

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 1  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Señor Superintendente  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
E. S. D.

57 11 347 3611  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 04-107581-00007-0000

Fecha: 2010-05-03 16:40:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEJYII Lve: 379 FASENACIONALII  
Act. 412 REPOSPRESHECU Folios: 10

Trámite : 011  
Evento : 379  
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. 04107581  
Asunto : Solicitud de Patente para **4-(N-FENILAMINO)-  
QUINAZOLINAS/QUINOLINAS NOVEDOSAS Y MÉTODO  
PARA SU FABRICACIÓN**  
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG  
Fecha de Presentación: 26 de octubre de 2004

## I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, **Luz Clemencia de Páez**, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**, de acuerdo con la sustitución de poder que me ha sido otorgada por el Doctor Emilio Ferrero, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 17028 del 26 de Marzo de 2010, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"4-(N-FENILAMINO)-QUINAZOLINAS/QUINOLINAS NOVEDOSAS Y MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN"**.

## II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACION

La Resolución No. 17028 del 26 de Marzo de 2010, fue notificada mediante edicto No. 6962 desfijado el veintiséis (26) de Abril de dos mil diez (2010), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el tres (3) de Mayo de dos mil diez (2010). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

**III. LA DECISION RECURRIDA**

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención "4-(N-FENILAMINO)- QUINAZOLINAS/QUINOLINAS NOVEDOSAS Y MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN".

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 "A pesar de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio presentado por el solicitante, se observa que la reivindicación 1 y sus dependientes son demasiado amplias; es así, como la reivindicación 1 contempla un número elevado de posibilidades de compuestos, por lo cual no es conciso el objeto reivindicado".

3.2.2 "El problema técnico planteado en esta solicitud, que es la necesidad de compuestos útiles para la prevención y tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones, se había resuelto previamente mediante heterociclos bicíclicos ya conocidos; por esta razón, se considera que las sustituciones de los heterociclos bicíclicos reivindicadas son evidentes para una persona versada en la materia"

3.2.3 "Es de agregar que D1 y D2 divulgaban previamente heterociclos bicíclicos inhibidores de la señal de transducción impartida por tirosina quinasas para el tratamiento de las vías respiratorias y de los pulmones, de esta forma, una persona medianamente versada en la materia motivada por tal sugerencia, lograría el objeto de esta solicitud, es decir, heterociclos bicíclicos".



# CAVELIER

## ABOGADOS

3.3 En cuanto a los argumentos presentados por mi representada en favor del nivel inventivo de la presente solicitud, ese Despacho mencionó lo siguiente:

3.3.1 "Contrario a lo que afirma el Solicitante, en las posiciones 6 y 7 de la quinazolina, tanto los documentos tomados como referencia para afectar el nivel inventivo como la presente solicitud, tiene sustituyentes en las posiciones 6 y 7 de la quinazolina iguales y otros muy semejantes."

3.3.2 "Es preciso aclarar, en cuanto a los datos que revela el solicitante en su respuesta, que no se observan comparaciones frente al estado del arte, por lo tanto no se puede apreciar las ventajas frente a lo ya conocido anteriormente, de manera que no evidencian (o demuestran) que la invención en estudio tenga altura inventiva".

3.3.3 "Visto lo anterior, se advierte que la invención en estudio no cumple con los requisitos de concisión y nivel inventivo, toda vez que para un experto medio en la materia, y de conformidad con el estado de la técnica que existía en ese momento, resulta obvia y a ella se hubiese podido llegar de manera evidente".



## IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

4.1. Revocar la Resolución No. 17028 del 26 de Marzo de 2010.

4.2. Conceder el privilegio de patente de invención para "4-(N-FENILAMINO) - QUINAZOLINAS/QUINOLINAS NOVEDOSAS Y MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN" a favor de BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que la presente solicitud es clara y concisa, así como también posee nivel inventivo a la luz de los documentos WO 0218372 (D1) y WO 0218351 (D2).

La anterior afirmación tiene justificación jurídica y técnica por las siguientes razones:

En primer lugar, de manera muy respetuosa mi representada desea reiterar, tal como se hizo en el documento presentado el 13 de junio de 2008 como respuesta al Oficio No. 1636, que la presente invención presenta la materia objeto de manera clara y concisa, en tanto que la naturaleza química de los sustituyentes así como la longitud de todas las cadenas está presentada de forma tal que se puede comparar y diferenciar el objeto a ser protegido frente al estado del arte, y el alcance del mismo está limitado a los compuestos cuyos sustituyentes están soportados por ejemplos de aplicación específicos o a aquellos que tienen propiedades muy similares.

