

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-117241- -00011-0000

Fecha: 2008-12-03 16:00:24 Dep: 2020 NULCRLACIONI
Ita: 11 PATENTILYII Lve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RLSPULSTARLQUL Folios: 20

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. 11323 del 5 de septiembre 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. 2107 notificado por fijación en lista de fecha 5 de septiembre de 2008.

Inicialmente, es preciso indicar que el presente escrito responde al oficio de la referencia y a las observaciones posteriores realizadas por el Señor Examinador en nuestra entrevista de fecha 20 de noviembre de 2008, que en varios sentidos aclararon su concepto escrito y ampliaron el alcance del mismo.

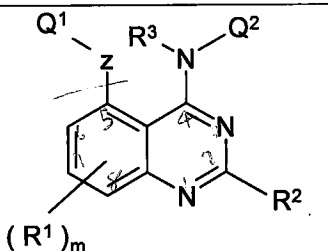
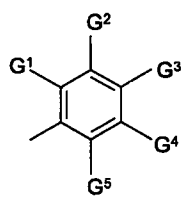
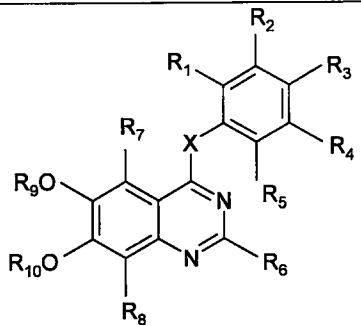
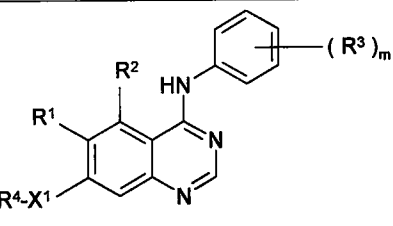
En igual sentido, se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio de 1-8 reivindicaciones, dirigido a subsanar las objeciones del Señor Examinador sobre la amplitud de la materia reclamada, en el cuál, además, se ha realizado una importante restricción de materia, eliminando las anteriores reivindicaciones 1-6. Aparte, dicha limitación aleja completamente a la invención del arte previo y a todas luces se constituye como una

generalización razonable de la información descrita en la solicitud y del aporte realizado por los inventores de la misma.

Asimismo, la objeción de novedad realizada por el Señor Examinador se subsana con esta nueva definición de las reivindicaciones.

Sobre dicha objeción y a la luz de las nuevas reivindicaciones es preciso anotar que no existe sobrelapamiento alguno de la materia reclamada actualmente y su alcance (nuevas reivindicaciones 1-8) y las divulgaciones de las anterioridades D1 y D2. Así, la presente invención en su nueva definición es claramente nueva.

Como soporte de lo anterior y utilizando la misma metodología de evaluación del Señor Examinador adjuntamos una tabla comparativa entre la presente solicitud y las anterioridades citadas, la cuál refleja claramente las diferencias existentes entre las mismas.

Solicitud en estudio	D1	D3
 (R¹)_m y Q² es un grupo de formula Ia  Ia		
Q ¹ -Z- se selecciona de fenoxi, benciloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, ...2-homopiperazin-1-iletoxi or 3-homopiperazin-1-ilpropoxi	R ₇ se selecciona de H, OH, SH, NH ₂ , NO ₂ , alquil, alcoxi, alquiltio y halógeno	R ² is hidrógeno, hidroxi, halogen, metoxi, amino o nitro
la lista de los grupos G ¹ a G ⁵ específicos no hacen mención alguna a	Uno o más de R ₁ to R ₅ deben ser OH, SH or NH ₂	

algún hidroxilo, mercapto o grupo amino		
G ¹ se selecciona de fluor, cloro, bromo, yodo, trifluorometil, ciano, metil, etil, vinil, alil, isopropenil, etinil, metoxi and etoxi, O G ¹ y G ² conjuntamente de un grupo de formula :- -CH=CH-CH=CH-, -O-CH=CH- or -O-CH ₂ -O-,		R ³ representa hidroxilo, halógeno, C ₁₋₃ alkil, C ₁₋₃ alkoxi, C ₁₋₃ alkanoiloxi, trifluorometil, ciano, amino o nitro

Específicamente con respecto a D1 no existe solapamiento alguno entre el alcance de las nuevas reivindicaciones y las posibilidades estructurales de los compuestos divulgados en D1.

Existen dos áreas de diferencias estructurales importantes entre los compuestos exhibidos en D1 y las nuevas reivindicaciones; la primera de estas diferencias se refiere a la definición del grupo Q¹-Z de la presente invención, que se encuentra localizado en la posición 5 del anillo de quinazolina de la Formula I y la segunda se relaciona con la definición del grupo Q²-N(R³)- en los compuestos reclamados por la presente solicitud, grupo que se encuentra en la posición 4 del anillo de quinazolina de la Formula I.

En relación a estas dos áreas de diferencia D1 es completamente silencioso sobre las posibilidades de sustitución definidas en la presente solicitud para los citados grupos. Por un lado, la presente solicitud no hace mención alguna a la inclusión de grupos simples como el metoxi o el etoxi para la definición del grupo Q¹-Z, como tampoco incluye en sus nuevas definiciones de Q² los grupos hidroxilo, mercapto o amino.

De esta manera se hace evidente que la presente solicitud es nueva en relación con las divulgaciones del arte previo, representado por D1.

Asimismo, no existe solapamiento alguno de la materia reclamada en las nuevas reivindicaciones con respecto a D3, ya que la presente solicitud no incluye grupos simples en las definiciones del grupo Q¹-Z, de manera que se presenta un área de diferencia estructural entre el citado documento y la

presente solicitud, lo que por demás demuestra a esta última como nueva en relación con D3.

Aún existiendo una correspondencia entre las posibilidades de sustitución en la posición 4 del anillo de quinazolina enseñadas en D3 y las propuestas en la presente solicitud, la presente invención sigue conservando su carácter de novedosa en razón a las diferencias de sustitución presentadas como posibilidades para la posición 5. En conjunto, la solicitud con todas sus características esenciales también debe considerarse nueva en relación al documento D3.

