

CAVELIER

ABOGA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

www.cavelier.com
caveller@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 4 N
BOGOTÁ 8, CI



No. 04-107581-00004-0000

Fecha 2008-06-13 17:54:10 Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTE III Evt: 379 FASE NACIONAL II
Act: 444 RESPUESTA REQUE Fojas: 37

1611
1650
1660
1660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444

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
Clase : A61K 031/517, A61P 035/000, C07D 239/094, C07D
Fecha de Presentación: 26 de octubre de 2004

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 1636 notificado por fijación en lista de 8 de febrero de 2008.

2. Mediante mi memorial de fecha 6 de mayo de 2008 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No. 1636.

3. Mediante oficio número 1636 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

En forma resumida su Despacho afirma lo siguiente:

El título de la solicitud se debe referir solamente a los compuestos de interés y no a su actividad farmacológica.

No es claro el significado de algunos grupos. Además, los significados que allí aparecen, son bastantes por lo cual el objeto reivindicado no es conciso.

La redacción de la reivindicación 10 no es clara.

La reivindicación 7 tampoco es clara.

La reivindicación 9 no se encuentra dentro del campo de patentabilidad.

4. MODIFICACIÓN A UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende nueve (9) reivindicaciones.

En atención a las observaciones hechas por su Despacho, el título de la invención ha sido modificado, de la siguiente manera: 4- (N-FENILAMINO)- QUINAZOLINAS/QUINOLINAS NOVEDOSAS Y MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN.

De otro lado las reivindicaciones 9 y 10 han sido eliminadas.

Adicionalmente la materia de la reivindicación 7 ha sido modificada para especificar que los compuestos a proteger son sales de adición ácida donde los ácidos farmacológicamente aceptables para dicha adición están definidos en una lista.

Por otra parte, mi Representada respetuosamente se manifiesta en desacuerdo frente a la objeción hecha en contra de la claridad de los significados en la reivindicación 1 y la concisión de la misma. Lo anterior pues 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.

Por lo tanto, 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, no se modifica la definición de sustituyentes en la cláusula 1.

5. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA PRESENTE INVENCION

Sostiene su Despacho que D1 y D2 se relacionan con compuestos muy semejantes a los de la presente solicitud. Además, agrega que los sustituyentes diferentes no intervienen con la actividad final de los compuestos.

525
525

Al respecto me permito señalar que todas sustancias activas reveladas en las citadas referencias se caracterizan por tener por lo menos un sustituyente en las posiciones 6- y 7- del núcleo quinazolina, que son funciones ácido carboxílico, lactona o ester de ácido fosfónico.

Dado lo anterior, resulta indiscutible que dichos grupos en las posiciones mencionadas se constituían en el estado de la técnica como un prejuicio técnico, a saber: "que las quinazolininas (para exhibir un efecto como el descrito) debían tener dichos grupos en las posiciones 6- y 7-". Mas aún cuando 2 publicaciones, del estado del arte más cercano así lo confirmaban.

Por el contrario la materia objeto de protección en la presente solicitud prescinde de dicho grupos en las posiciones de referencia, y los compuestos de acuerdo con la invención, conservan la actividad farmacológica. Luego, en virtud de las diferencias estructurales arriba descritas, existe un claro salto tecnológico, que se manifiesta al verse superado el prejuicio técnico anterior mencionado, como compuestos que poseen una estructura inesperada. Así las cosas, se debe tener en cuenta que de acuerdo con los preceptos del Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención, el que una invención supere un prejuicio técnico, debe tenerse como un indicio de su nivel inventivo, por lo cual solicitamos dar aplicación a dicho indicio en el presente caso para dar por superada esta objeción.

Adicionalmente con el fin de respaldar la altura inventiva de la presente solicitud, me permito anexar datos experimentales adicionales de ensayos EGFR quinasa como los descritos en la presente solicitud de patente. El anexo 1 contiene valores de IC50 para la mayoría de ejemplos. Estos valores muestran que los IC50 presentados en la solicitud son representativos de todos los ejemplos incluidos en la misma. El anexo 2 contiene los ensayos de proliferación celular.

En consecuencia, no podría ser obviamente derivado para una persona medianamente versada en el arte, a la luz de D1 o D2 solos o en combinación, que los compuestos aquí revelados pudieran no tener los sustituyentes mencionados en las posiciones 6 y 7, y aun conservar la actividad farmacológica. En consecuencia la materia a ser protegida es novedosa e inventiva sobre D1 y D2.