Igualmente, deseamos aclarar que los ejemplos que hacen parte de la descripción son igualmente aplicables en su resultado a los demás compuestos reivindicados gracias a su similitud estructural y funcional y por lo tanto, el objetivo reivindicado es tanto claro como conciso.

Finalmente, con respecto al requisito de claridad es importante señalar que los fundamentos por los cuales la misma es objetada en el presente caso no se encuentran consignados en el artículo 30 de la Decisión 486 y por ende no pueden servir de fundamento válido de una decisión en este sentido.

En efecto, precisamente su Despacho en la misma Resolución acá impugnada señaló expresamente que la única norma vinculante en materia de patentes en Colombia es la Decisión 486 y que por ende, cualquier



# CAVELIER

## ABOGADOS

otro documento (manual Andino de Patentes) invocado por el solicitante no puede ser tenido en cuenta: "Por lo demás la regulación vigente en materia de propiedad industrial en Colombia es la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina".

Por lo tanto, si dicho documento no puede ser invocado por el solicitante y la discusión sobre las objeciones formuladas debe centrarse en lo señalado en la Decisión 486, no se entiende sobre qué norma de dicha Decisión se objeta la claridad cuando su artículo 30 no señala nada al respecto.

De otro lado, con respecto al análisis de nivel inventivo efectuado por su Despacho, de manera muy respetuosa deseo poner de presente que no estoy de acuerdo con el Examinador en lo referente a que en vista de las enseñanzas de D1 y D2 una persona versada en la materia lograría el objeto de esta solicitud.

A este respecto me permito llamar la atención del Examinador sobre el hecho de que teniendo en cuenta los datos experimentales de los Anexos 1 y 2 del memorial presentado como respuesta al Oficio No. 1636 el 13 de Junio de 2008, los compuestos heterocíclicos bicíclicos reivindicados presentan un efecto sorprendente mejorado, y por lo tanto se deberían considerar como inventivos frente al estado del arte citado.

Los datos experimentales adicionales de ensayos de proliferación celular correspondientes al Anexo 2 del memorial presentado como respuesta al Oficio No. 1636 el 13 de Junio de 2008, se adjuntan nuevamente pero esta vez en comparación con los mismos resultados obtenidos con los compuestos revelados en las anterioridades, demostrando la superioridad de los compuestos revelados en la presente invención sobre los revelados en D1 y D2.

Tal y como se puede ver con la comparación de dichos resultados los valores IC50 de los compuestos de los documentos D1 y D2 son



# CAVELIER

## ABOGADOS

significativamente mas altos que los valores de IC50 de los compuestos del estado del arte. En consecuencia, los valores bajos de IC50 de los compuestos de la presente solicitud representan una ventaja sorprendente así como un efecto farmacéutico mejorado.

En consecuencia, de esta manera se desvirtúa lo manifestado por su Despacho con respecto a que la presente invención no había superado un prejuicio técnico y por ende, queda acreditado el nivel inventivo de la misma.

Así entonces, podemos concluir que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación de los artículos 30 y 18 de la Decisión 486 debido a que el pliego reivindicatorio es claro y conciso, y a que no era posible derivar de manera obvia la presente invención a partir del estado del arte (Documentos D1 y D2).

## VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. 17028 del 26 de Marzo de 2010, en cuando resuelve negar el privilegio de patente de invención.
- 6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de la solicitud para: "4-(N-FENILAMINO)- QUINAZOLINAS/QUINOLINAS NOVEDOSAS Y MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN" a favor de BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.

## VII. ANEXOS

- 7.1 Resultados Experimentales de Proliferación Celular en términos de valores de IC50.



# CAVELIER

## ABOGADOS

7.2 Sustitución de poder a mí otorgada por el Doctor Emilio Ferrero.

### VIII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección de la sociedad recurrente es el siguiente:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG.**

55216 Ingelheim, Alemania

### IX. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª, No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,

*Luz Clemencia de Páez*  
**LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**  
CC. 35.456.444 de Usaquén  
T.P.A. No. 23.555



COLO-13736-841-041-1  
DVF\DV\F\ID-170280\W2C13736  
No. M-2010-170280\DV\F

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

03/12/2010

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

Quedó(ron) exhibido(ron) la(s) C.C.

