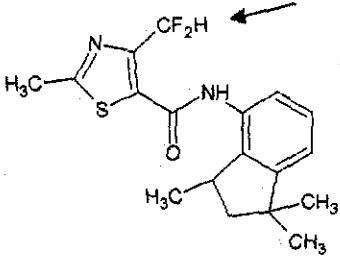
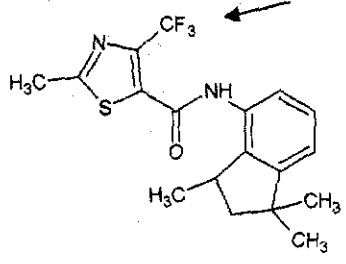
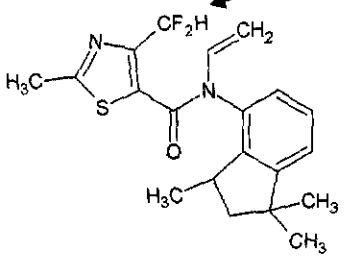


Tabla comparativa 3.

Cuando en la solicitud	Cuando en la anterioridad D2	Cuando en la anterioridad D1
$R^1 = H$	$R^1 = \text{metilo}$	$A = A3, R_4 = CF_2H, R_5 = Me$
$Q = Q-2$	$X = O$	$Q = Q6, R_7 = H$
$A = CR^{12}$ siendo $R^{12} = H$	$A = \text{anillo de tiazol donde } Y^1 = \text{metilo}, R^2 = -CF_3$	$R_1 = \text{etileno}$
$R^4 = R^5 = R^6 = \text{metilo}$		
Se obtiene la siguiente estructura		
		

En este orden de ideas, una persona medianamente versada en la materia, combinando las enseñanzas de los documentos D1 y D2, podría de forma evidente plantear una estructura como la acá presentada y seguir esperando una alta actividad fungicida.

En consecuencia el compuesto de fórmula (I) de la presente solicitud no representa un salto cualitativo en la técnica, se deriva de manera obvia del arte previo y definitivamente carece de nivel inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Si bien es cierto que a diferencia de esta solicitud; el documento D1 incluye específicamente un radical insaturado unido al átomo de nitrógeno de la amida central; la sugerencia del documento D1 es totalmente clara al incluir un radical CF_2H en la posición 5 del anillo de tiazol (pagina 2, folio 142). De modo tal que para un técnico medio, dicha modificación era claramente derivable del estado del arte.

Se tuvieron en cuenta los demás argumentos del solicitante.

[Handwritten squiggle]

187
186

7. Conclusión

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	W002/059086	1-7	Nivel Inventivo
D2	US4837242	1-7	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de 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 Nº 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones

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

20 AGO. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2787

EXAMINADOR TÉCNICO

Código No.202085

187
67
788

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 October 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/086476 A1

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 51/00
- (21) International Application Number: PCT/US03/08883
- (22) International Filing Date: 21 March 2003 (21.03.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/370,668 8 April 2002 (08.04.2002) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
BIOSTREAM, INC. [US/US]; 160, Second Street,
Cambridge, MA 02142 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BABICH, John, W. [US/US]; 438 Tilden Road, North Scituate, MA 02066 (US). MARESCA, Kevin, P. [US/US]; 57 Merrimack Meadow Lane, Tewksbury, MA 01876 (US).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (74) Agents: GORDON, Dana, M. et al.; Patent Group, Foley Hoag LLP, 155 Seaport Boulevard, Boston, MA 02210 (US).
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TECHNETIUM-LABELED ROTENONE DERIVATIVES, AND METHODS OF USE THEREOF

(57) Abstract: One aspect of the present invention relates to Tc-99m-labeled rotenone derivatives. These derivatives are useful, for example, as myocardial blood flow imaging agents. Reported herein are the synthesis, radiolabeling, and testing of Tc-99m-labeled rotenone complexes as single photon emitting probes for improved delineation of myocardial perfusion. The Tc-99m-rotenone derivatives have unique properties. The instant invention also relates to technetium-99m-labeled rotenone derivatives which exhibit high uptake and retention in the myocardium in proportion to flow. Another aspect of the present invention relates to kits comprising a Tc-99m-labeled rotenone derivative.