232 10 Puntos
Ventura
23/1/24

6. CONCLUSIÓN:

Teniendo en cuenta los argumentos arriba citados así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta con este escrito, se

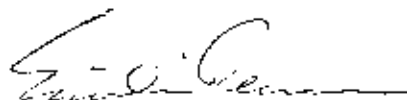
concluye que la presente invención además de ser clara y concisa tiene altura inventiva.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que la presente invención todavía no es suficientemente clara, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración que considere necesaria para efectos de proceder al examen de patentabilidad definitivo correspondiente.

7. Anexos:

1. Ensayos EGFR quinasa
2. Ensayo de Proliferación Celular
3. Comprobante del pago de la tasa por modificaciones.
4. Formulario de modificaciones.
5. Pliego reivindicatorio modificado con nueve (9) reivindicaciones.
6. Recibo de pago de la tasa por concepto de modificaciones.

Bogotá,
Señora Jefe.


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-13736-841-041-1
AMG\AMG\ID-127823\WFC13736
No. M-2008-127823\AMG

527
527

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

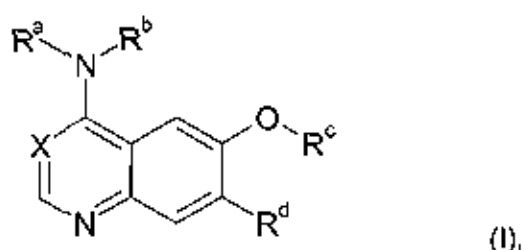
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud		
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Alemania Domicilio: Ingelheim, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4 Número de expediente: <u>04.107.581</u>		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: * Presento capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a esta solicitud de patente y pido que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. * Presento título de la invención modificado: 4 - (N-FENILAMINO) - QUINAZOLINAS/QUINOLINAS NOVEDOSAS Y MÉTODO PARA SU FABRICACIÓN		
6 Comprobante de pago No. <u>08-45.883</u> Fecha: <u>9 de junio de 2008</u>		
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$103.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.		
8 NOMBRE: EMILIO FERRERO	FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

528
528

Reivindicaciones

1. Heterocícllos bicíclicos de fórmula general



en los cuales significan

R^a un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄,

R^b un grupo fenilo o 1-feniletilo, en los cuales el núcleo fenilo está sustituido en cada caso con los restos R¹ a R³, representando

R¹ y R², que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo alquilo C₁₋₄, hidroxí, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃,

un grupo arilo, ariloxi, arilmetilo o arilmetoxi,

un grupo heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilmetilo o heteroarilmetoxi,

un grupo metilo o metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o

un grupo ciano, nitro o amino, y

R³ un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

un grupo metilo o trifluorometilo,

R^c un grupo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que está sustituido en cada caso con un grupo R⁴-N-R⁵, representando

R⁴ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ y

R⁵ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃.

un grupo aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , di-(alquil C_{1-3})aminocarbonil-alquilo C_{1-3} , pirrolidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} , piperidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} , homopiperidin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} , morfolin-4-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} , homomorfolin-4-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} , piperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} , 4-alquil C_{1-3} -piperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} , homopiperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} o 4-alquil C_{1-3} -homopiperazin-1-ilcarbonil-alquilo C_{1-3} .

un grupo hidroxi-alquilo C_{2-4} , alquiloxi C_{1-3} -alquilo C_{2-4} , alquiloxi C_{1-4} -carbonilamino-alquilo C_{2-4} , amino-alquilo C_{2-4} , alquil C_{1-3} -amino-alquilo C_{2-4} , di-(alquil C_{1-3})amino-alquilo C_{2-4} , alquil C_{1-3} -carbonilamino-alquilo C_{2-4} , aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4} , alquil C_{1-3} -aminocarbonilamino-alquilo C_{2-4} , di-(alquil C_{1-3})amino-carbonilamino-alquilo C_{2-4} , pirrolidin-1-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4} , piperidin-1-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4} , morfolin-4-ilcarbonilamino-alquilo C_{2-4} , alquil C_{1-3} -sulfonil-alquilo C_{2-4} o alquil C_{1-3} -sulfonilamino-alquilo C_{2-4} .