Adicionalmente, los compuestos objeto de la presente reclamación presentan una característica estructural dual única que se refiere a: i) la sustitución necesaria en la posición 5 del anillo de quinazolina y ii) la sustitución obligatoria en la posición 2 (posición orto), lo que se traduce directamente en que el grupo G1 no puede ser un átomo de hidrógeno y solo puede corresponder con las definiciones realizadas en las nuevas reivindicaciones. Siendo estas dos características imperativas y comunes a todos los compuestos dentro del alcance de la presente solicitud y teniendo en cuenta que no existe en D1 o en D3 especificación alguna sobre compuestos que las presenten, existe un acervo adicional para considerar a los compuestos reclamados como nuevos.

Ahora bien, adicional a lo anterior, es importante poner de presente que los compuestos de la presente invención no son estructuralmente obvios, es decir, que un técnico versado en la materia en conocimiento de las enseñanzas de D1 y D3 no los habría concebido y así el aporte de los inventores al estado de la técnica se constituye precisamente como el diseño estructural diferencial de dichos compuestos, deslegitimando así la necesidad de demostración de un efecto superior logrado por la presente invención. Dicho de otra manera, la inventiva de los compuestos de la presente invención reside justamente en su no obviedad estructural. Si un técnico versado en la materia no los hubiese concebido evidentemente, eso ya los hace inesperados y por ende no existe motivación justificada de la solicitud datos comparativos.

En este mismo sentido, el Señor Examinador considera que en su concepto escrito que el documento D1 es el arte previo más cercano, el cual divulga que ciertas quinazolininas sustituidas son consideradas útiles *"en la inhibición de adhesión y migración de células glioblastomas, factores claves para la metástasis celular de tumores"*, lo cual reconocemos como cierto.

Sin embargo, en relación a la materia objeto de la presente solicitud en su nuevo formato restringido y la carencia de superposición del alcance con D1, consideramos que no es apropiado que el Señor Examinador persista en su consideración de que *"la diferencia con D1 radica en que esta solicitud menciona otros posibles significados para Rs, Q1, Q2 y Z, sin embargo, esto no parece conferirle un efecto técnico inesperado"*.

Como se debatió anteriormente, hay tres aspectos de diferencia estructural entre el alcance de D1 y el nuevo alcance restringido de la solicitud en estudio. Un área se relaciona con la definición del grupo Q¹-Z- de la presente invención, el cual se ubica en la posición 5- en el anillo de quinazolina de la Fórmula I. Otra área hace referencia a la definición del grupo Q²-N(R³)- ubicado en la posición 4- del mismo anillo de quinazolina, y una tercera área relacionada con la presencia obligatoria de un sustituyente en la posición 5- del anillo de quinazolina y la presencia de un sustituyente en la posición 2- en el grupo fenilo dentro del grupo Q².

De los cual, no existe enseñanza o sugerencia alguna en D1 que hubiese motivado a una persona con conocimiento medio en la materia a cambiar los sustituyentes a unos relativamente simples como lo que se mencionan en las reivindicaciones actuales tales como alcoxi, a anillos más complejos de arilo, heteroarilo o heterociclilo, y es por esto que sostenemos que se requiere de un estudio para clasificar tales cambios como obvios.

Con relación al segundo aspecto de estas diferencias estructurales, D1 resume que *"aquellos compuestos que tienen sustituciones de hidróxido en el"*

anillo de fenilo, eran efectivos para acabar con las células tumorales cerebrales. El compuesto no-sustituido P258 y el inhibidor P79 TK potente sustituido 3-Br- eran ineficientes para acabar con las células tumorales cerebrales". Los compuestos sustituidos con hidróxido incluían WHI-P158 y WHI-P131. Asimismo establece que "Los ejemplos 6-9 demuestran la ineficacia de las quinazolinas sustituidas en la inhibición de la adhesión y migración de células glioblastoma, factores claves para la metástasis celular de tumores. Los agentes inhibidores más potentes eran WHI-P154 y WHI-P131".

Así que, un técnico versado en el arte ciertamente notaría y tendría en cuenta de las anteriores observaciones en D1, que los derivados de quinazolina que no poseían sustituciones de hidróxido en el anillo fenilo (el anillo unido por medio de un grupo enlace 'X' a la posición 4- en el anillo de quinazolina) eran ineficaces, mientras que aquellos derivados de quinazolina que si poseían dichas sustituciones eran efectivos.

Esta revelación en D1 crea un claro prejuicio dentro de la mente de una persona con habilidad en el arte en contra de contemplar cualquier compuesto adicional que no contenga el grupo hidróxido, el cual se establece en D1 como esencial.

De ahí, creemos con todo respeto que el Señor Examinador ha pasado por alto un paso importante en el análisis de las enseñanzas de D1 que debería ser tomado en cuenta antes de aseverar que *"la diferencia con D1 radica en que esta solicitud menciona otros posibles significados para Rs, Q1, Q2 y Z, sin embargo, esto no parece conferirle un efecto técnico inesperado"*.

Por lo tanto, fundamos que solo con un estudio retrospectivo de la presente invención se descifraría que ciertos compuestos de quinazolina carentes de características estructurales establecidas como obligatorias en D1, pueden ser preparados sin la pérdida de las actividades deseadas de actividad inhibitoria de Src quinasa y actividad inhibitoria migratoria celular.

Adicionalmente, con relación al tercer aspecto de estas diferencias estructurales, todos los compuestos que se reivindican en la presente

invención tienen características estructurales duales, las cuales ya fueron listadas anteriormente y no hay divulgación ó sugerencia específica en D1 de tales compuestos, es decir, de un compuesto en donde R_7 es diferente de H y uno (ó ambos) de R_1 ó R_5 es diferente de H.

En conclusión, la persona con habilidad en el arte no podría tomar los tres pasos que se requieren para hacer los cambios estructurales necesarios para convertir compuestos que están divulgados en D1 considerados como efectivos, en los compuestos reivindicados en la presente invención. De tal manera que los compuestos reivindicados actualmente no son estructuralmente derivados evidentemente del arte previo.

Existe además un aspecto adicional de la divulgación de D1 que impediría a la persona con habilidad en la materia contemplar los derivados de quinazolina que no posean sustituciones de hidróxido en el anillo fenilo y esto se debe a las razones para la sustitución de hidróxido.

Del “Resumen de la Invención” de D1, se puede observar que la idea central principal de la divulgación corresponde a la citotoxicidad mejorada de las moléculas conjugadas formadas mediante el acoplamiento de un derivado de quinazolina sustituido con hidróxido a una fracción objetiva, tales como factor de crecimiento epidermal (EGF).