Y declaró(eron) que la(s) firma(s) que aparece(n)  
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y  
que el contenido del mismo es cierto.  
En constancia se firma esta diligencia.

Seiz (C) no va a ser 2  
77-723555



## CAVELIER

ABOGADOS

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

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

TELÉFONO: (57) (1) 147-3611  
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &amp; CO. KG

Poder conferido el : 21/03/2003

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

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

Señora Jefe,

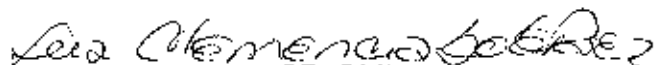


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

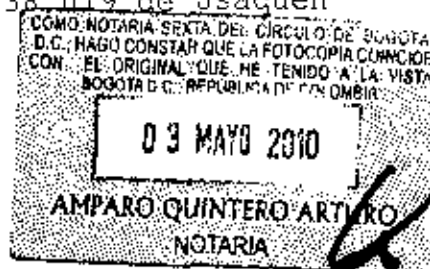
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

  
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

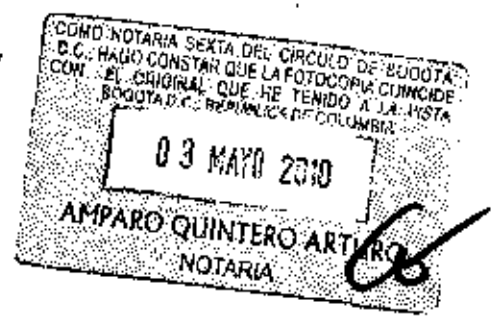
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



3

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTA**  
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL  
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**  
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,  
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE  
BOGOTA, D.C.  
Compareció(aron) *Luz Clemencia  
Elvira de Tovar  
Emilio Ferrero Wilson*  
Identificaron la(s) C.C. *C.C. 438.019-784-2929  
C.C. 35.456.344-784-2355*  
Declaró(aron) que la(s) firma(s) que se reco(n)  
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y  
que el contenido del mismo es claro.  
En constancia se firma esta diligencia.

*Emilio Ferrero Wilson  
Luz Clemencia de Tovar*



## Anexo

### Ensayo de Proliferación Celular

La inhibición de la transmisión de señal medida por EGFR-R se puede demostrar por ejemplo con células que expresan el EGF-R humano y cuya supervivencia y proliferación dependen de la estimulación por el EGF o TGF-alfa. Una línea celular de origen hematopoyético de murino se modifica genéticamente para expresar el EGF-R humano funcional. La proliferación de estas células puede por lo tanto ser estimulada por EGF.

La prueba se desarrolla como sigue:

Las células se cultivan en medio RPMI/1640. La proliferación se estimula con 20 ng/ml de EGF humano (Promega). Con el fin de investigar la actividad inhibidora, los compuestos de acuerdo con la invención se disuelven en 100% de dimetilsulfóxido (DMSO) y se agregan a los cultivos celulares en varias diluciones, la concentración de DMSO máxima es 1%. Los cultivos se encubren durante 48 horas a 37° C.

Con el fin de determinar la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención, el número celular relativo se mide en unidades O.D. que utilizan el Ensayo de Proliferación Celular no Radioactivo Acuoso de Título celular 96TM (Promega). El número celular relativo se calcula como porcentaje de control y de ésta se deriva la concentración de la sustancia activa que inhibe la proliferación de las células al 50% (IC50).