un grupo (2-oxo-pirrolidin-1-il)-alquilo C_{2-4} , (2-oxopiperidin-1-il)-alquilo C_{2-4} , (3-oxo-morfolin-4-il)-alquilo C_{2-4} , (2-oxo-imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4} , (2-oxo-3-alquil C_{1-3} -imidazolidin-1-il)-alquilo C_{2-4} , (2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4} o (2-oxo-3-alquil C_{1-3} -hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C_{2-4} .

un grupo alquil C_{1-4} -sulfonilo, cloro-alquil C_{1-4} -sulfonilo, bromo-alquil C_{1-4} -sulfonilo, amino-alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-3} -amino-alquil C_{1-4} -sulfonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{1-4} -sulfonilo, (pirrolidin-1-il)-alquil C_{1-4} -sulfonilo, (piperidin-1-il)-alquil C_{1-4} -sulfonilo, (homopiperidin-1-il)-alquil C_{1-4} -sulfonilo, (morfolin-4-il)-alquil C_{1-4} -sulfonilo, (homomorfolin-4-il)-alquil C_{1-4} -sulfonilo, (piperazin-1-il)-alquil C_{1-4} -sulfonilo, (4-alquil C_{1-3} -piperazin-1-il)-alquil C_{1-4} -sulfonilo, (homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4} -sulfonilo o (4-alquil C_{1-3} -homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4} -sulfonilo,

un grupo alquiloxi C_{1-4} -carbonilo,

un grupo formilo, alquil C_{1-4} -carbonilo, alquiloxi C_{1-3} -alquil C_{1-4} -carbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-3} -amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, di-(alquil C_{1-3})amino-alquil C_{1-4} -carbonilo, pirrolidin-1-il-alquil C_{1-4} -carbonilo, piperidin-1-il-alquil C_{1-4} -carbonilo, (homopiperidin-1-il)-alquil C_{1-4} -carbonilo, morfolin-4-il-alquil C_{1-4} -carbonilo, (homomorfolin-4-il)-alquil C_{1-4} -carbonilo, (piperazin-1-il)-alquil C_{1-4} -carbonilo, (4-alquil C_{1-3} -piperazin-1-il)-alquil C_{1-4} -carbonilo, (homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4} -carbonilo, (4-alquil C_{1-3} -homopiperazin-1-il)-alquil C_{1-4} -carbonilo o alquil C_{1-3} -sulfonil-alquil C_{1-4} -carbonilo,

un grupo ciano, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)amino-carbonilo, (alquiloxi C₁₋₃-alquil C₂₋₄)aminocarbonilo, N-(alquil C₁₋₃)-N-(alquiloxi C₁₋₃-alquil C₂₋₄)aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, homopiperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-ilcarbonilo, homopiperazin-1-ilcarbonilo, 4-alquil C₁₋₃-homopiperazin-1-ilcarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₃-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₃)amino-sulfonilo, pirrolidin-1-il-sulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo, homopiperidin-1-ilsulfonilo, morfolin-4-ilsulfonilo, homomorfolin-4-ilsulfonilo, piperazin-1-ilsulfonilo, 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-ilsulfonilo, homopiperazin-1-ilsulfonilo o 4-alquil C₁₋₃-homopiperazin-1-ilsulfonilo,

un grupo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que en cada caso está sustituido con un grupo R⁶, representando

R⁶ un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-alquil C₁₋₃-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-alquil C₁₋₃-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo azetidín-3-ilo, que en la posición 1 está sustituido con el resto R⁵, estando definido R⁵ tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R⁵, estando definido R⁵ tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R⁵, estando definido R⁵ tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1-con el resto R⁵, estando definido R⁵ tal como se ha mencionado anteriormente,

o un grupo tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, cloro o bromo,

un grupo hidroxilo,

un grupo alquiloxi C₁₋₄,

un grupo metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor,

un grupo etiloxi sustituido con 1 a 5 átomos de flúor,

un grupo C₂₋₄-alquiloxi, que está sustituido con un resto R⁶ o R⁷, definiéndose

R⁶ tal como se ha mencionado anteriormente y

representando R⁷ un grupo hidroxí, alquiloxi C₁₋₃, cicloalquiloxi C₃₋₆, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-ilo, 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo o alquil C₁₋₃-homopiperazin-1-ilo, o

un grupo formilamino, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alquiloxi C₁₋₃-alquil C₁₋₃-carbonilamino, alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C₁₋₃-aminocarbonilamino, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, piperazin-1-ilcarbonilamino, 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-ilcarbonilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino o alquil C₁₋₄-sulfonilamino,

un grupo cicloalquiloxi C₃₋₇ o cicloalquil C₃₋₇-alquiloxi C₁₋₄,

un grupo tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi o tetrahidropiran-4-iloxi,

un grupo tetrahidrofuranil-alquiloxi C₁₋₄ o tetrahidropiranil-alquiloxi C₁₋₄,

un grupo alcoxi C₁₋₄, que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o homopiperidinilo, sustituido en la posición 1 con el resto R⁸, significando

R⁸ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,

o un grupo alcoxi C₁₋₄, que está sustituido con un grupo morfolinilo, sustituido en la posición 4 con el resto R⁸, y

X un grupo metino sustituido con un grupo ciano o un átomo de nitrógeno, y

entendiéndose un grupo fenilo en cada caso de los grupos arilo citados en la definición de los restos anteriormente mencionados, que está mono o disustituido con R⁸, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo alquilo C₁₋₃, hidroxí, alquiloxi C₁₋₃, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi o ciano,

entendiéndose un grupo piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo los grupos heteroarilo mencionados en la definición de los restos anteriormente citados, estando mono- o disustituídos los grupos heteroarilo antes citados en cada caso con el resto R^9 , pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes y R^9 se define tal como anteriormente se ha mencionado, y

los grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo anteriormente mencionados pueden estar sustituidos con uno o dos grupos alquilo C_{1-3} , y

y mientras no se mencione otra cosa, los grupos alquilo antes citados pueden ser lineales o ramificados,

con la condición, de que se exceptúa el compuesto 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Heterociclos bicíclicos de fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b un grupo fenilo sustituido con los restos R^1 a R^3 , representando

R^1 un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo,

un grupo metilo-, trifluorometilo o etinilo,

un grupo feniloxi o fenilmetoxi, sustituyéndose opcionalmente la parte de fenilo de los grupos anteriormente citados con un átomo de flúor o cloro, o

un grupo piridiloxi o piridinilmetoxi, sustituyéndose opcionalmente la parte de piridinilo de los grupos anteriormente mencionados con un grupo metilo o trifluorometilo,

R^2 un átomo de hidrógeno, flúor o cloro o un grupo metilo y

R^3 un átomo de hidrógeno,

R^c un grupo de ciclopentilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo R^4 -N- R^5 , representando

R⁴ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ y

R⁵ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃,

un grupo aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonil-alquilo C₁₋₃, pirrolidin-1-ilcarbonil-alquilo C₁₋₃, piperidin-1-ilcarbonil-alquilo C₁₋₃, piperazin-1-ilcarbonil-alquilo C₁₋₃, 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-il-carbonil-alquilo C₁₋₃ o morfolin-4-ilcarbonil-alquilo C₁₋₃,

un grupo hidroxil-alquilo C₂₋₄, alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₂₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino-alquilo C₂₋₄, amino-alquilo C₂₋₄, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₂₋₄, di-(alquil C₁₋₃)amino-alquilo C₂₋₄, alquil C₁₋₃-carbonilamino-alquilo C₂₋₄, aminocarbonilamino-alquilo C₂₋₄, alquil C₁₋₃-aminocarbonilamino-alquilo C₂₋₄, di-(alquil C₁₋₃)amino-carbonilamino-alquilo C₂₋₄, morfolin-4-ilcarbonilamino-alquilo C₂₋₄, alquil C₁₋₃-sulfonil-alquilo C₂₋₄ o alquil C₁₋₃-sulfonilamino-alquilo C₂₋₄,

un grupo (2-oxo-pirrolidin-1-il)-alquilo C₂₋₄, (2-oxopiperidin-1-il)-alquilo C₂₋₄, (3-oxo-morfolin-4-il)-alquilo C₂₋₄, (2-oxo-imidazolidin-1-il)-alquilo C₂₋₄, (2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-alquilo C₂₋₄, (2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C₂₋₄ o (2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-alquilo C₂₋₄,

un grupo alquil C₁₋₃-sulfonilo, cloro-alquil C₂₋₄-sulfonilo, bromo-alquil C₂₋₄-sulfonilo, amino-alquil C₂₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₃-amino-alquil C₂₋₄-sulfonilo, di-(alquil C₁₋₃)amino-alquil C₂₋₄-sulfonilo, (pirrolidin-1-il)-alquil C₂₋₄-sulfonilo, (piperidin-1-il)-alquil C₂₋₄-sulfonilo o (morfolin-4-il)-alquil C₂₋₄-sulfonilo,

un grupo alquiloxi C₁₋₄-carbonilo,

un grupo formilo, alquil C₁₋₃-carbonilo, alquiloxi C₁₋₃-alquil C₁₋₃-carbonilo, etrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, amino-alquil C₁₋₃-carbonilo, alquil C₁₋₃-amino-alquil C₁₋₃-carbonilo, di-(alquil C₁₋₃)amino-alquil C₁₋₃-carbonilo, pirrolidin-1-il-alquil C₁₋₃-carbonilo, piperidin-1-il-alquil C₁₋₃-carbonilo, piperazin-1-il-alquil C₁₋₃-carbonilo, 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-il-alquil C₁₋₃-carbonilo, morfolin-4-il-alquil C₁₋₃-carbonilo o alquil C₁₋₃-sulfonil-alquil C₁₋₃-carbonilo,

un grupo ciano, aminocarbonilo, alquil C₁₋₃-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)amino-carbonilo, (alquiloxi C₁₋₃-alquil C₂₋₄)aminocarbonilo, N-(alquil C₁₋₃)-N-(alquiloxi C₁₋₃-alquil C₂₋₄)aminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, alquil C₁₋₃-morfolin-4-ilcarbonilo, di-(alquil C₁₋₃)morfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-

ilcarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 4-(alquil C₁₋₃)-piperazin-1-ilcarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₃-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₃)amino-sulfonilo, pirrolidin-1-il-sulfonilo, piperidin-1-ilsulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo, o

un grupo ciclopentilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo R⁶, representando

R⁶ un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 o en la posición 4 con un grupo R⁴-N-R⁵, definiéndose R⁴ y R⁵ tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 o en la posición 4 con un grupo R⁶, definiéndose R⁶ tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R⁵, definiéndose R⁵ tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R⁵, definiéndose R⁵ tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R⁵, definiéndose R⁵ tal como se ha mencionado anteriormente, o

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo alquiloxi C₁₋₃,

un grupo metoxi, que está sustituido con tres átomos de flúor,

un grupo etiloxi, que está sustituido en la posición 2 con un resto R⁶ o R⁷, definiéndose R⁶ tal como se ha mencionado anteriormente y

R⁷ representa un grupo hidroxil, alquiloxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)amino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-il- o 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-ilo, o

un grupo formilamino, alquil C₁₋₄-carbonilamino, alquiloxi C₁₋₃-alquil C₁₋₃-carbonilamino, alquiloxi C₁₋₄-carbonilamino, aminocarbonilamino, alquil C₁₋₃-aminocarbonilamino, di-(alquil C₁₋₃)aminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, piperazin-1-ilcarbonilamino, 4-alquil C₁₋₃-piperazin-1-ilcarbonilamino morfolin-4-ilcarbonilamino o alquil C₁₋₄-sulfonilamino,

un grupo propiloxi, que está sustituido en la posición 3-con un resto R⁶ o R⁷, definiéndose R⁶ y R⁷ tal como se han mencionado anteriormente, o

un grupo butiloxi, que está sustituido en la posición 4-con un resto Rest R⁶ o R⁷, definiéndose R⁶ y R⁷ tal como se han mencionado anteriormente, y

X un átomo de nitrógeno,

pudiendo ser los grupos alquilo, mientras no se mencione otra cosa, de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Heterociclos bicíclicos de fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b un grupo 3-etinilfenilo, 3-bromofenilo, 3,4-difluorofenilo o 3-cloro-4-fluoro-fenilo,

un grupo 3-cloro-4-benciloxi-fenilo, 3-cloro-4-[(3-fluoro-benciloxi)-fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 3-metil-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo o 3-cloro-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo,

R^c es un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3-o en la 4-con un grupo R⁴-N-R⁵, representando