WO 03/086476 A1

788
67
189

Importantly, the chemistry of $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ has been elucidated and simplified to the point where the methods are routine and offer a practical alternative to the currently employed Tc(V) chemistry. In contrast to the highly reactive Tc(V)-oxo cores, where the chemistry is sometimes unpredictable and includes labeling cleanup steps, the Tc(I) method offers an attractive labeling alternative. However, unlike the Tc(V)-oxo core, the $\text{Tc(I)}(\text{CO})_3^+$ core limits the number of possible coordination geometries available for Tc due to the presence of the three carbonyl groups. The facial arrangement of carbonyl ligands around the metal center also impose steric constraints on the binding possibilities of the remaining three sites.

Moreover, the $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ complex can be readily prepared in saline under 1 atm of carbon monoxide (CO). This water and air stable Tc(I) complex is a practical precursor to highly inert Tc(I) complexes, due in part to the d^6 electron configuration of the metal center. As already pointed out, the preparation of the organometallic tris(aquo) ion is simple and straightforward, allowing for convenient manipulation and product formation. Substitution of the labile H_2O ligands has been shown to leave the $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ core intact. This stable core has the additional advantage of being smaller and less polar than the routinely employed Tc(V)-oxo systems. This characteristic could be advantageous in biologically relevant systems where the addition of the metal center effects the size, shape, and potentially the bioactivity of the compounds.

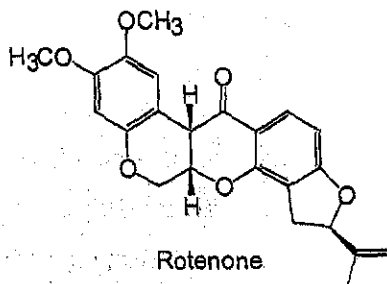
Although various chelators are currently employed in the binding of technetium, all of these tracers suffer from one or more disadvantages which render them less than ideal: HYNIC requires coligands; MAG3 may be only used with the Tc(V)-oxo species; EDTA/DTPA is used primarily primarily with Tc(V)-oxo and its ability to retain label is poor. Hence, additional Technetium-99m chelators are needed. Novel radiolabeled chelators that display rapid, efficient labeling and demonstrate superior labeling retention for both Tc(V)-oxo and Tc(I)-tricarbonyl cores without the use of coligands are attractive candidates for clinical evaluation as potential chelators for biologically relevant molecules.

Rotenone

Rotenone has a high affinity for mitochondria. The myocardium is an organ rich in mitochondria. Novel technetium radiolabeled rotenone analogs that display efficient myocardial uptake and adequate myocardial retention are attractive candidates for clinical evaluation of myocardial blood flow. Over the past six years several research groups have been involved in the development of radiolabeled analogs of the natural product rotenone as

189
673
190

a marker of mitochondrial content and activity. Rotenone is a specific, high-affinity inhibitor of complex I (NADH:ubiquinone oxidoreductase), the proximal enzyme of the mitochondrial electron transport chain. Since rotenone inhibition defines the activity of complex I, defects in radiotracer binding can be expected to reflect functional changes in the enzyme, and hence, abnormalities of the mitochondrial energy metabolism.



Labeled rotenone studies have focused on brain and heart imaging (organs enriched with mitochondria) using tritium, carbon-11, fluorine-18, and iodine-125 isotopes. VanBrocklin HF, Enas JD, Hanrahan SM, Brennan K.M, O'Neil JP, Taylor SE. "[F-18]Fluorodihydrorotenone: Synthesis and evaluation of a mitochondrial electron transport chain (ETC) complex I probe for PET" J. Nucl. Med. (1994) 35(5): 73P; Marshall, R.C., Powers-Risius, P., Reutter, B.W., Taylor, S.E., VanBrocklin, H.F., Huesman, R.H., Budinger, T.F. "Kinetic analysis of 125I-Iodorotenone as a deposited myocardial flow tracer: comparison with 99mTc-sestamibi" J. Nucl. Med. (2001) 42: 272-281; Blandini F and Greenamyre JT "Assay of [³H]Dihydrorotenone Binding to Complex I in Intact Human Platelets" Analytical Biochem.(1995) 230:16-19; Charalambous A, Manger TJ, Kilbourn MR "Synthesis of (2-[¹¹C]Methoxy)rotenone, a Marker of Mitochondrial Complex I Activity" Nucl. Med. Biol.(1995) 22:65-69; O'Neil JP, Marshall RC, Powers-Risius P, VanBrocklin HF "[F-18]Fluororotenoids: Evaluation of Potential Myocardial Imaging Agents in an Isolated, Perfused Rabbit Heart Model" Poster #P1 presented to the 19th Annual Western Regional Meeting, Society of Nuclear Medicine, Monterey, CA. October 20-23, 1994; VanBrocklin HF, Enas JD, Hanrahan SM, O'Neil JP "Fluorine-18 Labeled Dihydrorotenone Analogs: Preparation and Evaluation of PET Mitochondrial Probes" Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals,(1995) 37: 217-219; Kenski, DM; VanBrocklin, HF; O'Neil, JP. "Fluorine-18 Labeled Rotenone Analogs: Preparation and Evaluation of PET Mitochondrial Probes" J. Labelled Compd. Radiopharm.,(1999) 42, suppl. 1, S333-335. Studies on iodine-125 labeled rotenone in isolated blood perfused rabbit heart, a unique model for evaluating myocardial imaging agents, have demonstrated