D1: WO 0218372

| Ejemplo | EGFR dep.<br>Proliferación<br>celular, IC50<br>[IC50] |
|---------|-------------------------------------------------------|
| 3       | >100                                                  |
| 3(1)    | >100                                                  |
| 3(2)    | >100                                                  |
| 3(5)    | >100                                                  |
| 3(6)    | >100                                                  |
| 3(8)    | >100                                                  |
| 3(10)   | >100                                                  |
| 3(11)   | >100                                                  |
| 3(12)   | >100                                                  |
| 3(13)   | >100                                                  |
| 3(14)   | 76                                                    |
| 3(16)   | 86                                                    |
| 3(17)   | 70                                                    |
| 3(18)   | 74                                                    |
| 3(21)   | >100                                                  |
| 3(22)   | >100                                                  |

Verificar si  
con el EGF humano?

probar si EGF humano induce la Proliferación  
de las células

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

Radicación 04 107581  
Clasificación Internacional (CIP) A61K 31/517

|                         |                                     |                               |                                                                      |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Patente de Invención    | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>                                             |
| Vía Nacional            | <input type="checkbox"/>            |                               |                                                                      |
| Vía PCT (Fase Nacional) | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. I                        | <input type="checkbox"/> Cap. II <input checked="" type="checkbox"/> |

No. Solicitud Internacional PCT/EP03/03062  
Fecha de Presentación Internacional 25/Marzo/2003

Título inicial: "4-(N-fenilamino)-quinazolininas/quinolininas como inhibidoras de la tirosin-quinasa".

En atención al Recurso de Reposición interpuesto en contra de la resolución No. 17028 de fecha 26 de Marzo de 2010, se presenta el siguiente concepto:

**1. Documentos estudiados**

Para el presente estudio se consideraron el capítulo descriptivo comprendido en los folios 351 - 471 el capítulo reivindicatorio de los folios 528-548 y las observaciones formuladas por el señor recurrente en el recurso de reposición de los folios 576 - 584 de la solicitud en estudio.

La presente solicitud reivindica el derecho de prioridad sobre las siguientes solicitudes: DE 10214412.5 de 30/Marzo/2002 y DE 10231711.9 de 13/Julio/2002.

**2. Objeto de la Invención**

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener compuestos útiles para la prevención y tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias y de los pulmones.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de quinolina y quinazolina de fórmula (I) que tienen efecto inhibidor sobre la transducción de la señal inducida por tirosinquinasa para el tratamiento de enfermedades respiratorias.

**3. Respuesta a los Argumentos del señor recurrente**

En atención a los argumentos del señor recurrente se hacen las siguientes

aclaraciones:

### 3.1 Argumentos respecto a la claridad:

3.1.1 El señor recurrente sostiene que: *"...la presente invención presenta la materia objeto de manera clara y concisa, en tanto que la naturaleza química de los sustituyentes así como la longitud de todas las cadenas está presentada de forma tal que se puede comparar y diferenciar el objeto a ser protegido frente al estado del arte y el alcance del mismo está limitado a los compuestos cuyos sustituyentes están soportados por los ejemplos..."*

Se aclara al señor recurrente que de la lectura del capítulo reivindicatorio de los folios 528 a 548, especialmente de la reivindicación 1, se ratifica el hecho de que se pretende proteger una materia que no es clara ni precisa, ya que el significado de cada radical, los cuales, por separado, contemplan un sinnúmero de posibilidades que al ser combinados entre sí proporcionan un número muy elevado de posibles compuestos a ser reivindicados, quedando en duda el real alcance de la invención. De otro lado, la redacción de los significados de los grupos Rb, Rc, Rd, R1, R2 y R5 es confusa, puesto que el recurrente divide en párrafos dichos significados y por la forma en que se presentan no se comprende si un párrafo corresponde a significados de un grupo o de otro, por ejemplo R5, al parecer, tiene 8 ó 9 párrafos de posibles significados, en donde cada párrafo contempla más de 10 sustituyentes que pueden ser R5, además no se comprende si el segundo párrafo del folio 530 corresponde a R5 o a otro grupo. En conclusión, la materia reivindicada no es concisa y es en este sentido que no cumple con el artículo 30 de la Decisión 486.