Se requiere, entonces que uno ó más de los sustituyentes R_1 a R_5 sea un grupo OH, SH ó HN_2 para proporcionar un grupo funcional que pueda ser usado en la reacción química de conjugación ó acoplar la fracción objetiva al compuesto de quinazolina citotóxico.

En el ejemplo 4 de D1, se muestra que la entidad conjugada formada por acoplar EGF y “WHI-P154” anilinoquinazolina sustituida con hidróxido fue 200 a 300 veces más potente que el no-conjugado WHI-P154 en contra del crecimiento de células cancerígenas cerebrales. Solamente esta entidad conjugada más potente fue evaluada en el ratón modelo SCID del ejemplo 5.

Los datos en los ejemplos 6 a 9 demuestran que los compuestos particulares 4-anilinoquinazolina sustituidos con hidrógeno pueden inhibir la adhesión y migración de células tumorales cerebrales de glioblastoma, mientras que *“sorprendentemente, sin embargo, WHI-P79 y WHI-P131, lo cuales son inhibidores potentes por igual de EGF-R y quinasas de la familia Src no eran tan efectivas como WHI-P154”*.

Por consiguiente, el técnico versado en la materia al percatarse de la potencia mejorada de las moléculas conjugadas tales como EGF-WHI-P154, estaría renuente a considerar compuestos que no tuvieran un grupo funcional en el grupo unido a la posición 4- en el anillo de quinazolina y que no pudieran formar un conjugado tanto como un conjugado EGF-, como el conjugado EGF-WHI-P154.

Por otro lado, con relación al documento D3, no hay una divulgación ó sugerencia específica en dicha publicación de compuestos como los reclamados, en otras palabras de un compuesto donde R^2 es diferente de H y el grupo R^3 se ubica en la posición 2- (orto-posición).

Así, en ausencia de una retrospectiva, una persona con habilidad en el arte no estaría en capacidad de tomar los pasos que se requieren para hacer los cambios estructurales necesarios para convertir los compuestos divulgados por D3 en los compuestos reivindicados en la invención en estudio, consolidando así que los compuestos reivindicados actualmente no son estructuralmente obvios por sobre D3.

Puesto que los compuestos de la presente invención no son estructuralmente obvios, reiteramos que no habría porqué solicitar datos comparativos que involucren cualquiera de los compuestos de D1 ó D3 ó demostrar *“actividad superior”*, ya que habría lugar a un requerimiento para tal *“actividad superior”* únicamente si los compuestos reivindicados fueran estructuralmente obvios para lo cual, se necesitaría proporcionar la propiedad sorprendente de la actividad superior, que sustentara el otorgamiento de la patente, situación esta que no se presente en el caso en estudio.

No obstante, presentamos anteriormente para consideración del Señor Examinador los datos de la declaración del señor T. Green, de fecha noviembre 6 de 2003, que demuestra que los compuestos reivindicados en la invención actual son efectivos, no solo como inhibidores de la enzima quinasa Src, sino también como inhibidores del crecimiento de células fibroblásticas 3T3 (transfectadas con la enzima c-Src) y como inhibidores de la migración de células tumorales pulmonares en humanos A549.

Por consiguiente, la presente invención atañe a compuestos que no son obvios estructuralmente hablando, que son activos como inhibidores de la enzima quinasa Src y también como inhibidores de migración celular tumoral.

De otro lado, en la entrevista sostenida con el Examinador, se nos informo que en el documento EP 0566226 (D2) se considera hay una divulgación de un rango de valor IC_{50} que se sobrepone con el rango de valores IC_{50} divulgados en la presente solicitud. Desde un punto de vista objetivo, el Señor Examinador es acertado en su declaración, sin embargo no está comparando semejantes, puesto que las dos solicitudes de patente están relacionadas con compuestos que inhiben diferentes enzimas, la cuales son enzimas de quinasa, no obstante, son diferentes enzimas y por lo tanto no son comparables como iguales.

A fin de lograr una contextualización de lo anterior se presenta la siguiente información:

Las enzimas de quinasa tirosina se pueden dividir en dos grupos: las quinasas tirosinas receptoras y las quinasas tirosinas no-receptoras. Se han identificado cerca de 90 quinasas tirosinas en el genoma humano, de las cuales 60 son del tipo receptor y cerca de 30 del tipo no-receptor. Estas se pueden clasificar en 20 sub-familias de quinasa tirosina de acuerdo con las familias de factores de crecimiento que se unen y en 10 sub-familias de quinasa tirosina no-receptoras.

La clasificación de quinasa tirosina receptora incluye quinasa tirosina receptor Clase I que comprende la familia EGF de quinasa tirosina receptor, tales como el EGF, TGF α , Neu y receptores erbB. Las quinasa tirosinas receptoras Clase II comprenden la familia insulina de quinasa tirosina receptor tales como la insulina y receptores IGFI y receptores relacionados con la insulina (IRR). Las quinasa tirosinas receptoras Clase III comprenden la familia de factores de crecimiento de plaquetas derivadas (PDGF) de quinasa tirosina receptoras tales como el PDGF α , PDGF β y receptores del factor 1(CSF1) de estimulación de colonias.

La clasificación de las quinasa tirosinas no-receptoras (las cuales están ubicadas intracelularmente e involucradas en la transmisión de señales bioquímicas como aquellas que afectan la motilidad celular tumoral, la diseminación e invasividad y posteriormente el crecimiento tumoral metastático) incluyen la familia Src tales como el Src, Lyn y por supuesto la quinasa tirosina.

Es sabido que la familia Src de quinasa tirosinas no-receptoras es altamente regulada en células normales y en ausencia de estímulo extracelular, se mantienen en una conformación inactiva. Sin embargo, algunos miembros de la familia de Src, por ejemplo la quinasa tirosina c-Src, con frecuencia están significativamente activados (comparados con los niveles de células normales) en cánceres humanos comunes.

El documento EPA 0566226 (D2) se relaciona con compuestos inhibidores de la familia EGF de quinasa tirosinas receptoras mientras que la presente solicitud, está relacionada con compuestos inhibidores de la familia Src de quinasa tirosinas no-receptoras.

