



No. 02-117241- -00009-0000

Fecha: 2008-06-24 16:58:26 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31

- 1 -

As. 89.160

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 02-117241 – solicitud de patente de invención a favor de ASTRAZENECA AB.

Respuesta a oficio No. 4219 del 28 de marzo de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486, según el concepto técnico No. 690 notificado por fijación en lista de fecha 28 de marzo de 2008.

En primer lugar, con el fin de agilizar la aceptación de la presente solicitud se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio, dirigido a subsanar las objeciones del Señor Examinador sobre la obviedad de la materia objeto de las reivindicaciones y la amplitud en su alcance, en el cuál, además, se han realizado restricciones sustanciales en la definición de muchos de los grupos variables.

En este sentido, se han restringido las definiciones de los grupos G¹ a G⁵ en la estructura genérica de la Formula I, de manera tal que ninguno de estos grupos puede ser hidroxilo o amino. Adicionalmente, la definición de la Formula I no permite que los grupos G¹ a G⁵ sean mercapto y además cuando cualquiera de los grupos G¹ a G⁴ se enlazan para formar un anillo la definición de los posibles sustituyentes del anillo bicíclico ha sido limitada omitiendo los grupos amino e hidroxilo. Igualmente, se han eliminado la reivindicación 13 de proceso y las reivindicaciones originales 15 y 16 y se han incluido dos nuevas reivindicaciones que especifican aún más los

compuestos desarrollados sin ampliar de ninguna manera la materia inicialmente reclamada.

Todo esto con el fin, no solo de limitar el alcance de las reivindicaciones, sino de evitar cualquier eventual solapamiento con los compuestos del arte previo, representados en D1 y D2.

Por otro lado, respecto a la objeción del Señor Examinador sobre la novedad de las reivindicaciones inicialmente presentadas, el solicitante respetuosamente se declara en desacuerdo, ya que no existen compuestos específicamente revelados en D1 o en D2 que se encuentren dentro del alcance de la presente solicitud.

Si bien es cierto que pudiese existir un solapamiento entre el alcance de las reivindicaciones principales de D1 y D2 con el de la reivindicación principal de la presente solicitud, también es evidente que la materia objeto de la solicitud es nueva a la luz de las citadas referencias en razón a que en ninguna de las dos se describen compuestos de quinazolina sustituidos en la posición 5 que pudiesen encontrarse en el alcance de las nuevas reivindicaciones.

Adicionalmente, existen diferencias tanto estructurales como en el modo de acción y en la actividad entre los compuestos objeto de la presente solicitud y los compuestos divulgados en D1 y D2.

Principalmente, respecto a las diferencias en la estructura química, la sustitución en la posición 5 en el derivado de la quinazolina que se reclama por la presente solicitud se constituye como una característica estructural esencial que distingue a los compuestos solicitados de los compuestos revelados en D1 y D2. Además, existe otra diferencia estructural que identifica a los compuestos reclamados, que se refiere concretamente a una sustitución obligatoria en la posición 2 (posición orto) de la Fórmula I dentro de la definición del grupo Q². Siendo estas dos características obligatorias y comunes a todos los compuestos dentro del alcance de la presente solicitud y teniendo en cuenta que no existe en D1 o en D2 especificación alguna sobre compuestos que las presenten, los compuestos reclamados deben ser considerados como nuevos.

Por lo demás, de los ejemplos de las referencias enunciados por el Señor Examinador para negar la novedad de la presente solicitud también es evidente que la materia no es igual, debido a que ninguno de ellos describe

una quinazolina susitada en la posición 5. De los 10 ejemplos exhibidos en D1 no aparece una sola estructura que corresponda estructuralmente con los compuestos objeto de la presentes solicitud y de los 103 compuestos revelados en los 80 ejemplos de D2 no se presenta uno solo que cumpla con las dos condiciones estructurales de los compuestos aquí reclamados. El único caso que pudiese corresponder con los compuestos de la presente solicitud se presenta en D2 con la nitroquinazolina, que de ninguna manera se encuentra dentro del alcance de las presentes reivindicaciones, toda vez que el grupo Z-Q¹ definido por la presente solicitud no contempla la sustitución con un grupo nitro.

Inclusive a partir de los resultados de los Ejemplos 6 a 10 de D1 un técnico versado en la materia hubiese interpretado que la actividad de los compuestos evaluados sería consecuencia de su administración como moléculas de conjugado al tener en cuenta que la actividad del conjugado supera en 300 veces a las moléculas no conjugadas de manera que no sería lógica la escogencia de compuestos que no presentaran los grupos funcionales y las características estructurales de los conjugados evaluados y demostrados como superiores para desarrollos posteriores en este mismo marco.

Igual situación se presentaría con D2, ya que un técnico versado en la materia al encontrarse con la larga ejemplificación de D2 habría considerado las enseñanzas del documento de manera global más que aspectos puntuales de su contenido y habría observado con detenimiento los grupos preferidos de los compuestos para desarrollar un trabajo posterior y dado que en ningún aparte de D2 se mencionan como características estructurales obligatorias una sustitución en la posición 5 en la quinazolina o un anilino orto sustituido es evidente que las indicaciones de D2 lo hubiesen alejado de los compuestos de la invención.

Aún estando claro que los compuestos de la actual solicitud pudiesen presentar solo sutiles diferencias estructurales con el arte previo, lo que por demás las hace nuevas, también es cierto que éstas sutiles diferencias redundan en un efecto técnico sorprendente referente a su actividad anti-tumoral derivada de una característica única de anti-invasividad; máxime si se tiene en cuenta que un efecto anti-proliferativo anti-tumoral o anti-angiogénico anti-tumoral no haría obvio que compuestos estructuralmente

similares exhibieran un efecto anti-invasivo anti-tumoral. Es más, de lo anterior se deriva el hecho de que los compuestos reclamados por la actual solicitud presentan un modo de acción muy diferente al de los compuestos de arte previo.

Así las cosas, el efecto técnico presentado y sustentado por los compuestos reclamados solo puede atribuirse a los cambios inducidos por los inventores de la presente solicitud y por lo tanto no deben concebirse como obvios.

De esta manera, uno de los efectos técnicos sorprendentes alcanzados por la presente invención es la identificación de compuestos nuevos que presentan propiedades anti-tumorales que proceden de su acción anti-invasiva.

En consecuencia, la obviedad argumentada por el Señor Examinador solo obedece al análisis retrospectivo de la solicitud, toda vez que de la única forma de que el desarrollo aquí solicitado se perciba como elemental es asumiéndolo como punto de partida para el estudio.

Ahora bien, en respuesta a la observación del Señor Examinador sobre la insuficiencia de los datos de IC₅₀ presentados debe precisarse que en cada una de las pruebas (a), (b) (c) y (d) se muestran rangos de actividad que corresponden con los compuestos de la invención y que por lo tanto deberían ser suficientes, ya que las propiedades evaluadas en estas pruebas se asumen como comunes a todos los compuestos de la invención y por lo tanto los resultados se consideran extrapolables. En este sentido, le solicitamos respetuosamente al Señor Examinador su atención a las mismas desde esta perspectiva, teniendo en cuenta que la actividad anti-tumoral de los compuestos reclamados procede de sus propiedades químicas y de actividad nacidas en su estructura molecular compartida.

En este mismo punto, es igualmente pertinente llamar la atención del Señor Examinador sobre la representatividad de los ejemplos presentados ya que estos no solo muestran 56 compuestos, como se afirma, sino que además de incorporar más de 200 compuestos se constituyen como el soporte adecuado para la generalización que se hace en las reivindicaciones.

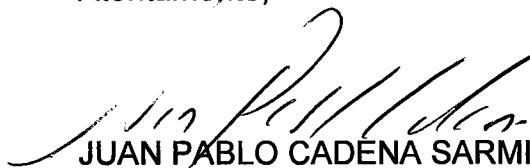
Adicionalmente, cabe destacar que los compuestos de la presente solicitud proveen de un efecto técnico sorprendente en cuanto a su condición de inhibidores selectivos específicos de la familia de enzimas que no presentan receptores tipo tirosina quinasa conocida como Src, que se constituye como la propiedad única de estos compuestos para interferir con la invasividad del cáncer.

Finalmente y con el fin de subsanar la inquietud del Señor Examinador sobre datos comparativos con el arte previo estamos adjutando una declaración del inventor presentada ante la oficina Europea de patentes, en dónde se incluyen comparaciones con los compuestos de D2 y se presentan resultados que demuestran el efecto técnico sorprende de la invención reclamada. Estos datos aportados y la declaración en sí misma soportan toda la argumentación realizada y exhiben las propiedades y efectos técnicos discutidos de las moléculas reclamadas.

En vista de todo lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos presentados, ya que, como ha demostrado el solicitante, cumple con los todos regulados por la Decisión 486 y así, se superan todas objeciones anteriormente formuladas.

De la Señora Jefe,

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, 24 de junio de 2008

MXBG

Anexos

BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE

European Patent Application No. 01934176.7-2117
arising from International Patent Application WO 01/94341

Title :- QUINAZOLINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF TUMOURS

DECLARATION

TIM P GREEN, of Alderley Park, Macclesfield, Cheshire GB - SK10 4TG declares:-

1. That he is a BSc (Hons) graduate in Biological Sciences (Physiology & Pharmacology). That he is a Member of the Metastasis Research Society and that he is a Bioscientist in the Cancer and Infection Research Department of AstraZeneca UK Limited, a business of AstraZeneca PLC.
2. That he and bioscientists working under his direction have been concerned with research into the disease of cancer for the last 16 years.
3. That he and bioscientists working under his direction have tested chemical compounds for anti-invasive, anti-tumour activity by the following test procedures:-

3.(a) Test (a) : Inhibition of the Non-Receptor Tyrosine Kinase Enzyme c-Src

That this *in vitro* test procedure, which is described on pages 87 to 89 of International Patent Application WO 01/94341, utilises commercially available human recombinant c-Src enzyme.

The activity range obtainable for Examples of that Patent Application is disclosed on page 91 of the Application as an IC_{50} in the range, for example, 0.001 - 10 μM and specific data are provided for comparative purposes in Tables IIB, IIIB and IVB below.

3.(b) Test (b) : Inhibition of the Growth of c-Src transfected 3T3 Fibroblast Cells

That this *in vitro* test procedure, which is described on pages 89 and 90 of International Patent Application WO 01/94341, determines the ability of a test compound to inhibit the proliferation of National Institute of Health mouse 3T3 fibroblast cells that had been stably-transfected with an activating mutant (Y530F) of human c-Src.

The activity range obtainable for the Examples of that Patent Application is disclosed on page 91 of the Application as an IC_{50} in the range, for example, 0.01 - 20 μM and specific data are provided for comparative purposes in Tables IIB, IIIB and IVB below.

X 1030
1028**3.(c) Test (c) : Inhibition of the Migration of A549 Human Lung Tumour Cells**

That this *in vitro* test procedure, which is described on page 90 of International Patent Application WO 01/94341, determines the ability of a test compound to inhibit the migration of A549 human lung tumour cells.

The activity range obtainable for the Examples of that Patent Application is disclosed on page 91 of the Application as an IC₅₀ in the range, for example, 0.01 - 25 µM and specific data are provided for comparative purposes in Tables IIB, IIIB and IVB below.

4. Comparator Compounds from EPA 0 566 226

That certain Test Compounds disclosed in European Patent Application No. 0 566 226 were also tested in each of the test procedures mentioned in paragraphs 3.(a), 3.(b) and 3.(c) hereinbefore.

Those Test Compounds are examples 36, 74, 73(3), 64 and 26 of that European Patent Application. Those compounds are quinazoline derivatives having the structures shown in Table IA below.

Results obtained for those examples of that European Patent Application are disclosed for comparative purposes in Table IB below.

5. Compounds Within the Area of Overlapping Scope

That certain Test Compounds disclosed in International Patent Application WO 01/94341 that also lie within the scope of the disclosure of European Patent Application No. 0 566 226 were also tested in the test procedures mentioned in paragraphs 3.(a), 3.(b) and 3.(c) hereinbefore.

Those Test Compounds from International Patent Application WO 01/94341 are Examples 14(23), 49, 12 and 2(1). Those compounds are quinazoline derivatives having the structures shown in Table IIA below.

Results obtained for those Examples of that International Patent Application are disclosed for comparative purposes in Table IIB below.

6. Compounds Outwith the Area of Overlapping Scope

That many Test Compounds disclosed in International Patent Application WO 01/94341 that lie outwith the scope of the disclosure of European Patent Application No. 0 566 226 were also tested in the test procedures mentioned in paragraphs 3.(a), 3.(b) and 3.(c) hereinbefore.

The structures of a selection of those Examples of that International Patent Application are provided in Table IIIA below and the results obtained for those Examples are disclosed for comparative purposes in Table IIIB below.

1031
1029

7. Further Compounds Outwith the Area of Overlapping Scope

That many other Test Compounds disclosed in International Patent Application WO 01/94341 that lie outwith the scope of the disclosure of European Patent Application No. 0 566 226 were also tested in the test procedures mentioned in paragraphs 3.(a), 3.(b) and 3.(c) hereinbefore.

Results obtained for a selection of those other Examples are disclosed for comparative purposes in Table IVB below.

8. Observations

That he considers that, in general, comparisons of the data provided in Table IB for the examples 36, 74, 73(3), 64 and 26 of European Patent Application No. 0 566 226 with the data provided in Tables IIB, IIIB and IVB for Examples of European Patent Application No. 01934176.7-2117 that arises from International Patent Application WO 01/94341 establish :-

(i) that examples 36, 74, 73(3), 64 and 26 of European Patent Application No. 0 566 226 possess weak potency *in vitro* as inhibitors of the c-Src non-receptor tyrosine kinase enzyme ($IC_{50} > 0.5\mu M$)

whereas, in general, Examples from International Patent Application WO 01/94341 that are listed in Tables IIB, IIIB and IVB are potent c-Src enzyme inhibitors (generally $IC_{50} < 0.25\mu M$, often $< 0.1\mu M$);

(ii) that examples 36, 73(3), 64 and 26 of European Patent Application No. 0 566 226 possess little, if any, activity *in vitro* as inhibitors of the proliferation of c-Src transfected 3T3 fibroblast cells (generally $IC_{50} > 5\mu M$) and that example 74 of that patent application possesses moderate inhibitory potency in that test ($IC_{50} > 2\mu M$)

whereas, in general, Examples from International Patent Application WO 01/94341 that are listed in Tables IIB, IIIB and IVB possess more potent activity (generally $IC_{50} < 2\mu M$, often $< 1\mu M$); and

(iii) that examples 36, 73(3), 64 and 26 of European Patent Application No. 0 566 226 possess weak ($> 5\mu M$) activity *in vitro* as inhibitors of the migration of A549 human lung tumour cells and that example 74 of that patent application possesses moderate inhibitory potency in that test ($IC_{50} > 3\mu M$)

whereas, in general, Examples from International Patent Application WO 01/94341 that are listed in Tables IIB, IIIB and IVB possess more potent activity (generally $IC_{50} < 2\mu M$, many $< 1\mu M$).

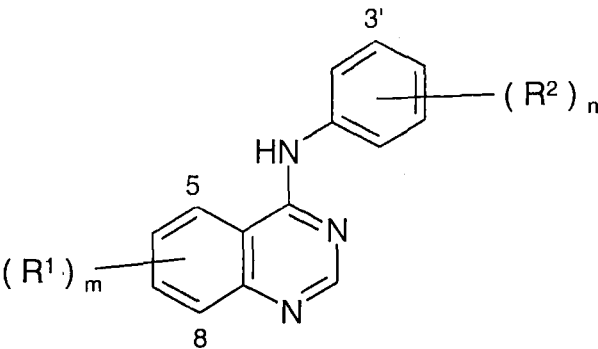
 TIM P GREEN

Date: 6th November, 2003

4 1032 1030

Comparator Compounds from European Patent Application No. 0 566 226

Table IA



Example No.	$(R^1)_m$	$(R^2)_n$
36	5-amino-6,7-dimethoxy	3'-methyl
74	6,7-dimethoxy	2'-amino
73(3)	6,7-dimethoxy	2',6'-difluoro
64	6-(2-dimethylaminoethoxy)	3'-methyl
26	7-(2-dimethylaminoethoxy)-6-methoxy	3'-methyl

Table IB

Example No.	Test (a) IC ₅₀ (μM)	Test (b) IC ₅₀ (μM)	Test (c) IC ₅₀ (μM)
36	0.89	> 10.0	9.0
74	> 1.0	2.3	3.3
73(3)	0.69	> 10.0	6.5
64	> 1.0	> 10.0	10.0
26	> 1.0	10.0	7.4

Notes

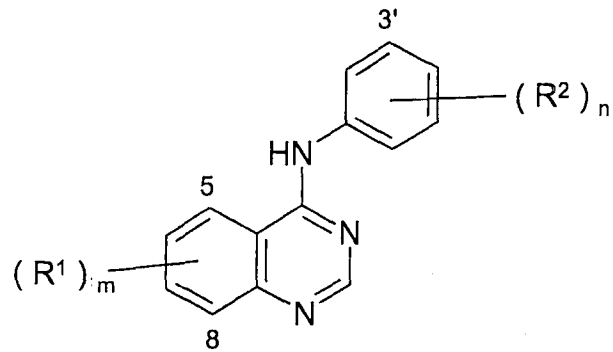
- (i) Where compounds were tested more than once, a mean IC₅₀ value is quoted.
(ii) '>' means 'greater than'

test

WO 1033-1031

Compounds from international Patent Application No. WO 01/94341

Table IIA



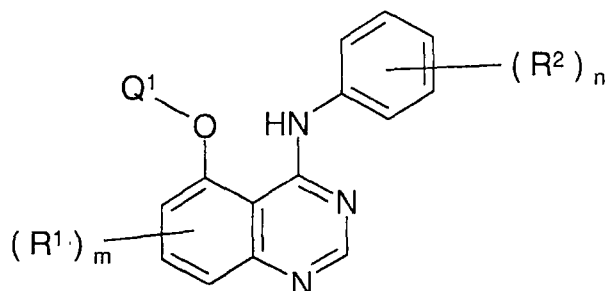
Example No.	$(R^1)_m$	$(R^2)_n$
14(23)	5-isopropoxy-7-(3-morpholinopropoxy)	2'-chloro-5'-methoxy
49	5-(4-methylpiperazin-1-yl)- 7-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)	2'-chloro-5'-methoxy
12	5,7-di-(3-morpholinopropoxy)	2'-chloro-5'-methoxy
2(1)	5-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]- 7-methoxy	2'-chloro-5'-methoxy
1	7-methoxy-5-(3-morpholinopropoxy)	2'-chloro-5'-methoxy

Table IIB

<u>Example No.</u>	<u>Test (a)</u> IC ₅₀ (μM)	<u>Test (b)</u> IC ₅₀ (μM)	<u>Test (c)</u> IC ₅₀ (μM)
14(23)	0.04	0.18	0.4
49	0.07	1.1	1.6
12	0.014	0.8	1.4
2(1)	0.11	NT	NT
1	0.23	NT	NT

Notes

- (i) Where compounds were tested more than once, a mean IC₅₀ value is quoted.
- (ii) 'NT' means 'not tested'

Further Compounds from International Patent Application No. WO 01/94341Table IIIA

Ex.	$(R^1)_m$	Q^1	$(R^2)_n$
2(12)	7-methoxy	<u>N</u> -methylpiperidin-4-yl	2-chloro-5-methoxy
2(19)	7-methoxy	<u>N</u> -methylpyrrolidin-3-yl	2-bromo-5-methoxy
2(23)	7-(3-morpholinopropoxy)	3-tetrahydrofuranyl	2-chloro-5-methoxy
3	7-methoxy	<u>N</u> -methylpiperidin-4-yl	2-bromo-5-methoxy
4(1)	7-methoxy	<u>N</u> -methylpiperidin-4-yl	2,4-dichloro-5-methoxy
14(1)	7-(3-morpholinopropoxy)	3-pyrrolidin-1-ylpropyl	2-chloro-5-methoxy
14(5)	7-isopropoxy	4-piperidiny	2-bromo-5-methoxy
14(7)	7-(2-pyridylmethoxy)	<u>N</u> -(2-pyridylmethyl)-piperidin-4-yl	2-bromo-5-methoxy
14(8)	7-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]	4-tetrahydropyranyl	2-chloro-5-methoxy
14(21)	7-(3-morpholinopropoxy)	cyclohexyl	2-chloro-5-methoxy
14(33)	7-{2-[2-(<u>N</u> -methylcarbamoyl)-pyrrolidin-1-yl]ethoxy}	4-tetrahydropyranyl	2,4-dichloro-5-methoxy
15(1)	7-methoxy	piperidin-4-ylmethyl	2-bromo-5-methoxy
15(7)	7-methoxy	<u>N</u> -methylpiperidin-4-yl	2-bromo-5-chloro
17(12)	7-methoxy	<u>N</u> -methylpiperidin-4-yl	2,4-dimethoxy
17(23)	7-methoxy	<u>N</u> -methylpiperidin-4-yl	2-methyl-5-methoxy
17(27)	7-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)	cyclopentyl	2-bromo-5-methoxy
19(2)	7-methoxy	<u>N</u> -methylpiperidin-4-yl	4-chloro-2-trifluoromethyl

1035
1033Table IIIB

<u>Example No.</u>	<u>Test (a)</u> IC ₅₀ (μM)	<u>Test (b)</u> IC ₅₀ (μM)	<u>Test (c)</u> IC ₅₀ (μM)
2(12)	0.03	0.5	0.3
2(19)	0.19	NT	NT
2(23)	0.004	0.1	NT
3	0.02	0.4	0.15
4(1)	0.045	0.9	1.2
14(1)	0.055	4.1	NT
14(5)	0.06	0.74	0.2
14(7)	0.06	0.7	0.4
14(8)	<0.004	0.22	0.3
14(21)	0.02	0.8	2.5
14(33)	0.035	0.43	0.6
15(1)	0.05	0.85	0.6
15(7)	0.03	1.0	0.4
17(12)	0.046	0.5	0.75
17(23)	0.075	1.4	NT
17(27)	0.005	0.3	0.4
19(2)	0.015	0.74	1.9