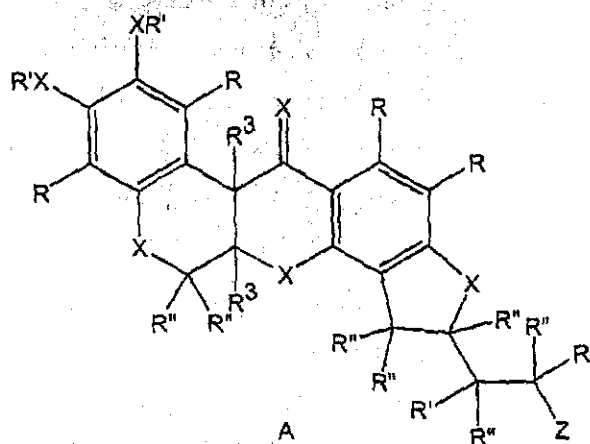
790
654
191

extraction superior to that of Tc-99m sestamibi (0.84 ± 0.05 compared to 0.48 ± 0.10).
Marshall, R.C., Powers-Risius, P., Reutter, B.W., Taylor, S.E., VanBrocklin, H.F.,
Huesman, R.H., Budinger, T.F. "Kinetic analysis of ^{125}I -Iodorotenone as a deposited
myocardial flow tracer: comparison with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi" J. Nucl. Med. (2001) 42: 272-
5 281. It also was found to have greater net heart retention than that of Tc-99m sestamibi at 1
min (0.77 ± 0.08 vs. 0.41 ± 0.11) and at 26 min (0.46 ± 0.13 vs. 0.27 ± 0.11) and better
correlation with true flow.

Recently, an ^{18}F -radiolabeled rotenone compound was developed and the ability to
target the heart was demonstrated. VanBrocklin HF, Enas JD, Hanrahan SM, Brennan
10 K.M, O'Neil JP, Taylor SE "[F-18]Fluorodihydrototenone: Synthesis and evaluation of a
mitochondrial electron transport chain (ETC) complex I probe for PET" J. Nucl. Med.
(1994) 35(5): 73P. Subsequent studies with a ^{125}I -iodorotenone analog demonstrated
superior extraction, retention, and uptake characteristics compared with that of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -
sestamibi in the *in vitro* rabbit heart. Marshall, R.C., Powers-Risius, P., Reutter, B.W.,
15 Taylor, S.E., VanBrocklin, H.F., Huesman, R.H., Budinger, T.F. "Kinetic analysis of ^{125}I -
Iodorotenone as a deposited myocardial flow tracer: comparison with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi" J.
Nucl. Med. (2001) 42: 272-281. The agent also demonstrated good linearity in relation to
blood flow over a wide range of flow values.

Summary of the Invention

20 One aspect of the present invention relates to a complex represented by A:



wherein

X represents independently for each occurrence O or S;

191
192

Z represents a chelator comprising a radionuclide;

R represents independently for each occurrence H, lower alkyl, or halogen;

R' represents independently for each occurrence lower alkyl;

R'' represents independently for each occurrence H, or lower alkyl;

5 R³ represents independently for each occurrence H, or lower alkyl; and

the stereochemical configuration at any stereocenter of a complex represented by A is R, S, or a mixture of these configurations.

In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein X represents O.

10 In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein Z represents a chelator selected from the group consisting of bis(2-pyridylmethyl)amines, N-pyridyl-2-amino-carboxylic acids, N_xS_y chelators, wherein x is 1, 2, 3, or 4, and y is 0, 1, 2, 3, or 4, DTPA, EDTA, SHNH, and mercaptoacetyltriptides.

15 In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein Z represents a chelator selected from the group consisting of bis(2-pyridylmethyl)amines, N-(2-pyridylmethyl)-2-amino-carboxylic acids, and N_xS_y chelators, wherein x is 1, 2, 3, or 4, y is 0, 1, 2, or 3, and the sum of x and y is 4.

20 In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein Z represents a chelator selected from the group consisting of bis(2-pyridylmethyl)amine, N-(2-pyridylmethyl)glycine, and N₂S₂ chelators.

In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein said radionuclide is technetium.

25 In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein R represents H.

In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein R' represents methyl.

In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein R'' represents H.

192
8/6
193

In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein X represents O; Z represents a chelator selected from the group consisting of bis(2-pyridylmethyl)amines, N-(2-pyridylmethyl)-2-amino-carboxylic acids, and N_xS_y chelators, wherein x is 1, 2, 3, or 4, y is 0, 1, 2, or 3, and the sum of x and y is 4; and said radionuclide is technetium.

In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein X represents O; Z represents a chelator selected from the group consisting of bis(2-pyridylmethyl)amine, N-(2-pyridylmethyl)glycine, and N_2S_2 chelators; and said radionuclide is technetium.

10 In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein X represents O; Z represents a chelator selected from the group consisting of bis(2-pyridylmethyl)amines, N-pyridyl-2-amino-carboxylic acids, N_xS_y chelators, wherein x is 1, 2, 3, or 4, and y is 0, 1, 2, 3, or 4, DTPA, EDTA, SHNH, and mercaptoacetyltriptides; said radionuclide is technetium; R represents H; R' represents methyl; R'' represents H; R³ represents H; and the stereochemical relationship between the
15 two instances of R³ is *cis*.

In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein X represents O; Z represents a chelator selected from the group consisting of bis(2-pyridylmethyl)amines, N-(2-pyridylmethyl)-2-amino-carboxylic acids, and N_xS_y chelators, wherein x is 1, 2, 3, or 4, y is 0, 1, 2, or 3, and the sum of x and y is 4; said radionuclide is technetium; R represents H; R' represents methyl; R'' represents H; R³ represents H; and the stereochemical relationship between the two
20 instances of R³ is *cis*.

In certain embodiments, the present invention relates to a complex represented by A and the attendant definitions, wherein X represents O; Z represents a chelator selected from the group consisting of bis(2-pyridylmethyl)amine, N-(2-pyridylmethyl)glycine, and N_2S_2 chelators; said radionuclide is technetium; R represents H; R' represents methyl; R'' represents H; R³ represents H; and the stereochemical relationship between the two
25 instances of R³ is *cis*.

30 Another aspect of the present invention relates to a composition, comprising a complex of the present invention; and a pharmaceutically acceptable excipient.

A third aspect of the present invention relates to a method of imaging a region in a

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



193 67 197

(43) International Publication Date
14 March 2002 (14.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/20008 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/35**,
C07D 311/64, 311/70

(74) Agents: **LEWIS, Donald, G. et al.**; The Scripps Research
Institute, 10550 North Torrey Pines Road, TPC-8, La Jolla,
CA 92037 (US).

(21) International Application Number: **PCT/US01/28104**

(22) International Filing Date:
6 September 2001 (06.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/230,630 6 September 2000 (06.09.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **THE
SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE** [US/US]; 10550
North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **NICOLAOU,
Kyriacos, C.** [US/US]; 9625 Blackgold Road, La Jolla,
CA 92037 (US). **PFEFFERKORN, Jeffrey** [US/US];
5541 Summer Ridge Lane, Apt. 1, Kalamazoo, MI 49009
(US). **CAO, Guo-Qiang** [CN/US]; 4235 Via Rio, Thou-
sand Oaks, CA 91320 (US). **ROECKER, Anthony, J.**
[US/US]; 3337 Clairemont Drive, #4, San Diego, CA
92117 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/20008 A1

(54) Title: **INHIBITORS OF NADH:UBIQUINONE OXIDOREDUCTASE**

(57) Abstract: Novel benzopyran-based inhibitors of NADH:ubiquinone oxidoreductase are designed, synthesized, and shown to have anti-cancer activity.

654
794-198

INHIBITORS OF NADH:UBIQUINONE OXIDOREDUCTASE

Description

Technical Field:

The invention relates to inhibitors of NADH:ubiquinone oxidoreductase. More particularly, the invention relates to benzopyran-based inhibitors of NADH:ubiquinone oxidoreductase and to their use.