R⁴ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo y

R⁵ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, aminocarbonilmetilo, metilamino-carbonilmetilo-, dimetilaminocarbonilmetilo-, pirrolidin-1-ilcarbonilmetilo, piperidin-1-ilcarbonilmetilo, piperazin-1-ilcarbonilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilmetilo, morfolin-4-ilcarbonilmetilo, 2-(morfolin-4-il-carbonil)etilo o 3-(morfolin-4-il-carbonil)propilo,

un grupo etilo, propilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxi-propilo, 2-(butiloxicarbonilamino)-etilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-(acetilamino)etilo, 3-(acetilamino)-propilo, 2-(etilcarbonilamino)etilo, 3-(etilcarbonilamino)propilo, 2-(propilcarbonilamino)etilo, 3-(propilcarbonilamino)propilo, 2-(etilaminocarbonilamino)etilo, 3-(etilaminocarbonilamino)propilo, 2-(dimetilaminocarbonilamino)etilo, 3-(dimetilaminocarbonilamino)propilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonilamino)etilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonilamino)propilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 2-(metilsulfonilamino)etilo o 3-(metilsulfonilamino)propilo,

un grupo 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperidin-1-il)etilo, 2-(3-oxo-morfolin-4-il)etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, 2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)etilo, 2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)etilo o 2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)etilo,

un grupo 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propilo, 3-(2-oxopiperidin-1-il)propilo, 3-(3-oxo-morfolin-4-il)propilo, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propilo, 3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)propilo, 3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)propilo o 3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)propilo,

un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, 3-cloropropilsulfonilo, 2-(morfolin-4-il)-etilsulfonilo o 3-(morfolin-4-il)-propilsulfonilo,

un grupo propiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo,

un grupo formilo, acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, metoxiacetilo, (2-metoxietil)carbonilo, (3-metoxipropil)carbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo, aminoacetilo, metilaminoacetilo, dimetilaminoacetilo, morfolin-4-ilacetilo, [2-(morfolin-4-il)etil]carbonilo, [3-(morfolin-4-il)propil]carbonilo o metilsulfonilacetilo,

un grupo ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, N-metil-N-(2-metoxietil)-aminocarbonilo, (3-metoxipropil)aminocarbonilo, N-metil-N-(3-metoxipropil)-aminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 2-metilmorfolin-4-ilcarbonilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3-o en la 4 con un grupo R^6 , representando

R^6 un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5 , definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5 , definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con el resto R^5 , definiéndose R^5 tal como se ha mencionado anteriormente,

un grupo tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi, difluorometoxi o etiloxi,

un grupo etiloxi, que está sustituido en la posición 2 con un resto R^6 o R^7 , definiéndose R^6 tal como se han mencionado anteriormente y

R^7 representa un grupo hidroxil, metoxi, etoxi, amino, dimetilamino, dietilamino, bis-(2-metoxietil)-amino, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, homomorfolin-4-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o 4-etilpiperazin-1-ilo, o

un grupo acetilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, metoxiacetilamino, butiloxycarbonilamino, etilaminocarbonilamino, dimetilaminocarbonilamino, pirrolidin-1-ilcarbonilamino, piperidin-1-ilcarbonilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino o butilsulfonilamino,

un grupo propiloxi, que está sustituido en la posición 3 con un resto R^6 o R^7 , definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, o

un grupo butiloxi, que está sustituido en la posición 3 con un resto R^6 o R^7 , definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado anteriormente, y

X un átomo de nitrógeno,

pudiendo ser los grupos alquilo, mientras no se mencione otra cosa, de cadena lineal o ramificada,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Heterociclos bicíclicos de fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b un grupo 3-bromofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo o 3-etilfenilo, o

un grupo 3-cloro-4-benciloxi-fenilo, 3-cloro-4-[(3-fluoro-bencil)oxi]-fenilo, 4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-metil-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo, 3-metil-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-iloxi)-fenilo o 3-cloro-4-[(6-metil-piridin-3-il)oxi]-fenilo,