Notes

- (i) 'NT' means 'not tested'
(ii) '<' means 'less than'

1036
1034

19

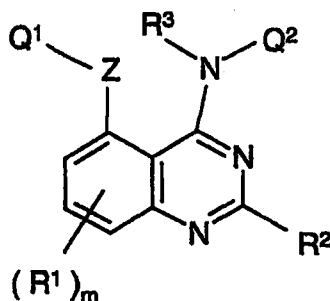
Table IVB

<u>Example No.</u>	<u>Test (a)</u> IC ₅₀ (μM)	<u>Test (b)</u> IC ₅₀ (μM)	<u>Test (c)</u> IC ₅₀ (μM)
2(13)	0.3	NT	NT
2(21)	0.4	NT	NT
2(28)	0.03	0.47	0.5
4(2)	0.47	NT	NT
4(4)	0.01	0.15	0.16
4(6)	0.085	1.1	NT
4(7)	0.57	6.4	NT
6	0.026	1.1	2.65
7	0.15	4.5	NT
14(6)	<0.004	0.4	0.6
14(9)	0.02	0.2	0.08
14(11)	<0.004	0.13	0.25
14(17)	0.01	0.34	0.42
14(20)	<0.004	0.06	0.1
14(25)	0.08	0.8	NT
14(26)	0.035	0.3	NT
14(28)	0.02	0.8	1.6
14(40)	0.025	0.9	2.6
14(49)	0.02	0.44	0.5
14(54)	0.005	0.16	0.23
14(66)	0.28	NT	NT
14(71)	<0.004	0.17	0.75
14(74)	0.01	0.1	0.5
14(76)	0.003	0.04	0.07
14(80)	0.006	NT	NT
15(8)	0.007	0.24	0.2
15(14)	0.045	1.0	3.2
15(16)	<0.004	0.22	0.27
15(17)	0.01	0.22	0.33
16	0.085	1.2	NT
17(31)	0.035	0.42	0.4
17(32)	0.006	0.15	0.3
17(33)	<0.004	0.07	0.15
22	0.005	NT	NT
24	0.065	1.1	NT

15 1038 1036

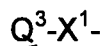
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I



en donde m es 0, 1, o 2;

cada grupo R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, (1-6C)alquilo, (2-8C)alqueno, (2-8C)alquino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilamino, o de un grupo de la Fórmula:



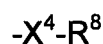
en donde X^1 es un enlace directo o se selecciona de O , $N(R^4)$, CO , $CON(R^4)$, $N(R^4)CO$, y $OC(R^4)_2$, en donde R^4 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^3 es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilo en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O , $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $CH=CH$ y $C\equiv C$ en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo $CH_2=CH-$ o $HC\equiv C-$ en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal $CH_2=$ o $HC\equiv$ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N -(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N -di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo;

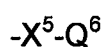
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

Vb

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y (2-6C)alcanoilo, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^4 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^9)$, en donde R^9 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^8 es hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{10})$, en donde R^{10} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es heterociclilo o heterocicli-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

R2 es hidrógeno;

R3 es hidrógeno;

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, $N(R^{11})$ y CO, en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicli-(1-6C)alquilo, o, cuando Z es un enlace directo ó O, **Q¹** puede ser (1-6C)alquilo, hidroxilo-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo;

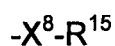
y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q^1-Z se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, $CH=CH$ y $C\equiv C$ en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo;

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo,

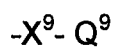
1090
7038

amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y (2-6C)alcanoilo, o de un grupo de la Fórmula:

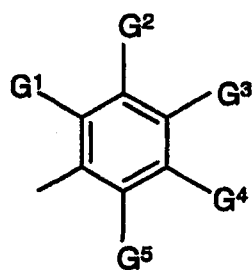


en donde X⁸ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁶), en donde R¹⁶ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R¹⁵ es hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X⁹ es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R¹⁷), en donde R¹⁷ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁹ es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo; y

Q² es un grupo arilo de fórmula la



la

en donde G¹ se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi, , y cada uno de G², G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi, o G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula:- -CH=CH-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-,

18 local 1039

-CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-O-, -O-CH=CH-, -CH=CH-S-, -S-CH=CH-, -O-CH₂-O- o -O-CH₂-CH₂-O-,

y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros formado cuando G¹ y G² juntos se enlazan opcionalmente lleva en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo;

y cada G³, G⁴, G⁵, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan de hidrogeno, halógeno, trifluorometil, ciano, (1-6)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi;

y en dónde cualquiera de los grupos 'Q' (Q¹ y Q³) cuando es arilo o para el grupo arilo en un grupo 'Q' es fenilo o naftil, cualquiera de los grupos 'Q' (Q¹, Q³, Q⁹) cuando es heteroarilo o para el grupo heteroarilo en un grupo 'Q' es un anillo aromático monocíclico de de 5-6 miembros o un anillo aromático bicíclico de 9-10 miembros con hasta cinco heteroátomos en el anillo seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y cualquiera de los grupos 'Q' (Q¹, Q³, Q⁶ y Q⁹) cuando este es heterociclil o para el grupo hererociclil en un grupo 'Q' es un anillo no-aromático monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado de 3-10 miembros con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal de aceptación farmacéutica, en donde cada uno de m, R¹, R², R³ y Q² tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 y

Z es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹) y CO, en donde R¹¹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo; y

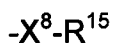
Q¹ es arilo, aril-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q¹-Z- se separan opcionalmente por la inserción

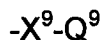
14 1042 1040

en la cadena de un grupo seleccionado de O, N(R¹²), CON(R¹²), N(R¹²)CO, CH=CH y C≡C en donde R¹² es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y (2-6C)alcanoilo, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X⁸ es un enlace directo o se selecciona de O y N(R¹⁶), en donde R¹⁶ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R¹⁵ es hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquil o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X⁹ es un enlace directo o se selecciona de O, CO y N(R¹⁷), en donde R¹⁷ es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q⁹ es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicli-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

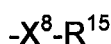
3. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal de aceptación farmacéutica, en donde cada uno de m, R¹, R², R³ y Q² tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 y
Z se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R¹¹) y CO, en donde R¹¹ es hidrógeno o (1-6C)alquilo; y

1043 1044

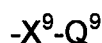
Q^1 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquilenos en el grupo Q^1-Z se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^{12})$, $CON(R^{12})$, $N(R^{12})CO$, $CH=CH$ y $C\equiv C$ en donde R^{12} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, amino, carboxilo, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxycarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y (2-6C)alcanoilo, o de un grupo de la Fórmula:



en donde X^8 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{15} es hidroxilo-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquil o di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, o de un grupo de la Fórmula:

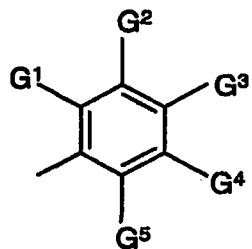


en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O, CO y $N(R^{17})$, en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^9 es heteroarilo, heteroaril-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterocicilil-(1-6C)alquilo que lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo.

4. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal de aceptación farmacéuticamente aceptable, en donde cada uno de m, R^1 , R^2 , R^3 , Z y Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 y

21

Q^2 es un grupo arilo de fórmula la



la

en donde G^1 es halógeno o trifluorometilo,

cada uno de G^2 y G^5 es hidrógeno,

G^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi,

y G^4 es halógeno o (1-6C)alcoxi.

5. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal de aceptación farmacéutica, en donde cada uno de m , R^1 , R^2 , R^3 , Z y Q^1 tiene cualquiera de los significados definidos en reivindicación 1 y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula la en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: -O-CH₂-O-,

cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ciano, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi, y G^5 es halógeno.

6. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde :

m es 0 ó m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 6- ó 7- y se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi,

22-1095-1043

3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en el sustituyente R^I se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y $C\equiv C$,

y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en un sustituyente R^I lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en un sustituyente en R^I lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^I lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

el grupo Q^I-Z - se selecciona de propoxi, isopropoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benciloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

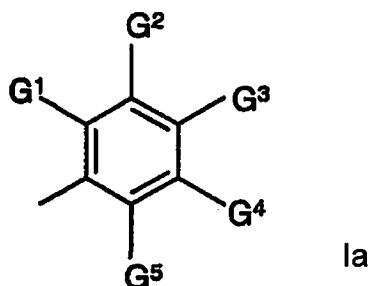
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^I-Z - lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo Q^I-Z - lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o

27

diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi, y en donde cualquier grupo heterocíclico en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo; cada uno de R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula la



en donde G¹ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G², G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, o G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula:- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- o -O-CH₂-O-, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, y cada uno de G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, metoxi y etoxi; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

7. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde m es 0 ó m es 1 y el grupo R¹ se localiza en la posición 6- ó 7- y se selecciona de hidroxilo, amino, metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, propoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, acetamido, propionamido, benciloxi, 2-imidazol-1-iletotoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletotoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi,

1097-1045
24

pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi y 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileo en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, CH=CH y C≡C,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

el grupo Q^1-Z - se selecciona de fenoxi, benciloxi, tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropiran-3-iloxi, tetrahydropiran-4-iloxi, 2-imidazol-1-iletoxi, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-iloxi, homopiperidin-4-iloxi, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ o CH₃ en el grupo Q^1-Z - lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH₂ o CH₃ un sustituyente

25/10/48 1046

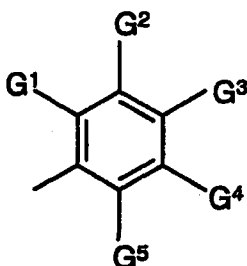
seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxilo, amino, metilo, etilo y metoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en donde el grupo Q¹-Z- lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula la



la

en donde G¹ se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G², G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, o G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula: -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- ó -O-CH₂-O-, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, y cada uno de G³, G⁴ y G⁵, que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, metoxi y etoxi; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

8. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

24

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, benciloxilo, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxilo, 2-morfolinoetoxilo, 3-morfolinopropoxilo, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxilo, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxilo, 2-piperidinoetoxilo, 3-piperidinopropoxilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoilo)pirrolidin-1-il]etoxilo, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoilo)pirrolidin-1-il]etoxilo, 2-hidroxietoxilo, 3-hidroxipropoxilo, 2-metoxietoxilo, 3-metoxipropoxilo, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxilo, 2-(2-metoxietoxilo)etoxilo, 2-(4-piridiloxilo)etoxilo, 2-piridilmetoxilo, 3-piridilmetoxilo y 4-piridilmetoxilo;

y en donde cualquier grupo CH_2 en un sustituyente R^1 que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH_2 ;

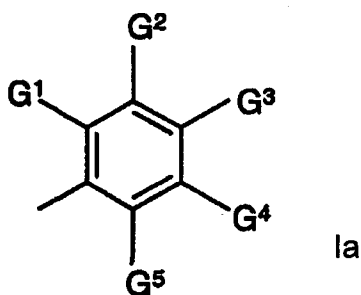
el grupo Q^1-Z se selecciona de tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxilo, pirrolidin-3-ilo, N-metilpirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxilo, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxilo, 2-morfolinoetoxilo, 3-morfolinopropoxilo, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxilo, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxilo, 2-piperidinoetoxilo, 3-piperidinopropoxilo, 3-piperidinilo, N-metilpiperidin-3-ilo, 4-piperidinilo, N-metilpiperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxilo, N-metilpiperidin-3-ilmetoxilo, piperidin-4-ilmetoxilo, N-metilpiperidin-4-ilmetoxilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxilo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 en el grupo Q^1-Z que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH_2 ;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula Ia



1050 1048

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G^2 es hidrógeno, cada uno de G^3 y G^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y G^5 es hidrógeno o metoxi, o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, y el anillo heterocíclico o heteroarilo bicíclico de 9- ó 10-miembros así formado lleva opcionalmente en la porción heterocíclica o heteroarilo del anillo bicíclico 1 ó 2 sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo y metoxi, y cada uno de G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, metilo y metoxi; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

9. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletexi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperidin-4-iletexi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-homopiperidin-1-iletexi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletexi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi, 4-piridilmetoxi y 2-cianopirid-4-ilmetoxi,

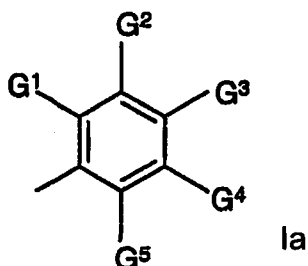
y en donde cualquier grupo CH_2 en un sustituyente R^1 que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH_2 ;

1051 1049

el grupo Q^1 -Z- se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi;

cada uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; y

Q^2 es un grupo arilo de fórmula la



en donde G^1 se selecciona de cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G^2 es hidrógeno, G^3 se selecciona de hidrógeno y cloro, G^4 es metoxi, y G^5 es hidrógeno,

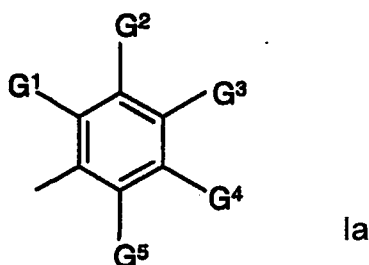
o G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: -O-CH=CH-, -O-CH=C(Cl)- ó -O-CH₂-O-, cada uno de G^3 y G^4 es hidrógeno, y G^5 es hidrógeno o cloro; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

10. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

m es 1 y el grupo R^1 se localiza en la posición 7- y se selecciona de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 3-(4-hidroxipiperidin-1-il)propoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 3-(4-cianometilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi y 4-piridilmetoxi;

29 1052 7030

el grupo Q^1 -Z- group se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi; cada uno R^2 y R^3 es hidrógeno; y Q^2 es un grupo arilo de fórmula la



en donde G^1 y G^2 juntos forman un grupo de fórmula: -O-CH₂-O-, cada uno de G^3 y G^4 es hidrógeno, y G^5 es cloro; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

11. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

4-(2-cloro-5-metoxianilino)-5,7-di-(3-morfolinopropoxi)quinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxil-5-tetrahidropiran-4-iloxi]quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxi]quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxi]quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxi]quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidrofuran-3-iloxi]quinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidrofuran-3-iloxi]quinazolina, 4-(5-cloronaft-1-ilamino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(3-clorobenzofuran-7-ilamino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 7-benciloxi-4-(2-bromo-5-metoxianilino)-5-piperidin-4-iloxi]quinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(3-metilsulfonilpropoxi)-5-piperidin-4-iloxi]quinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-ilmetoxi]quinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2,5-dimetoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2,4-

27

dicloro-5-metoxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-
 iloxiquinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(2-piperidinoetoxi)-5-
 tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-(2-
 morfolinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-
 metoxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-
 iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-
 tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(2-
 piperidinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-
 metoxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-
 iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(4-piridiloxietoxi)-5-
 tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-{2-[(2S)-
 2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi}-5-tetrahidropiran-4-
 iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-{2-[(2S)-2-(N-
 metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi}-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-
 (2-bromo-5-metoxianilino)-7-(4-piridilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-
 iloxiquinazolina, 4-(5-metoxi-2-pirrolidin-1-ilanilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-
 1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y 4-(2-bromo-5-
 metoxianilino)-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina; o su sal
 de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

12. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-ciclopentiloxi-7-(2-pirrolidin-1-
 iletoxi)quinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-5-piperidin-4-
 iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-
 4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-metoxi-5-(N-
 metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-
 metoxi-5-piperidin-4-ilmetoxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-
 metilenodioxianilino)-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)-5-tetrahidropiran-4-
 iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(3-pirrolidin-1-
 ilpropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-
 metilenodioxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-
 4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-
 metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-
 2,3-metilenodioxianilino)-7-(2-piperidinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-

31

iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-piridiloxi)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-piperidin-4-ilmetoxi-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-(N-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-fluoro-5-tetrahidropiran-4-yloxiquinazolina;
o su sal de adición de ácido de farmacéuticamente aceptable.

13. El derivado de quinazolina de la Formula I, de acuerdo con la reivindicación 1, siendo: 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazina-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-ilquinazolina;
o su sal de adición de ácido de farmacéuticamente aceptable.
14. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en reivindicación 1, en asociación con un diluyente o portador de farmacéuticamente aceptables, en dónde dicha composición es para uso como un agente anti-invasivo en la contención o tratamiento de enfermedad de tumores sólidos.



1053
D3
1055

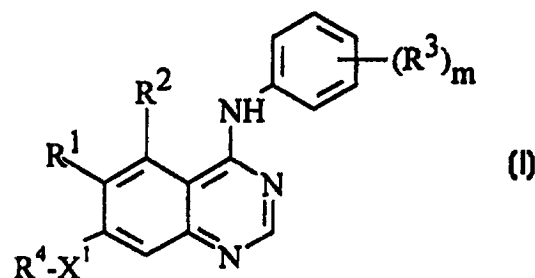
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 239/94, 405/12, 403/12, 401/12, A61K 31/505		A1	(11) International Publication Number: WO 98/13354
			(43) International Publication Date: 2 April 1998 (02.04.98)
(21) International Application Number: PCT/GB97/02588			
(22) International Filing Date: 23 September 1997 (23.09.97)			
(30) Priority Data: 96402033.3 25 September 1996 (25.09.96) EP (34) Countries for which the regional or international application was filed: FR et al. 97401042.3 9 May 1997 (09.05.97) EP (34) Countries for which the regional or international application was filed: FR et al.			
(71) Applicants (for all designated States except US): ZENECA LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB). ZENECA PHARMA S.A. [FR/FR]; "Le Galien", 1, rue des Chauffours, Boîte postale 127, F-95022 Cergy Cedex (FR).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): THOMAS, Andrew, Peter [GB/GB]; Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). HENNEQUIN, Laurent, François, André [FR/FR]; Zeneca Pharma S.A., Zone Industrielle Sud-Est, Boîte postale 401, F-51064 Reims Cedex (FR). JOHNSTONE, Craig [GB/GB]; Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). STOKES, Elaine, Sophie,			
		Elizabeth [GB/GB]; Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). LOHMANN, Jean-Jacques, Marcel [FR/FR]; Zeneca Pharma S.A., Zone Industrielle Sud-Est, Boîte postale 401, F-51064 Reims Cedex (FR). CLAYTON, Edward [GB/GB]; Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).	
		(74) Agent: MACK, John, Richard; Zeneca Pharmaceuticals, Intellectual Property Dept., Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).	
		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, 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 the receipt of amendments.	

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(57) Abstract

The invention relates to quinazoline derivatives of formula (I) wherein m is an integer from 1 to 2; R¹ represents hydrogen, hydroxy, halogeno, nitro, trifluoromethyl, cyano, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkylthio, or -NR⁵R⁶ (wherein R⁵ and R⁶, which may be the same or different, each represents hydrogen or C₁₋₃alkyl); R² represents hydrogen, hydroxy, halogeno, methoxy, amino or nitro; R³ represents hydroxy, halogeno, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkanoyloxy, trifluoromethyl, cyano, amino or nitro; X¹ represents -O-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷CO-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁹-, -NR¹⁰SO₂- or -NR¹¹- (wherein R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and R¹¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl); R⁴ represents an optionally substituted 5 or 6 membered saturated carbocyclic or heterocyclic group or a group which is alkenyl, alkynyl or optionally substituted alkyl, which alkyl group may contain a heteroatom linking group, which alkenyl, alkynyl or alkyl group may carry a terminal optionally substituted group selected from alkyl and a 5 or 6 membered saturated carbocyclic or heterocyclic group, and salts thereof; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as active ingredient. The compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof inhibit the effects of VEGF, a property of value in the treatment of a number of disease states including cancer and rheumatoid arthritis.



1056
1057

QUINAZOLINE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM.

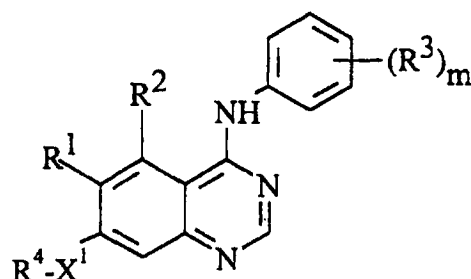
The present invention relates to quinazoline derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them as active ingredient, methods for the treatment of disease states associated with angiogenesis and/or increased vascular permeability, to their use as medicaments and to their use in the manufacture of medicaments for use in the production of antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effects in warm-blooded animals such as humans.

Normal angiogenesis plays an important role in a variety of processes including embryonic development, wound healing and several components of female reproductive function. Undesirable or pathological angiogenesis has been associated with disease states including diabetic retinopathy, psoriasis, cancer, rheumatoid arthritis, atheroma, Kaposi's sarcoma and haemangioma (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Alteration of vascular permeability is thought to play a role in both normal and pathological physiological processes (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Several polypeptides with in vitro endothelial cell growth promoting activity have been identified including, acidic and basic fibroblast growth factors (aFGF & bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF). By virtue of the restricted expression of its receptors, the growth factor activity of VEGF, in contrast to that of the FGFs, is relatively specific towards endothelial cells. Recent evidence indicates that VEGF is an important stimulator of both normal and pathological angiogenesis (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155) and vascular permeability (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). Antagonism of VEGF action by sequestration of VEGF with antibody can result in inhibition of tumour growth (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844).