3.1.2. El señor recurrente asegura que: *"...respecto al requisito de claridad es importante señalar que los fundamentos por los cuales la misma es objetada... no se encuentran consignados en el artículo 30 de la Decisión 486 que (es) la única norma vinculante en materia de patentes en Colombia, por ende, cualquier otro documento...no puede ser tenido en cuenta...Por lo tanto...no se entiende sobre qué norma de dicha Decisión se objeta la claridad cuando su artículo 30 no señala nada al respecto..."*

Se le aclara al recurrente que, tal como se indicó en el punto anterior, la materia solicitada no es concisa y, por lo tanto, no cumple con el artículo 30 de la D 486, ya que, debido a una redacción confusa por párrafos, no se sabe con exactitud hasta dónde llegan los significados de cada radical y donde cada uno de dichos radicales comprende muchos posibles significados, produciendo un sinnúmero de compuestos, haciendo que la materia que se desea proteger no sea concisa, el cual, es uno de los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486. En conclusión, el incumplimiento de la citada norma se da porque los fundamentos de concisión se encuentran previstos por el artículo 30 D. 486 cuando establece que la materia debe definirse en términos claros y precisos y encontrarse enteramente sustentada en la descripción, ya que hace referencia a la brevedad de medios en el modo de expresar un concepto con exactitud.

### 3.2. Argumentos sobre el nivel inventivo

3.3.1 El señor recurrente continúa diciendo que *'...no estoy de acuerdo...en lo referente a que en vista de las enseñanzas de D1 y D2 una persona versada en la materia lograría el objeto de esta solicitud...teniendo en cuenta los datos experimentales...(que) presentan un efecto sorprendente mejorado.. los datos...se adjuntan nuevamente pero esta vez en comparación con los...compuestos revelados en las anterioridades, demostrando la superioridad de los compuestos revelados en la presente invención sobre los revelados en D1 y D2...los valores de IC50 de los documentos D1 y D2 son más altos que los valores de IC50 de los compuestos de la solicitud...y por ende, queda acreditado el nivel inventivo de la misma...'*

De la revisión de los datos adjuntados por el recurrente con el memorial de 13 de junio de 2008, se aprecia que los mismos no presentan unidades de concentración para poder compararlos de manera adecuada con los presentados durante el examen de fondo, ya que al no saber las unidades de concentración, no se puede hacer una comparación objetiva de los mismos, además en D1 (página 28) se encuentran algunos datos relacionados con los ejemplos 1, 3, 3(1) y 4 que se relacionan datos con valores de IC50 en las mismas unidades (nM) que los compuestos reivindicados y se aprecia que hay un rango entre 4 y 67, que al ser comparados con los datos que adjunta el solicitante para los compuestos reivindicados, no se evidencia una mejora real, ya que se reportan valores para más de 20 compuestos dentro de ese mismo rango que reporta D1, concluyéndose que para la persona el efecto técnico fue previsto y no hay una mejora real en términos de actividad.. De otra parte, D2 (página 25) enseña datos IC50 en las mismas unidades (nM) de las que se adjuntan por parte del solicitante, apreciándose que D2 presenta un rango entre 29 y 59 que al ser comparados con los datos de los compuestos reivindicados, se observa que hay más de 10 compuestos que presentan ese mismo rango de actividad.

En conclusión, los datos que adjunta el recurrente no son contundentes para demostrar un efecto mejorado o sorprendente con respecto a lo conocido en D1 y D2, ya que para los compuestos de la solicitud no hay unidades reveladas que demuestren equivalencia con los compuestos reivindicados, además las anterioridades D1 y D2 muestran una actividad equivalente con muchos de los compuestos reivindicados.

#### 4. Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda confirmar la decisión consignada en la Resolución No. 17028 de 26 de Marzo de 2010 donde se niega del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 9 (folios 528-548).

Elaborado por: Andrés Gil  
Revisado por: Consuelo Leguizamón

WO 02/18372

PCT/EP01/09533

- 28 -

Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96<sup>TM</sup> Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

| Verbindung<br>(Beispiel Nr.) | Hemmung der EGF-abhängigen<br>Proliferation IC <sub>50</sub> [nM] |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 1                            | 4                                                                 |
| 3                            | 62                                                                |
| 3 (1)                        | 11                                                                |
| 4                            | 67                                                                |

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinase, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinase hervorgerufen werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinase hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-

WO 02/18351

PCT/EP01/09532

- 25 -

viert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden  $1,5 \times 10^4$  Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200  $\mu$ l) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie K63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96™ Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LH5RC Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC<sub>50</sub>), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

| Verbindung<br>(Beispiel Nr) | Hemmung der EGF-abhängigen<br>Proliferation<br>IC <sub>50</sub> [nM] |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 1                           | 59                                                                   |
| 1(1)                        | 29                                                                   |
| 1(2)                        | 29                                                                   |
| 2(1)                        | 36                                                                   |

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen