

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00020444 00010002 Folios: 11  
Fecha (AMD): 2005-05-11 17:11:42  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: Expediente No. 00.020.444

Solicitud de patente titulada: "PROCEDIMIENTO E INTERMEDIOS PARA  
PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS DERIVADOS DE  
QUINAZOLINA"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

**RESPUESTA AL OFICIO No. 12122 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 55, DE  
FECHA 17 DE FEBRERO DE 2005, (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 legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- El Examinador objeta la unidad de invención de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

245  
~~249~~

"La presente solicitud no tiene unidad inventiva presentando los siguientes grupos de invenciones:

a) Reivindicaciones 1-10, 11-13 (parcial mente (sic) porque es una mezcla) y 17, las cuales se tratan de un proceso para obtener N(3-etilfenil)-4-quinolinamina.

b) Reivindicaciones 14 a 16, 11 a 13 (parcialmente, porque es una mezcla de las dos invenciones), se refieren a un proceso para la (sic) obtener derivados de 6,7-dialcoxi-4-anilino-quinazolin."

b- Con el objeto de superar las objeciones del Examinador en cuanto a unidad de invención, me permito **DESISTIR** de las Reivindicaciones 14 a 16, las cuales se presentarán en una Solicitud Divisional. Para tal efecto me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, al igual que el recibo de pago correspondiente a la modificación de la solicitud en trámite.

c- Con relación a las Reivindicaciones 11 a 13, listadas por el Examinador como pertenecientes a los dos grupos (a y b), considero que éstas mantienen unidad de invención con las Reivindicaciones 1 a 10. Las Reivindicaciones 11 a 13 tienen como objeto la producción de compuestos intermediarios útiles en la obtención de los compuestos de partida, es decir compuestos comprendidos en la Reivindicación 1 y por esta razón, poseen una relación directa con las Reivindicaciones 1 a 10. Por lo tanto, insisto con las Reivindicaciones 11 a 13 en esta solicitud.

2. a- El Examinador objeta la novedad de la presente invención con base en el documento US 5747498 ("D1"), y por medio de los siguientes argumentos:

"La anterioridad D1 describe los procesos para obtener los compuestos derivados alquilil y azido-4 sustituido 4-anilinoquinazolinas de fórmula (I).

(...)

Especialmente los procesos descritos especialmente (sic) en los ejemplos 2, 3, 7, 13 y 47, de esta anterioridad.

El proceso para la obtención de los compuestos de fórmula (I) reclamado en la solicitud en estudio, está descrito en la anterioridad, y como proceso es igual al que (sic) descrito por la anterioridad, porque son llevados a cabo en las mismas etapas, para obtener los mismos compuestos, por lo tanto no se observa el aporte tecnológico al estado de la técnica."

b- De manera respetuosa, difiero del análisis expuesto por el Examinador. El proceso divulgado por la anterioridad D1 involucra una reacción inicial entre la 3-etinilanilina desprotegida y el derivado de 4-cloroquinazolina (Ejemplo 2 del documento US 5747498), mientras que en la presente invención la 3-etinilanilina contiene un grupo protector. Adicionalmente, el Ejemplo 7 de D1 divulga un proceso que involucra una reacción entre 3-etinil-2-metilanilina protegida y un

al  
3 se  
omites  
3, 13 y 47  
9

derivado de 4-cloroquinazolina, en el cual el grupo protector se elimina mediante carbonato de potasio anhidro en metanol, mientras que la presente invención utiliza fluoruro de tetra-alquilamonio cuando el grupo protector es  $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$  para eliminar el grupo protector.

c- Con base en lo anteriormente expuesto, resulta claro que el proceso reclamado por la presente invención es diferente a aquel que divulga D1. En consecuencia, dicho documento no anticipa el proceso de síntesis reclamado por la presente invención, cumpliendo de esta manera con el requisito de novedad.

3. Con lo anterior considero se han resuelto las objeciones presentadas por el Examinador y que por consiguiente la solicitud está en condición de ser concedida. Sin embargo, si el Examinador considera que existen nuevas objeciones o continúan algunas pendientes, le ruego emita un segundo examen de fondo con el fin de permitir al solicitante proporcionar una contestación mayor aclaración.

Atentamente,



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

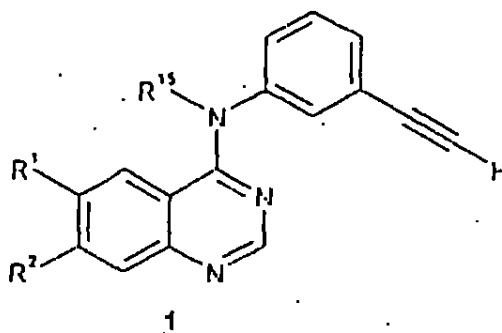
Adjunto: Capítulo Reivindicatorio Modificado  
Recibo de Pago

247  
251

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de  
5 fórmula 1

10



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del citado  
compuesto, fórmula en la que:

15

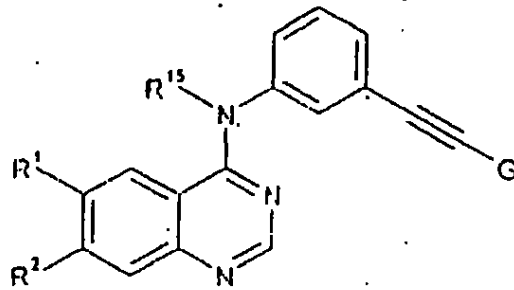
cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona independientemente  
de alquilo  $C_1-C_{10}$  y alcoxi  $C_1-C_{10}$ , en los que los citados  
alquilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con hasta  
2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí  
y alcoxi  $C_1-C_6$  y

20

$R^{15}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$  o  $-(CH_2)_q$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), en el que  
 $q$  es un número entero de 0 a 4,  
procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula

2

45



2

en la que  $R_{15}$ ,  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido anteriormente y G es un grupo bloqueante seleccionado de  $-C(OH)R^3R^4$  y  $-SiR^3R^4R^5$ , en los que cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , ~~\_\_\_\_\_~~ con (a) un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en un disolvente que comprende alquilo  $C_1-C_{10}$  hidroxisustituido, cuando G es  $-C(OH)R^3R^4$ , o (b) un compuesto fluoruro de tetra(alquil  $C_1-C_6$ )amonio en un disolvente aprótico, cuando G es  $-SiR^3R^4R^5$ .

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G es  $-C(OH)R^3R^4$ , el citado disolvente es un alcohol secundario y el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el citado disolvente es butan-2-ol o isopropanol o una mezcla de los dos disolventes y el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo es

249  
253

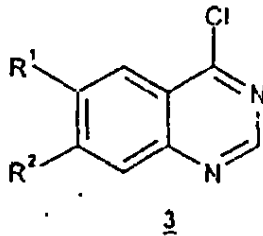
hidróxido sódico.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G es  $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ , el citado compuesto fluoruro de tetra(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )amonio es fluoruro de tetra(n-butil)amonio y el citado disolvente aprótico se selecciona de tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, tolueno, diclorometano, cloroformo y una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son 2-metoxietoxi y  $\text{R}^{15}$  es H.

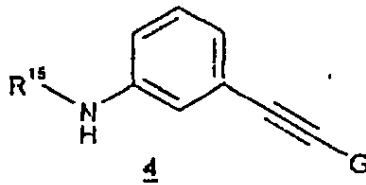
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el citado compuesto de fórmula 2 se prepara tratando un compuesto de fórmula 3

15



20

en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula 4



25

en la que  $\text{R}^{15}$  y G son como se han definido en la

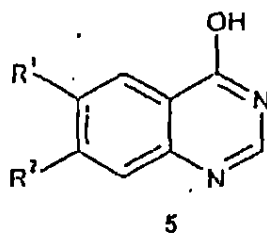
250 25A

reivindicación 1.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula 3 se trata con el compuesto de fórmula 4 en un disolvente orgánico seleccionado de dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo y una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el citado disolvente es acetonitrilo, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son 2-metoxietoxi y R<sup>15</sup> es H.

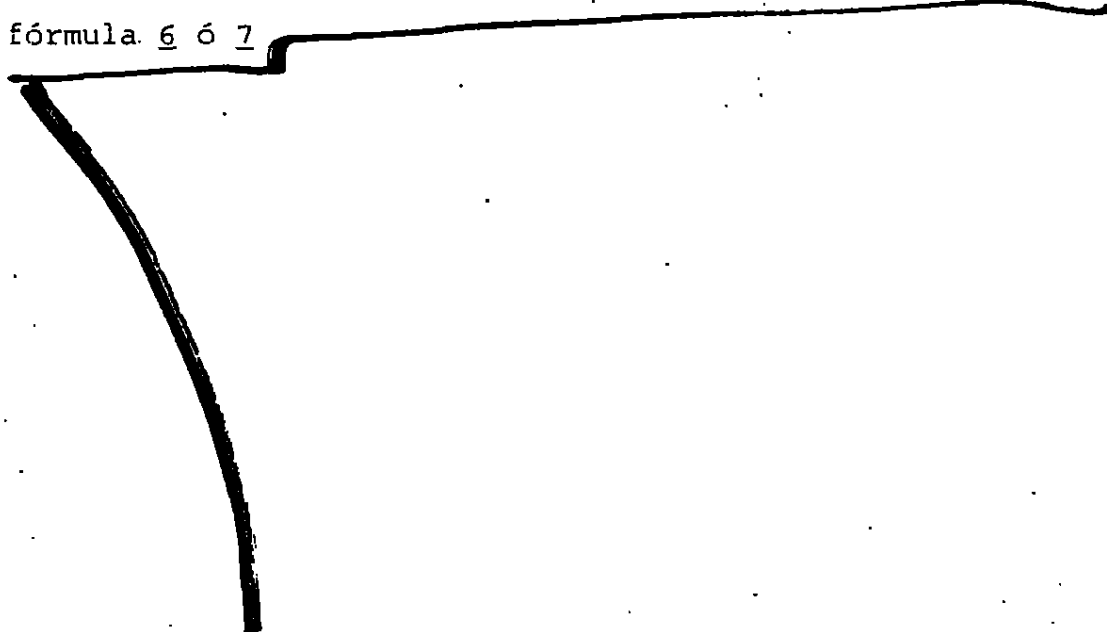
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula 3 se prepara tratando un compuesto de fórmula 5



con cloruro de tionilo en diclorometano anhidro.

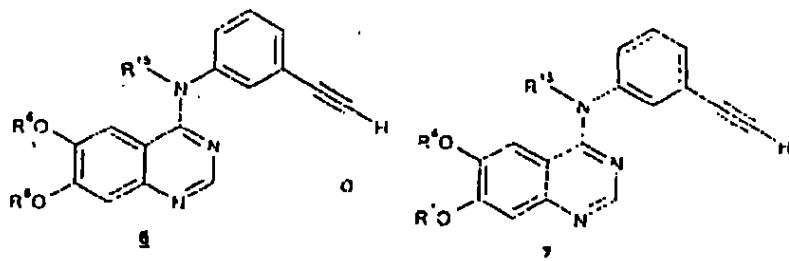
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son 2-metoxietoxi.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 6 ó 7



251  
255

5



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, fórmulas en las que:

10

$R^6$  es alquilo  $C_1-C_{10}$  o  $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$ ,

$R^7$  es alquilo  $C_1-C_{10}$  o  $-(alquil. C_1-C_6)(arilo C_6-C_{10})$ , en

los que los grupos  $R^7$  antes citados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo,

15

trifluorometoxi,  $(alquil C_1-C_6)sulfonilo$ , alquilo  $C_1-C_n$ , alcoxi  $C_1-C_n$ , ariloxi  $C_6-C_{10}$  o  $(aril C_6-C_{10})sulfonilo$ ,

cada m es independientemente un número entero de 1 a

6 y n es un número entero de 0 a 3,

$R^{13}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$  o  $-(CH_2)_q(arilo C_6-C_{10})$ , en el que

20

q es un número entero de 0 a 4,

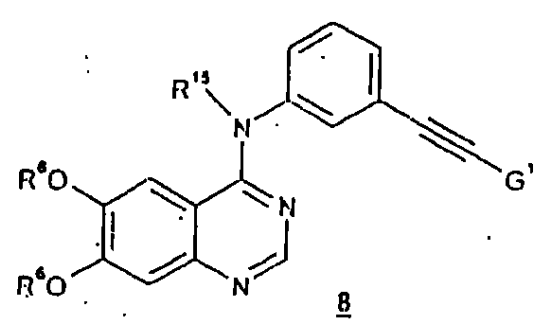
procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula

8

25

252 256

5



10

15

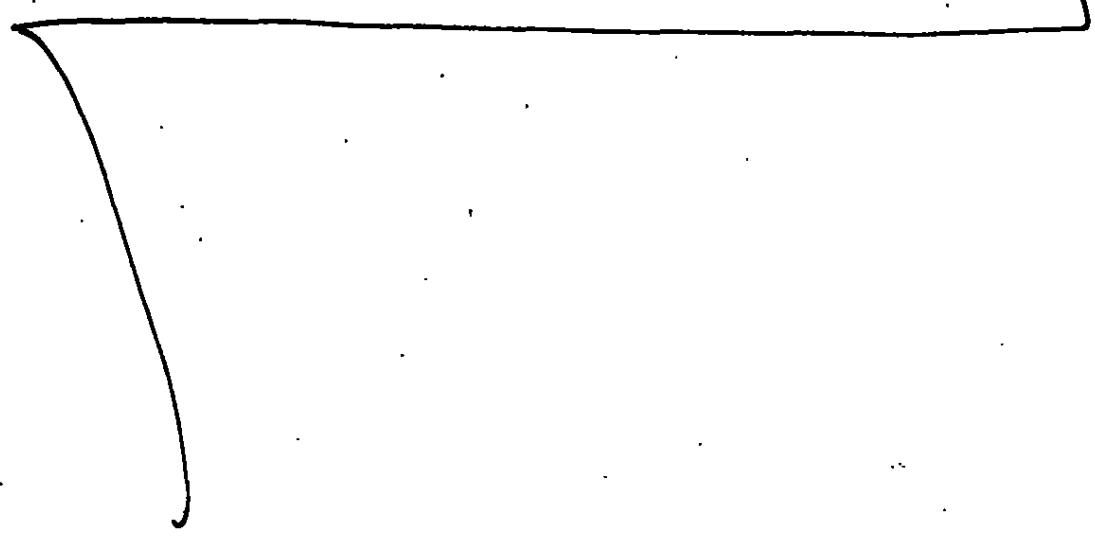
20

25

en la que  $R^6$  y  $R^{13}$  son como se han definido anteriormente y  $G^1$  es  $-C(OH)R^3R^4$ , en el que cada uno de  $R^3$  y  $R^4$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$ , con un alcohol primario o secundario de fórmula  $R^7-OH$ , en la que  $R^7$  es alquilo  $C_1-C_{10}$  o (alquil  $C_1-C_6$ )(arilo  $C_6-C_{10}$ ), estando opcionalmente sustituidos los grupos  $R^7$  antes citados con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquil  $C_1-C_6$ )sulfonilo, alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , ariloxi  $C_6-C_{10}$  y (aril  $C_6-C_{10}$ )sulfonilo, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico.

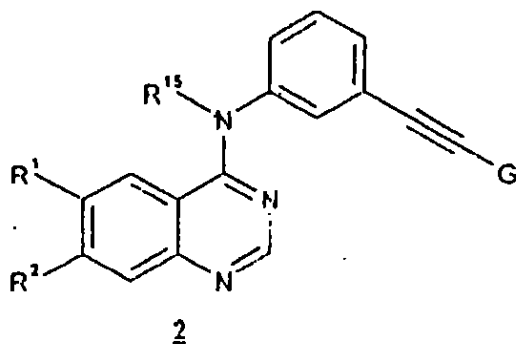
13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de



253  
~~257~~

metal alcalinotérreo es hidróxido sódico,  $R^6$  es H,  $R^{15}$  es 2-metoxietoxi y el citado alcohol de fórmula  $R^7-OH$  es un alcohol secundario.

14. Un compuesto de fórmula 2



en la que:

cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-C_{10}$  y alcoxi  $C_1-C_{10}$ , en el que los citados alquilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí y alcoxi  $C_1-C_6$ .

$G$  es un grupo bloqueante seleccionado de  $-C(OH)R^3R^4$  y  $-SiR^3R^4R^5$ ,

cada uno de  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente alquilo  $C_1-C_6$  y

$R^{15}$  es H, alquilo  $C_1-C_{10}$  o  $-(CH_2)_q$  (arilo  $C_6-C_{10}$ ), en el que  $q$  es un número entero de 0 a 4.

254  
~~258~~

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00020444 00010002      Folios: 11  
Fecha (AND): 2005-05-11 17:11:42  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 31,165  
FECHA : ABRIL 29 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEGR | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 27054701 | 28/04/2005 | 8,246,000.00 |
| OLARTE RAISBEGR | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 27054706 | 28/04/2005 | 719,000.00   |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO                                 | CONCEPTO                      | TOTAL CONCEPTO |
|-------|--------------------------------------------|-------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA | 12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES | 91,000.00      |
|       |                                            | TOTAL :                       | 91,000.00      |

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

255259

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

2020

Bogotá, DC, 21 de julio de 2005

Apoderado: Alvaro Correa Ordoñez

Oficio: 0 8826

ASUNTO                      Radicación: 00-20444  
                                 Trámite        002  
                                 Evento        001  
                                 Actuación    430  
                                 Folios

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

**1. Documentos estudiados:**

- ◆capítulo descriptivo, folios 104 a 146;
- ◆capítulo reivindicatorio modificado, folios 251 a 257;
- ◆1º examen de forma, folios 168 y 169;
- ◆respuesta técnica al 1º examen de forma, folios 173 a 175;
- ◆solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con su traducción, folios 16 a 102;
- ◆2º examen de forma, folio 179;
- ◆solicitud del examen de patentabilidad 181 a 182.
- ◆Examen de patentabilidad, 189 a 196;
- ◆Respuesta técnica al examen de patentabilidad 248 a 257.

**Objeto de la invención:**

El título de la invención es " PROCEDIMIENTO E INTERMEDIOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS DERIVADOS DE QUINAZOLINA "

El objeto de la presente solicitud se refiere a procedimiento para obtener compuestos derivados de quinazolina los cuales son útiles para inhibir las erbB de proteínas tirosina quinasas oncogénicas.

**Determinación del estado de la técnica:**

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente, de la cual se reivindica prioridad es 31-mar-99, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

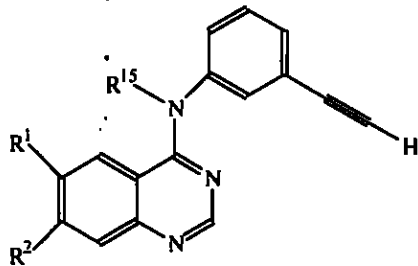
Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones establecidas en el artículo 17 de la misma.

Consultadas la fuente de información con que cuenta este despacho se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada.

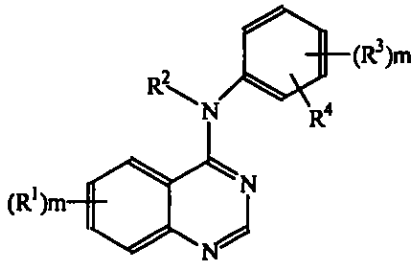
| Item | Documento N° | Publicación | Título                                              |
|------|--------------|-------------|-----------------------------------------------------|
| D1   | US 5747498   | 29-05-1996  | Alkynyl and azido-substituted 4-anilinoquinazolines |

**Evaluación de Nivel inventivo:**

Esta se evaluó por comparación entre lo reclamado como nuevo y los documentos citados arriba y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y se determino la solicitud en estudio basa su novedad y nivel inventivo, en un proceso alterno donde de utiliza un grupo protector, para obtener los compuestos conocidos del estado de la técnica con la fórmula (I).



-La anterioridad D1 describe los procesos para obtener los compuestos derivados alquinil y azido-4 sustituido 4-anilinoquinazolinas de formula (I):



Especialmente los procesos descritos especialmente en los ejemplos 2, 7, 13 y 47, de esta anterioridad.

El proceso para la obtención de los compuestos conocidos de formula (I)

257261

reclamado en la solicitud en estudio, esta descrito en la anterioridad, y como proceso es igual al que descrito por la anterioridad, ya que son llevados a cabo en las mismas etapas, para obtener los compuestos conocidos en D1(US 5747498), pero el argumento de que el proceso es diferente porque en dicho proceso se usa un grupo protector, entonces podemos ver el proceso descrito en el ejemplo 2 de la anterioridad (D1), el cual no usa el grupo protector y sin embargo obtener resultados satisfactorios. Entonces además vemos que la protección del grupo etinil con trimetilsilil ha sido ya empleado con el mismo propósito en un proceso similar, tal como lo enseña el ejemplo 7 de D1, por lo tanto resulta ser obvio para una persona del nivel medio en el arte, cuando el mismo resultado es obtenido, por la aplicación del paso de protección conocido con el correspondiente efecto para el proceso descrito en el ejemplo 2 de D1, de tal modo se llega a los intermedios de la reivindicación 14, por lo tanto la reivindicación 14 igualmente carece de nivel inventivo.

| No | Documento: | Reivindicaciones afectadas: | Requisito afectado |
|----|------------|-----------------------------|--------------------|
| D1 | US 5747498 | 1 a 14                      | Nivel inventivo    |

En cumplimiento del artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n° 10 de 2001.

**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL.**

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

29 SET. 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 1071

EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012