Receptor tyrosine kinases (RTKs) are important in the transmission of biochemical signals across the plasma membrane of cells. These transmembrane molecules characteristically consist of an extracellular ligand-binding domain connected through a segment in the plasma membrane to an intracellular tyrosine kinase domain. Binding of ligand to the receptor results in stimulation of the receptor-associated tyrosine kinase activity which

CLAIMS

1. A quinazoline derivative of the formula I:



(I)

[wherein:

m is an integer from 1 to 2;

R^1 represents hydrogen, hydroxy, halogeno, nitro, trifluoromethyl, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylthio, or $-NR^5R^6$ (wherein R^5 and R^6 , which may be the same or different, each represents hydrogen or C_{1-3} alkyl);

R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogeno, methoxy, amino or nitro;

R^3 represents hydroxy, halogeno, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkanoyloxy, trifluoromethyl, cyano, amino or nitro;

X^1 represents $-O-$, $-CH_2-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^7CO-$, $-CONR^8-$, $-SO_2NR^9-$, $-NR^{10}SO_2-$ or $-NR^{11}-$ (wherein R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} and R^{11} each independently represents hydrogen, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy C_{2-3} alkyl);

R^4 is selected from one of the following thirteen groups:

1) C_{1-3} alkyl R^{12} (wherein R^{12} is a 5 or 6 membered saturated heterocyclic group with one or two heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group is linked to C_{1-3} alkyl through a carbon atom and which heterocyclic group may bear one or two substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, N,N -di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, C_{1-4} alkanoyl and C_{1-4} alkoxycarbonyl) or C_{1-3} alkyl R^{13} (wherein R^{13} is a group selected from pyrrolidin-1-yl, imidazolidin-1-yl and thiomorpholino, which group may bear one or two substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, N,N -di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, C_{1-4} alkanoyl and C_{1-4} alkoxycarbonyl);

- ₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, C₁₋₄alkanoyl and C₁₋₄alkoxycarbonyl);
- 2) C₂₋₅alkenylR¹⁴ (wherein R¹⁴ is a 5 or 6 membered saturated heterocyclic group with one or two heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear one or two substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, C₁₋₄alkanoyl and C₁₋₄alkoxycarbonyl);
- 3) C₂₋₅alkynylR¹⁵ (wherein R¹⁵ is a 5 or 6 membered saturated heterocyclic group with one or two heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear one or two substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, C₁₋₄alkanoyl and C₁₋₄alkoxycarbonyl);
- 4) C₁₋₃alkylX²C₁₋₃alkylX³R¹⁶ (wherein X² and X³ which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁷CO-, -CONR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- or -NR²¹- (wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and R²¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹⁶ represents hydrogen or C₁₋₃alkyl) with the proviso that X¹ cannot be -CH₂- when R⁴ is C₁₋₃alkylX²C₁₋₃alkylX³R¹⁶;
- 5) C₁₋₃alkylX⁴COR²² (wherein X⁴ represents -O- or -NR²³- (wherein R²³ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²² represents -NR²⁴R²⁵ or -OR²⁶ (wherein R²⁴, R²⁵ and R²⁶ which may be the same or different each represents hydrogen, C₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl));
- 6) C₁₋₃alkylX⁵R²⁷ (wherein X⁵ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OCO-, -NR²⁸CO-, -CONR²⁹-, -SO₂NR³⁰-, -NR³¹SO₂- or -NR³²- (wherein R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹ and R³² each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) or X⁵ is carbonyl, and R²⁷ represents cyclopentyl, cyclohexyl or a 5 or 6 membered saturated heterocyclic group with one or two heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclopentyl, cyclohexyl or heterocyclic group may bear one or two substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, C₁₋₄alkanoyl and C₁₋₄alkoxycarbonyl or R²⁷ is C₁₋₃alkyl with the proviso that when R²⁷ is C₁₋₃alkyl, X⁵ is -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR³⁰- or -NR³¹SO₂- and X¹ is not -CH₂-);

- 118 -

- 7) C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl provided that X^1 is -S-, -SO- or -SO₂-;
- 8) C_{1-3} alkoxy C_{2-4} alkyl or C_{1-4} alkyl provided that X^1 is -O-;
- 9) C_{1-3} alkyl X^6C_{1-3} alkyl R^{33} (wherein X^6 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴CO-, -CONR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- or -NR³⁸- (wherein R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ and R³⁸ each independently represents hydrogen, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy C_{2-3} alkyl) and R³³ represents cyclopentyl, cyclohexyl or a 5 or 6 membered saturated heterocyclic group with one or two heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclopentyl, cyclohexyl or heterocyclic group may bear one or two substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, N,N-di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, C_{1-4} alkanoyl and C_{1-4} alkoxycarbonyl);
- 10) R³⁹ (wherein R³⁹ is a group selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl which group may bear one or two substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, N,N-di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, C_{1-4} alkanoyl and C_{1-4} alkoxycarbonyl);
- 11) C_{1-3} alkylR⁴⁰ (wherein R⁴⁰ is piperazin-1-yl which bears at least one substituent selected from C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-4} hydroxyalkyl and -CONR⁴¹R⁴² (wherein R⁴¹ and R⁴² each independently represents hydrogen or C_{1-4} alkyl);
- 12) C_{1-3} alkylR⁴³ (wherein R⁴³ is morpholino which may bear one or two substituents selected from oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, N,N-di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, C_{1-4} alkanoyl and C_{1-4} alkoxycarbonyl) with the proviso that when R⁴ is C_{1-3} alkylR⁴³, X^1 is -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR⁹- or -NR¹⁰SO₂-; and
- 13) C_{1-3} alkylR⁴⁴ (wherein R⁴⁴ is morpholino which bears at least one and optionally two substituents selected from oxo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, N,N-di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, C_{1-4} alkanoyl and C_{1-4} alkoxycarbonyl); with the further proviso that when R⁴ is selected from group 8) R¹ and/or R² is/are nitro or at least one R³ is C_{1-3} alkanoyloxy;]
- and salts thereof.

2. A quinazoline derivative as claimed in claim 1 wherein R¹ represents hydrogen, hydroxy, cyano, nitro, trifluoromethyl, methyl, ethyl, methoxy or ethoxy.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogot3, D.C.

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

ASUNTO	Radicaci3n	02-117241
	Tr3mite	011
	Evento	379
	Actuaci3n	411
	Oficio	
	Folios	012

11323

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
V3a Nacional	☐		
V3a PCT (fase nacional)	☒	Cap.I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		PCT/GB01/02424	
Fecha de Presentaci3n Internal.		01/06/2001	

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art3culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

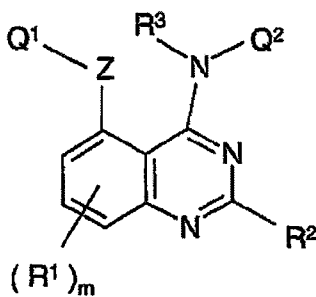
1. Documentos estudiados

- | | | | |
|------|--------------------------|--------------------------|---|
| 1.1. | <u>Descripci3n:</u> | Folios: 144 a 392 | (como se radic3 |
| | | Folios: 773 a 981 | inicialmente) modificado |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios 393 a 419 | (como se radic3 |
| | | | inicialmente) |
| | | Folios 1036 a 1052 | (modificado, radicado en fecha, 24/06/2008) |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | 06/06/2000,EP,00401581.4 | |
| | | 07/02/2001,EP,01400297.6 | |
| | | 05/03/2001,EP,01400565.6 | |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **DERIVADOS DE QUINAZOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES.**

Reivindicaciones 1-13: Compuestos representados por la fórmula (I):



Reivindicación 14: Composición que comprende un derivado de la formula (I).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos útiles como antitumorales mediadores en la transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que hacen metástasis.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de quinazolina y una composición que los contiene.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/517; A61K31/541; A61P35/00; C07D239/94; C07D401/12; C07D401/14; C07D403/12; C07D405/12; A61K31/517.

3. 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: 01/06/2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

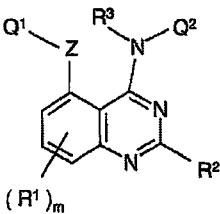
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	WO9961428	Quinazolines for treating brain tumor	02/12/1999
D3	WO9813354	Quinazolines derivatives and pharmaceutical compositions containing them	02/04/1998

Anterioridad D1 en folios 1009-1012. Anterioridad D3 en folios 1053 - 1057.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1 Novedad (artículo 16 D486)

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



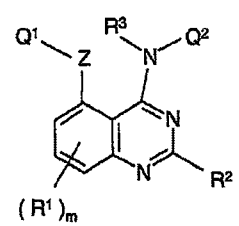
Solicitud	Anterioridad D1	Anterioridad D3
Compuestos derivados de quinazolina para el tratamiento de tumores, representados por la formula (I).	Compuestos derivados de quinazolina, representados por la formula (I).	Compuestos derivados de quinazolina, representados por la formula (I).
R1= alcoxi C1-6, hidroxi, Q3X1 en donde X1= O, NR4, CONR4,NR4CO y Q3= heterociclii C1-6-alquilo, heteroarilo, heteroarilC1-6alquilo m=2	R8= alcoxi C1-6, hidroxi. m=2 R9 y R10=H, alquil	R1= amino, alquilC1-3, trifluorometil, halógeno. X1=O,N(R11), CONR8, NR7CO R4=C1-5alquilo R12(R12=heterociclii de 6 miembros), R39=(caso10 pg 118, folio), C1-5alquilR40 (caso 11 pg 118, folio 1057)
R2= H	R6= H	H
R3= H	X= NH, NR11 , R11=H	H
ZQ1= O- alquilo C1-6	R7= alcoxy	R2=metoxi
G1= halógeno, alcoxi G2,G3,G4,G5= H, halógeno, alcoxy.	R1,R2, R3,R4, R5= halógeno, alcoxi, H.	R3=alquilC1-3, CF3, CN. m=2

En el cuadro anterior se muestra algunos de los ejemplos de la gran cantidad de compuestos que se pueden encontrar en las anterioridades citadas, D1 y D3, las cuales enseñan compuestos derivados de quinazolina, por lo tanto los compuestos reclamados en las reivindicaciones 1-13 no pueden considerarse nuevos, al igual que la composición reclamada en la reivindicación 14.

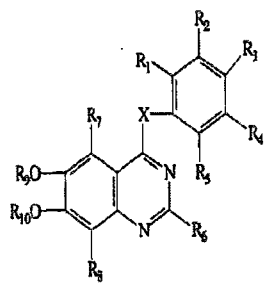
Para los compuestos que pueden considerarse nuevos se procede a realizar el análisis de nivel inventivo.

4.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1, se refiere a compuestos de formula general (I):



El documento del Estado de la Técnica más próximo es **D1** que enseña compuestos derivados de quinazolina, que son útiles como antitumorales mediadores en la transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que hacen metástasis, (Ver folio: 1010, pg:1, renglones 1-5; folio 1011,pg:10 renglones 23-24 y 27-30), representados por la fórmula general (I) (Ver folio: 1012):



La diferencia con D1 es que esta solicitud menciona otros posibles significados para los R₁, R₂ y R₃, Q₁, Q₂ y Z, pero esto no parece conceder un efecto técnico inesperado porque estos compuestos siguen siendo útiles como antitumorales comprometidos en la transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que hacen metástasis.

El problema técnico planteado en esta solicitud: que es la necesidad de compuestos, útiles como antitumorales mediadores de la transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que hacen metástasis, se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos en **D1**.

Conforme a lo anterior el experto en la materia podría realizar las sustituciones sugeridas por el solicitante para obtener los compuestos reivindicados en la cláusula 1 a partir de **D1**, motivado por la obtención de compuestos derivados de quinazolina, útiles como antitumorales mediadores de la transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que hacen metástasis.

Adicionalmente, no se observa la ventaja comparativa pretendida por el solicitante frente a los demás compuestos similares del estado de la técnica, ya que no se presenta estudio comparativo de eficacia como antitumorales, lo cual no permite evidenciar el salto inventivo de los compuestos reivindicados por el solicitante. Se debe tomar en cuenta, que conforme al presente artículo, uno de los requisitos para que se considere que una invención tiene Nivel Inventivo es que : “... *no se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”, por lo anterior para poder determinar la no-obviedad de una invención , es necesario tomar como referencia el estado de la técnica mas cercano para establecer su aporte al mismo. Por esta razón, es necesario que el inventor demuestre cual es su aporte

al estado de la técnica y qué lo diferencia o lo hace ventajoso con respecto a la misma.

Como consecuencia los compuestos reivindicados en esta solicitud se consideran una alternativa a los conocidos en el estado de la técnica, útiles como antitumorales mediadores de la transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que hacen metástasis, sin un efecto sorprendente, que los haga superiores a los compuestos previamente conocidos en D1. De acuerdo al análisis anterior los compuestos restantes de las reivindicaciones 1-13 de esta solicitud, no tienen nivel inventivo al igual que la composición presentada en la reivindicación 14, dado que los compuestos que la caracterizan no tienen nivel inventivo.

5. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9961428	1-14	Novedad y Nivel Inventivo
D3	WO9813354	1-14	Novedad

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

-NUEVO CAPITULO REIVINDICATORIO:

El solicitante en su respuesta (folios 1022- 1052) allega un nuevo capítulo reivindicatorio, con 13 reivindicaciones referentes a compuestos derivados de quinazolina de formula (I) y una composición que los comprende, el cual se acepta para realizar el análisis de patentabilidad.

-RESULTADOS ALLEGADOS PARA DEMOSTRAR LAS VENTAJAS DE LOS COMPUESTOS OBJETO DE LA SOLICITUD.

Se anexan las siguientes tablas (folios 1030-1035): IA y IB, correspondientes a compuestos de la patente europea Nº 0566226 con los resultados de las pruebas a), b), c) y d) y las tablas: IIA,IIIA IIB, IIIB y IVB correspondientes a compuestos de la solicitud WO 0194341 con los resultados de las pruebas a), b), c) y d). Respecto a esta comparación se llama la atención al señor solicitante ya que el análisis de patentabilidad (Novedad y Nivel Inventivo) efectuado en el concepto Nº 690 de Marzo 28 de 2008 (oficio 4219), se realizo tomando como documento más cercano del estado de la técnica D1 WO9961428, y no, con los compuestos del D2 EP 0566226; por lo tanto la comparación de resultados de las pruebas de actividad presentada en los folios 1030-1035, no es la adecuada.

En los folios 1024-1025 (pg 3-4), se afirma que: el efecto técnico sorprendente presentado por los compuestos reclamados es: que tienen propiedad antitumoral con un modo de acción diferente, como antiinvasivos. El hecho de encontrar que compuestos ya conocidos (derivados de quinazolina de la solicitud) puedan presentar otro mecanismo de acción, no le da categoría de inventivos, porque siguen siendo útiles como antitumorales.

Se debe tomar en cuenta, que conforme al artículo 18 de la decisión 486, uno de los requisitos para que se considere que una invención tiene Nivel Inventivo es que : "... *no se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*", por lo anterior para poder determinar la no-obviedad de una invención, es necesario tomar como referencia el estado de la técnica mas cercano para establecer su aporte al mismo. Por esta razón, el inventor debe demostrar claramente, cual es su aporte al estado de la técnica y qué lo diferencia o lo hace ventajoso con respecto a la misma.

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 N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
05 SET 2008

CONCEPTO TÉCNICO No.2107	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---