Por lo cual argumentamos que la posición del Señor Examinador es insostenible ya que parece estar asegurando que saber que ciertos compuestos poseen actividad en contra de una enzima, llamada la familia EGF de la quinasa tirosina receptora, significa que no hay información

jp) diferente ó sorprendente si ciertos compuestos poseen una potencia similar de actividad contra una enzima completamente diferente, llamada la familia Src de quinasas tirosinas no-receptoras.

Como evidencia soporte a todo lo anterior y como ya se indicó se ha presentado la declaración del señor T. Green, que establece que los compuestos reivindicados en la presente solicitud son más potentes como inhibidores de quinasa tirosina no-receptora c-Src que los compuestos del arte previo del documento EPA 0566226.

Asimismo, la información contenida en dicha declaración demuestra que los compuestos son efectivos, no solo como inhibidores de la enzima quinasa c-Src, sino también como inhibidores del crecimiento de células fibroblásticas 3T3 (transfectadas con la enzima c-Src) y como inhibidores de la migración de células tumorales pulmonares humanas A549.

Por consiguiente, los compuestos ahora reclamados en la presente invención son en general 5 veces, con frecuencia más de 10 veces, más potentes como inhibidores de quinasa tirosina no-receptora c-Src que los compuestos relevantes del arte previo. Además, esta potencia inhibidora enzimática permite que los compuestos ahora reclamados demuestren, en general, una ventaja potencial de 5 veces en el ensayo celular fibroblástico intacto 3T3 sobre los compuestos relevante del arte previo y una ventaja potencial de 2 a 5 veces como agentes anti-invasivos en un ensayo de migración celular de cáncer pulmonar sobre los compuestos relevantes del arte previo.

En consecuencia, consideramos que no hay lugar a la posición del Señor Examinador puesto que la evidencia demuestra que los compuestos reivindicados en la presente solicitud no poseen una potencia similar de actividad como los compuestos de EPA 0566226. Por el contrario, poseen una mejor actividad.

De ahí que la presente invención atañe a compuestos que son más activos como inhibidores de la enzima quinasa Src y también como inhibidores de migración celular tumoral, que los compuestos de las anterioridades mencionadas por el señor Examinador.

Por todo lo anterior, declaramos con vehemencia que la invención es meritoria y merecedora del privilegio de patente en Colombia.

Estamos seguros de que con el presente memorial hemos contestado a todos los requerimientos del Señor Examinador y por lo tanto respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, ya que en su estado actual cumple con todos los requisitos reglamentados por la Decisión 486.

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, D.C., 1 de diciembre de 2008

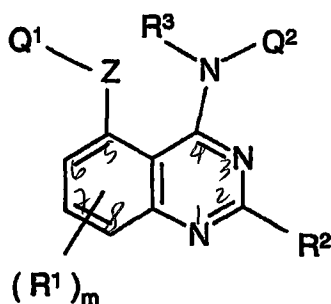
MXBG

Anexos

1098 12
1076

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I



I

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 hidroxi, 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-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 hidroxi, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

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

b-10
18
10/11

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-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, 2-imidazol-1-ileto, 2-(1,2,4-triazol-1-il)eto, 2-pirrolidin-1-ileto, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-ileto, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi, 2-morfolinoeto, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)eto, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoeto, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-ileto, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-ileto, 2-homopiperidin-1-ileto, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, homopiperidin-3-ilo, homopiperidin-4-ilo, homopiperidin-3-ilmetoxi, 2-piperazin-1-ileto, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-ileto o 3-homopiperazin-1-ilpropoxi,

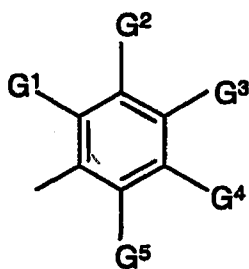
y en donde cualquier grupo CH_2 o CH_3 en el grupo Q^1-Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 o CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxilo, amino, metoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo fenilo o heterociclilo en el grupo Q^1-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 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



Ia

en donde G^1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, y cada uno de G^2 , G^3 , G^4 y G^5 , que pueden ser los mismos o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano,

1080

1078

metilo, etilo, vinilo, alilo, isopropenilo, etinilo, metoxi y etoxi, 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, etilo, metoxi y etoxi, y cualquier anillo heterocíclico bicíclico así formado lleva opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo o tioxo, 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, etilo, metoxi y etoxi; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

2. 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 hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, benciloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-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, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-1-il]etoxi, 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metilsulfoniletoxi, 3-metilsulfonilpropoxi, 2-(2-metoxietoxi)etoxi, 2-(4-piridiloxi)etoxi, 2-piridilmetoxi, 3-piridilmetoxi y 4-piridilmetoxi;

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 tetrahydrofuran-3-iloxi, tetrahydropyran-4-iloxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, N-metilpirrolidin-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, 3-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-3-iloxi, 4-piperidiniloxi, N-metilpiperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, N-

1081
16

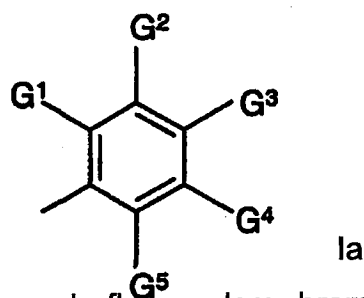
metilpiperidin-3-ilmetoxi, piperidin-4-ilmetoxi, N-metilpiperidin-4-ilmetoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ en el grupo Q¹-Z- que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH₂;

y en donde cualquier grupo heterociclilo 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, isopropenilo, etinilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G² es hidrógeno, cada uno de G³ y G⁴, 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 G⁵ es hidrógeno o metoxi, 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 y metoxi, 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 y metoxi; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

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

m es 1 y el grupo R¹ 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-

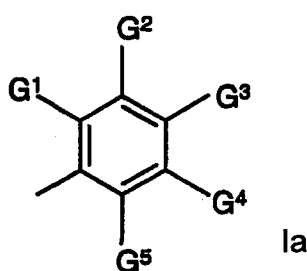
piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-(N-metilpiperidin-4-il)etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 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, 4-piridilmetoxi y 2-cianopirid-4-ilmetoxi,

y en donde cualquier grupo CH₂ en un sustituyente R¹ que se une a dos átomos de carbono lleva opcionalmente un grupo hidroxilo en dicho grupo CH₂;

el grupo Q¹-Z- se selecciona de tetrahidropiran-4-iloxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, N-metilpirrolidin-3-iloxi, 3-morfolinopropoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-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 R² y R³ es hidrógeno; y

Q² es un grupo arilo de fórmula la



en donde G¹ se selecciona de cloro, bromo, trifluorometilo, metilo, metoxi y pirrolidin-1-ilo, G² es hidrógeno, G³ se selecciona de hidrógeno y cloro, G⁴ es metoxi, y G⁵ es hidrógeno,

o G¹ y G² juntos forman un grupo de fórmula: -O-CH=CH-, -O-CH=C(Cl)- ó -O-CH₂-O-, cada uno de G³ y G⁴ es hidrógeno, y G⁵ es hidrógeno o cloro; o su sal de adición de ácido de aceptación farmacéutica.