Background:

NADH:ubiquinone oxidoreductase (Complex I, Figure 1) is the first of three large enzyme complexes located in the cell's inner mitochondrial membrane which form the electron transport chain that carries electrons from NADH to molecular oxygen during oxidative phosphorylation. A variety of natural and synthetic inhibitors of Complex I (see representative examples in Figure 2) have found multiple applications (Degli Esposti, M. *Biochim. Biophys. Acta* 1998, 1364, 222-235). There is significant interest in developing small molecule inhibitors of this enzyme for use as biological probes, insecticides, and potential chemopreventive/chemotherapeutic agents. Herein, the application of novel natural product-like libraries is disclosed for the discovery of a family of potent benzopyran-based inhibitors.

Summary:

The synthetic combinatorial libraries, modeled after natural products, were utilized to discover novel and structurally simple bioactive compounds as inhibitors of the enzyme NADH:ubiquinone oxidoreductase. The lead inhibitors were then optimized through the synthesis of focused libraries which refined specific sub-units of the lead compounds. Ultimately a collection of benzopyran-based inhibitors with IC_{50} values 18 - 55 nM were identified. Several of these inhibitors were then evaluated in cell-based assays to evaluate their cytotoxic and cytostatic properties. Interestingly, while most of the compounds were relatively non-cytotoxic, several exhibit potent cytostatic

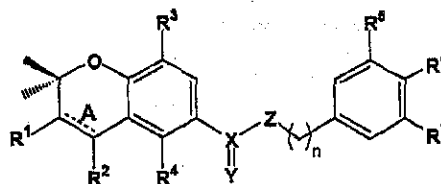
PS
6-74
196

- 23 -

What is claimed is:

1. A compound represented by the following structure:

5



wherein:

A is a π -bond that is either present or absent;

10 R^1 and R^2 are radicals independently selected from the group consisting of
-H, -F, -Cl, and -Br;

R^3 and R^4 are radicals independently selected from the group consisting of
-H, and -OH;

R^5 , R^6 and R^7 are radicals independently selected from the group consisting
of -H, -OMe, -F, -Cl, and -Br;

15 Z is a diradical selected from the group consisting of $-(CH_2)-$ and $-O-$;

X is selected from the group consisting of carbon and sulfur;

Y is either absent or is a diradical or pair of radicals selected the group of
consisting of $=O$, $=S$, $=CH_2$, $=CF_2$, $=NOH$, $=NOMe$, $=NOBn$ and $(-H, -H)$;
and

20 n is either 0 or 1;

with the following provisos;

if X is sulfur, then Y is absent;

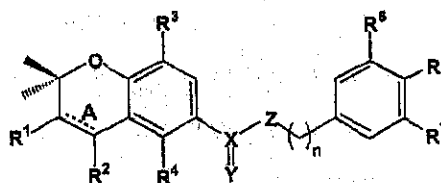
if n is 0, then Z is $-(CH_2)-$; and

if R_4 is -OH and Y is $=O$, then Z is -O- or -S-.

25

2. A compound represented by the following structure:

30



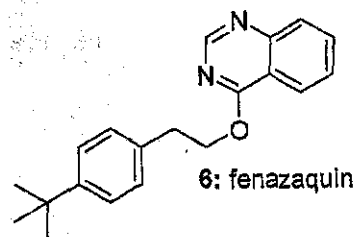
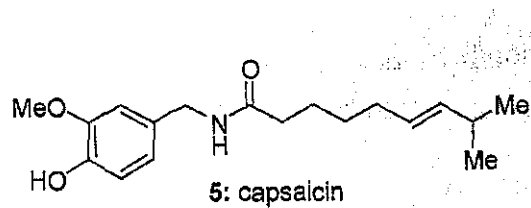
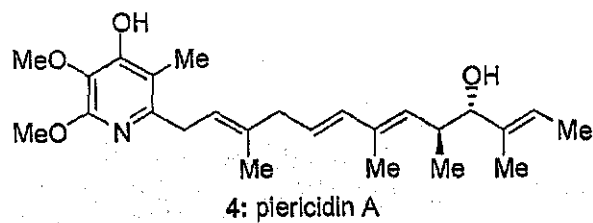
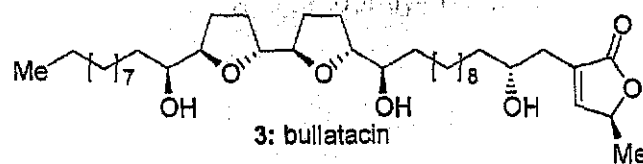
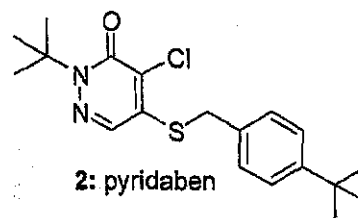
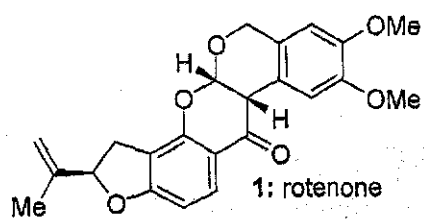
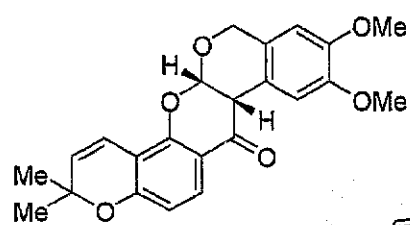
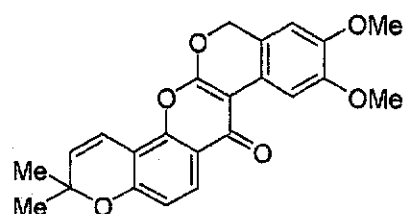
196
~~68~~
~~79~~

Figure 2

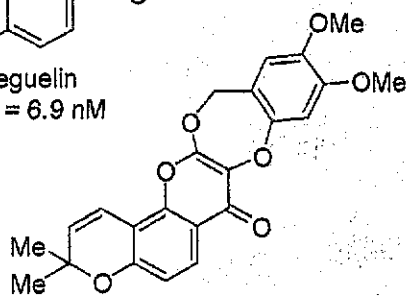
197
66
198



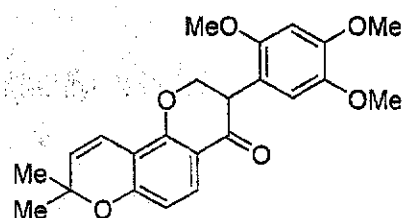
7: deguelin
 $IC_{50} = 6.9 \text{ nM}$



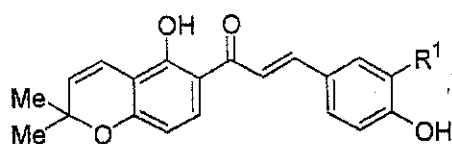
8: dehydrodeguelin
 $IC_{50} = 1600 \text{ nM}$



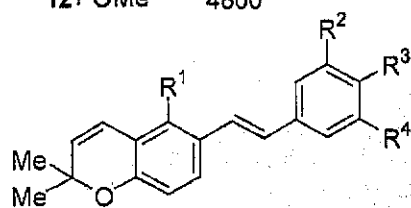
9: oxadehydrodeguelin
 $IC_{50} = 138 \text{ nM}$



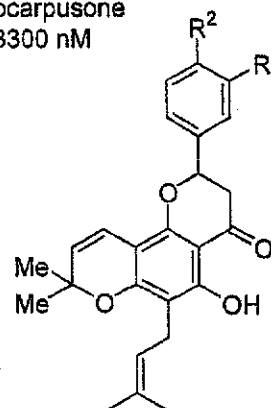
10: lonchocarpusone
 $IC_{50} = 3300 \text{ nM}$



	R ¹	IC ₅₀ (nM)
11	H	4900
12	OMe	4800



	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ (nM)
13	OMe	H	OH	H	5300
14	OMe	H	OH	OMe	8100
15	H	OMe	OMe	OMe	4900



	R ¹	R ²	IC ₅₀ (nM)
16	OMe	OMe	2100
17	OH	OMe	2000
18	OMe	OH	680

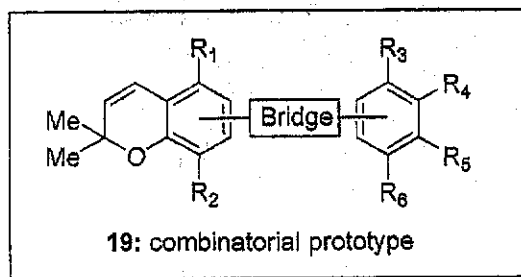


Figure 3