1083 18

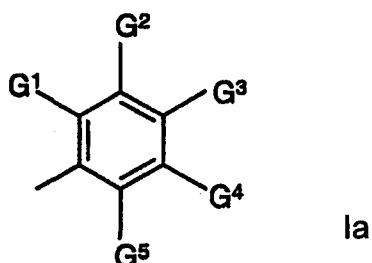
4. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

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;

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.

5. 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-iloxiquinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[2-hidroxi-3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(2-hidroxi-3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidrofuran-3-iloxiquinazolina, 4-(2-cloro-5-metoxianilino)-7-(3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidrofuran-3-iloxiquinazolina, 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-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-(3-metilsulfonilpropoxi)-5-piperidin-4-iloxiquinazolina, 4-(2-bromo-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-piperidin-4-ilmetoxiquinazolina, 4-(2,4-dicloro-5-metoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpiperidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2,5-dimetoxianilino)-7-metoxi-5-(N-metilpipetidin-4-iloxi)quinazolina, 4-(2,4-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)propoxil]-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.

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

1085 20
1083

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-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.

7. 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.
8. 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.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

1086
D-1084

⑪ N.º de publicación: **ES 2 078 798**

⑤① Int. Cl.⁶: C07D 239/94, C07D 491/056,
//C07D 403/12, A61K 31/505,
(C07D 491/056, 319:00, 239:00),
(C07D 491/056, 317:00, 239:00)

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **93300270.1**
⑧⑥ Fecha de presentación : **15.01.93**
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 566 226**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **20.10.93**

⑤④ Título: **Derivados de quinazolina.**

③⑩ Prioridad: **20.01.92 GB 9201095**
26.06.92 GB 9213572
12.11.92 GB 9223735

⑦③ Titular/es: **Zeneca Limited**
15 Stanhope Gate
London W1Y 6LN, GB

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:
16.12.95

⑦② Inventor/es: **Barker, Andrew John**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:
16.12.95

⑦④ Agente: **Gómez-Acebo y Pombo, J. Miguel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

1086 1086

ES 2 078 798 T3

piperazin - 1 - ilo,
4 - alquil(1 - 4C)piperazin - 1 - ilo,
5 alquil(1 - 4C)tio,
alquil(1 - 4C)sulfinilo,
alquil(1 - 4C)sulfonilo.
10 halógeno - alquilo 1 - 4C (distinto de trifluormetilo),
hidroxi - alquilo 1 - 4C,
15 alcanoiloxi(2 - 4C) - alquilo 1 - 4C,
alcoxi(1 - 4C) - alquilo 1 - 4C,
carboxi - alquilo 1 - 4C,
20 alcoxi(1 - 4C)carbonil - alquilo 1 - 4C,
carbamoil - alquilo 1 - 4C,
25 N - alquil(1 - 4C)carbamoil - alquilo 1 - 4C,
N,N - di - [alquil(1 - 4C)] - carbamoil - alquilo 1 - 4C,
amino - alquilo 1 - 4C,
30 alquil(1 - 4C)amino - alquilo 1 - 4C,
di - [alquil(1 - 4C)]amino - alquilo 1 - 4C,
35 piperidino - alquilo 1 - 4C,
morfolino - alquilo 1 - 4C.
piperazin - 1 - il - alquilo 1 - 4C,
40 4 - alquil(1 - 4C)piperazin - 1 - il - alquilo 1 - 4C,
hidroxi - alcoxi(2 - 4C) - alquilo 1 - 4C,
45 alcoxi(1 - 4C) - alcoxi(2 - 4C) - alquilo 1 - 4C,
hidroxi - alquil(2 - 4C)amino - alquilo 1 - 4C,
alcoxi(1 - 4C) - alquil(2 - 4C)amino - alquilo 1 - 4C,
50 alquil(1 - 4C)tio - alquilo 1 - 4C,
hidroxi - alquil(2 - 4C)tio - alquilo 1 - 4C,
55 alcoxi(1 - 4C) - alquil(2 - 4C)tio - alquilo 1 - 4C,
fenoxi - alquilo 1 - 4C.
anilino - alquilo 1 - 4C,
60 feniltio - alquilo 1 - 4C,

1090
7088

ES 2 078 798 T3

N - alquil(1 - 4C)carbamoil - alquil(1 - 4C)amino,
N,N - di - [alquil(1 - 4C)]carbamoil - alquil(1 - 4)amino,
5 amino - alquil(2 - 4C)amino,
alquil(1 - 4C)amino - alquil(2 - 4C)amino,
di - [alquil(1 - 4C)]amino - alquil(2 - 4C)amino,
10 fenil - alquil(1 - 4C)amino,
fenoxi - alquil(2 - 4C)amino,
15 anilino - alquil(2 - 4C)amino,
feniltio - alquil(2 - 4C)amino,
alcanoil(2 - 4C)amino,
20 alcoxi(1 - 4C)carbonilamino,
alquil(1 - 4C)sulfonilamino,
25 benzamido,
bencenosulfonamido,
3 - fenilureido,
30 2 - oxopirrolidin - 1 - ilo,
2.5 - dioxopirrolidin - 1 - ilo,
35 halógeno - alcanoil(2 - 4C)amino,
hidroxi - alcanoil(2 - 4C)amino,
alcoxi(1 - 4C) - alcanoil(2 - 4C)amino,
40 carboxi - alcanoil(2 - 4C)amino,
alcoxi(1 - 4C)carbonil - alcanoil(2 - 4C)amino,
45 carbamoil - alcanoil(2 - 4C)amino,
N - alquil(1 - 4C)carbamoil - alcanoil(2 - 4C)amino,
N,N - di - [alquil(1 - 4C)]carbamoil - alcanoil(2 - 4C)amino,
50 amino - alcanoil(2 - 4C)amino,
alquil(1 - 4C)amino - alcanoil(2 - 4C)amino o
55 di - [alquil(1 - 4C)]amino - alcanoil(2 - 4C)amino y en donde

dicho sustituyente benzamido o bencenosulfonamido o cualquier grupo anilino, fenoxi o fenilo en un sustituyente R¹ puede llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes halógeno, alquilo 1 - 4C o alcoxi 1 - 4C;

60 - n es 1 o 2 y cada R² es independientemente:

1091

1099

- hidrógeno,
- hidroxi,
- 5 ✓ halógeno,
- ✓ trifluormetilo,
- amino,
- 10 nitro,
- ✓ ciano.
- 15 ✓ alquilo 1 - 4C,
- ✓ alcoxi 1 - 4C,
- alquil(1 - 4C)amino,
- 20 di - [alquil(1 - 4C)]amino,
- alquil(1 - 4C)tio.
- 25 alquil(1 - 4C)sulfinilo o
- alquil(1 - 4C)sulfonilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 30 - excepto que quedan excluidos:
- 4 - (4' - hidroxianilino) - 6 - metoxiquinazolina,
- 35 4 - (4' - hidroxianilino) - 6,7 - metilendioxiquinazolina,
- 4 - (4' - hidroxianilino) - 6,7,8 - trimetoxiquinazolina,
- 4 - (4' - metoxianilino) - 8 - metoxiquinazolina,
- 40 4 - (4' - cloroanilino) - 8 - metoxiquinazolina,
- 8 - hidroxi - 4 - (4' - metoxianilino)quinazolina,
- 45 4 - (4' - cloroanilino) - 8 - hidroxiquinazolina,
- 6 - amino - 4 - (4' - aminoanilino)quinazolina,
- 4 - anilino - 6 - metilquinazolina
- 50 o su sal hidrocioruro y
- 4 - anilino - 6.7 - dimetoxiquinazolina
- 55 o su sal hidrocioruro.

2. Un derivado de quinazolina de fórmula I según la reivindicación 1, **caracterizado** porque además R² puede ser alcanilo(2 - 4C)amino, benzamido o alcanilo 2 - 4C, y porque dicho grupo benzamido puede llevar opcionalmente uno o dos sustituyentes halógeno, alquilo 1 - 4C o alcoxi 1 - 4C; o una sal
60 farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un derivado de quinazolina de fórmula I según la reivindicación 1, en donde:

ejemplo, la quinasa de adhesión focal y paxilina. Además, la c-Src se acopla a rutas de señalización que regulan el citoesqueleto de actina que facilita la movilidad celular. Igualmente, las tirosina quinasa no receptoras de c-Src, c-Yes y c-Fyn desempeñan papeles importantes en la señalización mediada por integrinas y en la interrupción de las uniones de célula con célula dependientes de cadherina (Owens *et al.*, *Molecular Biology of the Cell*, 2000, 11, 51-64 y Klinghoffer *et al.*, *EMBO Journal*, 1999, 18, 2459-2471). La movilidad celular es obligatoriamente necesaria para que progrese un tumor localizado a través de las etapas de diseminación en el torrente sanguíneo, la invasión de otros tejidos y la iniciación del crecimiento de tumor metastásico. Por ejemplo, se ha correlacionado la progresión del tumor de colon de enfermedad metastásica invasiva, localizada adiseminada, con la actividad de tirosina quinasa no receptora de c-Src (Brunton *et al.*, *Oncogene*, 1997, 14, 283-293. Fincham *et al.*, *EMBO J*, 1998, 17, 81-92 y Verbeek *et al.*, *Exp. Cell Research*, 1999, 248, 531-537).

En consecuencia, se ha reconocido que un inhibidor de tales tirosina quinasa no receptoras sería valioso como inhibidor selectivo de la movilidad de células tumorales y como un inhibidor selectivo de la diseminación e invasión de células cancerígenas de mamíferos que condujera a la inhibición del crecimiento de tumor metastásico. En particular, un inhibidor de tales tirosina quinasa no receptoras sería valioso como un agente anti-invasivo para uso en la contención y/o tratamiento de la enfermedad debida a tumores sólidos.

Ahora se ha encontrado que, sorprendentemente, ciertos derivados de quinazolina poseen actividad antitumoral potente. Sin que se desee suponer que los compuestos descritos en la presente invención poseen actividad farmacológica sólo en virtud de un efecto sobre un único proceso biológico, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antitumoral mediante la inhibición de una o más de las proteína quinasa específicas de tirosina no receptoras que están implicadas en las etapas de transducción de señales que conducen a la capacidad de invasión y migratoria de células tumorales que se metastatizan. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proporcionan un efecto antitumoral mediante la inhibición de la familia de Src de tirosina quinasa no receptoras, por ejemplo mediante la inhibición de una o más de c-Src, c-Yes y c-Fyn.

También se sabe que la enzima de tirosina quinasa no receptora de c-Src está implicada en el control de la resorción ósea impulsada por osteoclastos (Soriano *et al.*, *Cell*, 1991, 64, 693-702; Boyce *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 1622-1627; Yoneda *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 2791-2795 y Missbach *et al.*, *Bone*, 1999, 24, 437-49). Por lo tanto, un inhibidor de tirosina quinasa no receptora de c-Src es valioso en la prevención y tratamiento de enfermedades óseas tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, enfermedad metastásica en los huesos, e hipercalcemia inducida por tumores.

Los compuestos de la presente invención también son útiles inhibiendo la proliferación celular descontrolada que surge de diversas enfermedades no cancerígenas tales como enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria del intestino), enfermedades fibróticas (por ejemplo, cirrosis hepática y fibrosis pulmonar), glomerulonefritis, esclerosis múltiple, psoriasis, reacciones de hipersensibilidad de la piel, enfermedades de los vasos sanguíneos (por ejemplo, aterosclerosis y restenosis), asma alérgica, diabetes dependiente de insulina, retinopatía diabética y nefropatía diabética.

Generalmente, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad inhibidora frente a la familia de Src de tirosina quinasa no receptoras, por ejemplo inhibiendo c-Src y/o c-Yes, mientras que poseen una actividad inhibidora menos potente frente a otras enzimas de tirosina quinasa tales como las tirosina quinasa receptoras, por ejemplo tirosina quinasa receptora de EGF y/o tirosina quinasa receptora de VEGF. Además, ciertos compuestos de la presente invención poseen una potencia sustancialmente mejor frente a la familia de Src de tirosina quinasa no receptoras, por ejemplo c-Src y/o c-Yes, que frente a tirosina quinasa receptora de EGF o tirosina quinasa receptora de VEGF. Tales compuestos poseen suficiente potencia frente a la familia de Src de tirosina quinasa no receptoras, por ejemplo c-Src y/o c-Yes, de forma que se pueden usar en una cantidad suficiente para inhibir, por ejemplo, c-Src y/o c-Yes, mientras que demuestran poca actividad frente a tirosina quinasa receptora de EGF o tirosina quinasa receptora de VEGF.

En la Solicitud de Patente Europea 0.566.226 se describe que ciertos derivados de quinazolina inhiben la proliferación de tejido tumoral mediante un mecanismo que se cree implica la inhibición de tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico (EGF). Los compuestos descritos incluyen la quinazolina sustituida en 5, 5-amino-6,7-dimetoxi-4-(3'-metilfenilino)quinazolina.

En la Patente de los Estados Unidos n° 5.962.458 y en la Solicitud de Patente Internacional WO 98/13354 se describe que ciertos derivados de quinazolina proporcionan un efecto antitumoral mediante un efecto reductor de la permeabilidad vascular y/o antiangiogénico basado en la inhibición de tirosina quinasa receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Las descripciones permiten quinazolinas sustituidas en 5, pero no se describen específicamente tales compuestos.

En la Solicitud de Patente Internacional WO 99/61428 se describe que ciertos derivados de quinazolina y sus conjugados con IGF poseen actividad anticancerígena, en particular una potente citotoxicidad frente a tumores cerebrales humanos. El alcance de la descripción abarca quinazolinas sustituidas en 5 pero no se describen específicamente tales compuestos.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un derivado de quinazolina de la Fórmula I

1013

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	12159
	Folios	012

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía 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 artícu1o 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
Folios: 773 a 981 | como se radic3 inicialmente. |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 393 a 419
Folios: 1036 a 1052
Folios: 1076 a 1083 | como se radic3 inicialmente.
modificado radicado el
24/06/2008.
modificado radicado el
2008/12/03. |
| 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

Titulo de la invención: **DERIVADOS DE QUINAZOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES.**

Reivindicaciones 1-7: Compuestos representados por la fórmula (I).

Reivindicación 8: Composición que comprende un derivado de la formula (I).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos con actividad tirosina kinasa no receptora, útiles como antitumorales mediadores en la transducción de señales que llevan a la invasividad y capacidad migratoria de células tumorales que hacen metástasis (folios 147-148, pgs 4-5).

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:

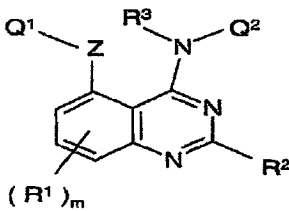
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D2	EP0566226 (ES 2078798)	Derivados de Quinazolina	15/01/1993

D2 (1013-1015 y 1084-1090)

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):



En donde R1 es:

OH, amino, alquilo C1-3, alcoxi C1-3, alquilamino C1-2, dialquilamino C1-2, benciloxi, 2-morfolino etoxi, 3-morfolino propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-

piperidinopropoxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-il etoxi, piperidin-4-il metoxi, 2-piperidin-4-il etoxi, 2 piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-il propopoxi; m= 1

ZQ1= benciloxi, 2-morfolino etoxi, 3-morfolino propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-il etoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-il etoxi, 2 piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-il propopoxi.

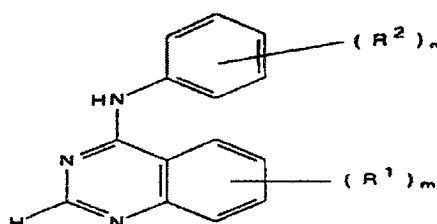
R2= H; R3= H



Q2= fenilo sustituido así: en donde G1 y G2 pueden ser: fluoro, cloro, bromo, iodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi.

n=2

D2 enseña: compuestos derivados de quinazolina, (folios 1084-1089); representados por la formula general (I):



En donde R1 es:

OH, amino, alquilo C1-3, alcoxi C1-3, alquilamino C1-2, dialquilamino C1-2, benciloxi, 2-morfolino etoxi, 3-morfolino propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-il etoxi, piperidin-4-il metoxi, 2-piperidin-4-il etoxi, 2 piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-il propopoxi;

m=2

fenilo sustituido por R2: fluoro, cloro, bromo, iodo, trifluorometilo, ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi.

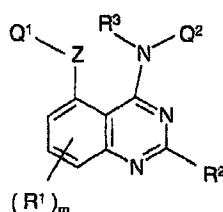
n=2

Teniendo en cuenta lo anterior algunas de las modalidades de la solicitud ya son conocidas en D2 (folios 1085-1089, pgs 62-66 reivindicación 1); por lo cual los compuestos reivindicados no pueden considerarse nuevos, al igual que la composición reclamada en la reivindicación 8.

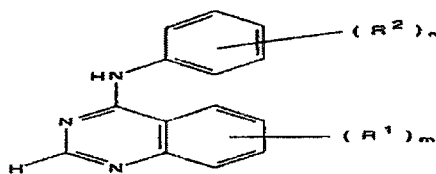
Para los compuestos que pueden considerarse nuevos se procede a realizar el análisis de nivel inventivo.

4.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Las reivindicaciones 1-7, se refieren a compuestos de formula general (I) y:



El documento del Estado de la Técnica más próximo es D2, que enseña compuestos derivados de quinazolina, con actividad inhibitoria de la tirosina quinasa receptora, útiles como antitumorales en el tratamiento de diversos canceres humanos (folio: 1085-1089, reivindicación 1); representados por la fórmula general (I):



La diferencia entre la materia reclamada (sustentada con actividad tablas IIIB y IV) y D2, es que la solicitud menciona otros posibles significados para: R1 y Q1(equivalentes a R1 en D2) y los G1-G5 que son los sustituyentes de Q2 anillo de fenilo (equivalentes a R2 en D2). Como significados distintos de D2 tenemos por ejemplo R1: pirrol, metil carbamoil, Q1: tetrahidrofurano, pirrol, tetrahidropirano y G1- G5: Alquilenoxi, alcoxianilina.

En la tabla IB se allegan resultados de actividad (pruebas a y b, folio 1030, pg 4) de compuestos ya divulgados en D2 que se reclamaban en el capítulo reivindicatorio inicial y en la tabla IIB (resultados de actividad pruebas a) y b) para compuestos de D2, folio 1031, pg 5). Por lo anterior, sería de esperarse que compuestos con estructuras muy cercanas (D2) a la de los compuestos reclamados en el nuevo capítulo reivindicatorio, presenten el mismo tipo de actividad tanto de inhibición enzimática de tirosina kinasa no receptora como la de inhibición enzimática de tirosina kinasa receptora.

Los datos presentados para los compuestos reclamados y los ya conocidos, [(tablas IIIB,IVB) y (tablas IB y IIB) respectivamente], permiten evidenciar que los primeros presentan tanto la actividad de inhibición enzimática de tirosina kinasa no receptora como la de inhibición enzimática de tirosina kinasa receptora.

Por lo anterior, no hay evidencia de que la diferencia logre un efecto técnico inesperado porque los compuestos reclamados tienen tanto la actividad de inhibición enzimática de tirosina kinasa no receptora como la de inhibición enzimática de tirosina kinasa receptora, de la misma manera que la misma manera que los compuestos conocidos en D2.

Se determinó entonces, que el problema técnico objetivo es: como obtener compuestos, con actividad inhibitoria de la enzima tirosina quinasa no receptora, útiles como antitumorales en el tratamiento de diversos canceres humanos.

Para el experto en la materia sería obvio realizar las sustituciones propuestas por el solicitante, en la estructura de los compuestos de D2, para obtener los compuestos reclamados.

Por lo anterior, no es posible evidenciar, una altura inventiva para los compuestos reclamados, considerándose una alternativa a los ya divulgados en D2, sin un efecto sorprendente, que los haga superiores a los compuestos conocidos.

De acuerdo al análisis anterior los compuestos restantes de las reivindicaciones 1-7 de esta solicitud, no tienen nivel inventivo, al igual que la composición presentada en la reivindicación 8, dado que los compuestos que la caracterizan tampoco presentan altura inventiva.

5. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	EP0566226 (ES 2078798)	Novedad	1-8
		Nivel Inventivo	1-8

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante allega un análisis de los documentos D1 y D3 (folio 1065- 1067, pg 2-4) y concluye que no hay solapamiento de los compuestos reclamados con las anterioridades citadas. A lo que este despacho responde que el solicitante tiene la razón ya que los significados de ZQ1 (posición 5) son diferentes a los de R7 y R2 (comparado con D1 y D3 respectivamente) y el significado de G1 nunca es H y siempre existe una sustitución en esa posición; por lo tanto con las anterioridades citadas, no se afecta la novedad de la materia reclamada, actualmente . Es importante aclarar que las anterioridades, antes, citadas difieren básicamente en los significados de los sustituyentes ZQ1 (posición 5), ya que en cuanto a R1 en D1 puede ser: halógeno, alcoxy, o alquilo; así mismo R3 en D3 puede ser: trifluorometilo, ciano, halógeno, alcoxy, o alquilo y ese momento si coinciden con el significado de G1 y habría sustitución en esa posición.

Si bien dicho análisis se tiene en cuenta como respuesta a los argumentos del concepto N° 11323, los documentos analizados por el solicitante (D1 y D3), no se tomaran en cuenta para realizar el estudio de patentabilidad sobre el nuevo capítulo reivindicatorio presentado (2008/12/03); ya que el D2 es mas cercano para afectar el nivel inventivo de los compuestos reclamados, en el nuevo capítulo reivindicatorio.

El solicitante afirma (folio 1072 pg 9 de la respuesta) que D2, divulga un rango de valor IC50 pero que con dichos valores, no se puede realizar una comparación ya que los compuestos reclamados y los conocidos inhiben diferentes enzimas.

A lo que este despacho responde que: el solicitante escogió 10 compuestos de D2 (tablas IB, y IIB), para mostrar su actividad inhibitoria sobre la enzima tirosina kinasa no receptora, la cual es menor para los compuestos de IB frente a IIB. Por lo tanto, aunque los valores de IC50 (D2) no se puedan comparar con la actividad presentada por los compuestos reclamados, lo anterior permite concluir que:

- 1- Los compuestos de la tabla (IIB), también tienen actividad sobre la enzima tirosina kinasa receptora como se divulgaba en (D2).
- 2- Los compuestos de (las tablas IB y IIB conocidos en D2), presentan un rango de actividad inhibitoria sobre la enzima tirosina kinasa no receptora, que va desde 0.014 µM hasta mayor que 1.0 µM en donde estarían incluidos, algunos compuestos de las tablas IIB Y IVB, reclamados.

Frente a D2, se puede evidenciar que cuando el solicitante realiza los ensayos a y b para los compuestos de la tabla IIB (que están comprendidos en D2), esta probando que el resto de los compuestos de dicha anterioridad presentan, también, actividad inhibitoria para la familia de enzimas tirosina kinasa no

receptora; adicionalmente esto esta de acuerdo con lo que se afirma en la descripción de la presente solicitud (folio 1090).

Los compuestos divulgados en D2, presentan resultados de actividad para la prueba de inhibición de la tirosina quinasa no receptora, entre 0.014 μM y 0.23 μM , los cuales están comprendidos en el rango que mostraron los compuestos nuevos (menor que 0.004-0.19 μM ,); lo mismo para la prueba de proliferación de fibroblasto en donde los resultados de actividad presentados por los compuestos en D2 (de la tabla IIB); están entre 0.18 y 1.1 μM , los cuales están comprendidos en el rango que mostraron los compuestos nuevos (menor que 0.04-6.4 μM).

En conclusión y en concordancia con el análisis de nivel inventivo del numeral 4.2, los datos presentados para los compuestos reclamados y los ya conocidos permiten confirmar que existe un grupo de compuestos reivindicados que tienen la misma actividad, de inhibición enzimática de tirosina quinasa no receptora como la de inhibición enzimática de tirosina quinasa receptora; por lo que no es posible evidenciar, ni reconocer una altura inventiva para los compuestos reclamados, considerándose, entonces, una alternativa a los ya divulgados en D2, sin un efecto sorprendente, que los haga superiores a los compuestos previamente conocidos.

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

30 OCT. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.2981

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No.202078