R^c un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo amino, acetilamino, terc.-butiloxycarbonilamino o metilsulfonilamino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, aminocarbonilmetilamino, metilaminocarbonilmetilamino, dimetilaminocarbonilmetilamino, morfolin-4-ilcarbonilmetilamino, [3-(morfolin-4-ilcarbonil)propil]amino, [2-(metilsulfonil)etil]amino, [3-(metilsulfonil)propil]amino o [2-(metilsulfonilamino)etil]amino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo [2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)etil]amino, [2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)etil]amino o [2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)etil]amino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxopiperidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)propil]amino, [3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)propil]amino o [3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)propil]amino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo acetilamino, N-(acetil)-metilamino, aminometilcarbonilamino, metilaminometilcarbonilamino, dimetilaminometilcarbonilamino, morfolin-4-ilmetilcarbonilamino, metoxiacetilamino, N-(metoxiacetil)-metilamino, tetrahidropiran-4-ilcarbonilamino, N-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-metilamino, terc.-butiloxycarbonilamino, N-(terc.-butiloxycarbonil)-metilamino,

aminocarbonilamino, metilaminocarbonilamino, N-(etilaminocarbonil)-metilamino, dimetilaminocarbonilamino, N-(dimetilaminocarbonil)-metilamino, N-(piperidin-1-ilcarbonil)-metilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, N-(morfolin-4-ilcarbonil)-metilamino o N-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-metilamino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-ilo, 2-oxo-hexahidropirimidin-1-ilo o 2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-ilo,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo metilsulfonilamino, N-(metilsulfonil)-metilamino, etilsulfonilamino, N-(etilsulfonil)-metilamino, dimetilaminosulfonilamino, N-(dimetilaminosulfonil)-metilamino, morfolin-4-ilsulfonilamino, N-(morfolin-4-ilsulfonil)-metilamino-3-cloropropilsulfonilamino, [2-(morfolin-4-il)-etil]sulfonilamino o [3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilamino,

un grupo pirrolidin-3-ilo,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, acetilo, metoxiacetilo, terc.-butiloxycarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-3-ilo,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, acetilo, metoxiacetilo, terc.-butiloxycarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(metilsulfonil)-etilo, 3-(metilsulfonil)-propilo, 2-(terc.-butiloxycarbonilamino)-etilo, 2-aminoetilo, 2-(acetilamino)-etilo, 2-(etilcarbonilamino)-etilo, 2-(propilcarbonilamino)-etilo, 2-(etilaminocarbonilamino)-etilo, 2-(dimetilaminocarbonilamino)-etilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonilamino)-etilo, 3-(acetilamino)-propilo, 3-(etilcarbonilamino)-propilo, 3-(propilcarbonilamino)-propilo, 3-(etilaminocarbonilamino)-propilo, 3-(dimetilaminocarbonilamino)-propilo, 3-(morfolin-4-ilcarbonilamino)-propilo, 2-(metilsulfonilamino)-etilo, 3-(metilsulfonilamino)-propilo, (aminocarbonil)metilo, (metilaminocarbonil)metilo, (dimetilaminocarbonil)metilo, (pirrolidin-1-ilcarbonil)metilo, (morfolin-4-ilcarbonil)metilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonil)-etilo o 3-(morfolin-4-ilcarbonil)-propilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxopiperidin-1-il)-etilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etilo o 2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-etilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxopiperidin-1-il)-propilo, 3-(3-oxomorfolin-4-il)-propilo, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-propilo o 3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-propilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo formilo, acetilo, metoxiacetilo, (2-metoxietil)carbonilo, (3-metoxipropil)carbonilo, metilsulfonilacetilo, aminoacetilo, metilaminoacetilo, (dimetilamino)acetilo, (morfolin-4-il)acetilo, [2-(morfolin-4-il)-etil]carbonilo, [3-(morfolin-4-il)-propil]carbonilo, tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo o tetrahidropiran-4-ilcarbonilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo ciano, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, (2-metoxietil)aminocarbonilo, N-metil-N-(2-metoxietil)-aminocarbonilo, (3-metoxipropil)aminocarbonilo, N-metil-N-(3-metoxipropil)-aminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 2-metilmorfolin-4-ilcarbonilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilcarbonilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilcarbonilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, isopropiloxicarbonilo o terc.-butiloxicarbonilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, [2-(morfolin-4-il)-etil]sulfonilo, [3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilo, aminosulfonilo, metilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonil o morfolin-4-ilsulfonilo, o

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi, difluorometoxi o etiloxi,

un grupo 2-(morfolin-4-il)etiloxi, 3-(morfolin-4-il)propiloxi o 4-(morfolin-4-il)butiloxi,

un grupo 3-(dimetilamino)propiloxi, 3-(dietilamino)propiloxi, 3-[bis-(2-metoxietil)-amino]propiloxi, 3-(piperazin-1-il)propiloxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propiloxi o 3-(4-etilpiperazin-1-il)propiloxi,

un grupo 3-(homomorfolin-4-il)-propiloxi, 3-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-propiloxi, 3-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-propiloxi o 3-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-propiloxi,

un grupo 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxopiperidin-1-il)-etilo, 2-(3-oxomorfolin-4-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etilo o 2-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-etilo,

un grupo 3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxopiperidin-1-il)-propilo, 3-(3-oxomorfolin-4-il)-propilo, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxo-3-metil-imidazolidin-1-il)-propilo, 3-(2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-propilo o 3-(2-oxo-3-metil-hexahidropirimidin-1-il)-propilo,

un grupo (metoxi)-etilo, 2-(terc.-butiloxycarbonilamino)-etilo, 2-(amino)-etilo, 2-(acetilamino)-etilo, 2-(etilcarbonilamino)-etilo, 2-(propilcarbonilamino)-etilo, 2-(isobutilcarbonilamino)-etilo, 2-(metoxiacetilamino)-etilo, 2-(etilaminocarbonilamino)-etilo, 2-(dimetilaminocarbonilamino)-etilo, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonilamino)-etilo, 2-(piperidin-1-ilcarbonilamino)-etilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonilamino)-etilo, 2-(metilsulfonilamino)-etilo, 2-(etilsulfonilamino)-etilo o 2-(butilsulfonilamino)-etilo, o

un grupo 3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-propilo, 3-(amino)-propilo, 3-(acetilamino)-propilo o 3-(metilsulfonilamino)-propilo,

y

X un átomo de nitrógeno,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Heterociclos bicíclicos de fórmula general I según la reivindicación 1, en los cuales

R^a significa un átomo de hidrógeno,

R^b preferiblemente un grupo 3-cloro-4-fluoro-fenilo o también un grupo 3-etilfenilo,

R^c un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 3 con un grupo amino, acetilamino, terc.-butiloxycarbonilamino o metilsulfonilamino,

un grupo ciclohexilo, que está sustituido en la posición 4 con un grupo amino, metilamino, dimetilamino, acetilamino, N-(acetil)-metilamino, metoxiacetilamino, N-(metoxiacetil)-metilamino, tetrahidropiran-4-ilcarbonilamino, N-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-metilamino, terc.-butiloxycarbonilamino, N-(terc.-butiloxycarbonil)-metilamino, N-(etilaminocarbonil)-metilamino, dimetilaminocarbonilamino, N-(dimetilaminocarbonil)-metilamino, N-(piperidin-1-ilcarbonil)-metilamino, morfolin-4-ilcarbonilamino, N-(morfolin-4-ilcarbonil)-metilamino, N-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)-metilamino, metilsulfonilamino, N-(metilsulfonil)-metilamino, etilsulfonilamino, N-(etilsulfonil)-metilamino, dimetilaminosulfonilamino, N-

(dimetilaminosulfonil)-metilamino, morfolin-4-ilsulfonilamino, N-(morfolin-4-ilsulfonil)-metilamino, 3-cloropropilsulfonilamino, o [3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonilamino,

un grupo pirrolidin-3-ilo,

un grupo pirrolidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo terc.-butiloxycarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-3-ilo,

un grupo piperidin-3-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo terc.-butiloxycarbonilo o metilsulfonilo,

un grupo piperidin-4-ilo,

un grupo piperidin-4-ilo, que está sustituido en la posición 1 con un grupo metilo, (aminocarbonil)metilo, (dimetilaminocarbonil)metilo, (morfolin-4-ilcarbonil)metilo, 2-(terc.-butiloxycarbonilamino)etilo, 2-aminoetilo, 2-(acetilamino)etilo, 2-(metilsulfonilamino)etilo, ciano, acetilo, metoxiacetilo, (dimetilamino)acetilo, (morfolin-4-il)acetilo, tetrahidropiran-4-ilcarbonilo, etilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, fenilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidin-1-ilcarbonilo, morfolin-4-ilcarbonilo, 2-metilmorfolin-4-ilcarbonilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilcarbonilo, homomorfolin-4-ilcarbonilo, 4-metilpiperazin-1-ilcarbonilo, isopropiloxycarbonilo, terc.-butiloxycarbonilo, metilsulfonilo, dimetilaminosulfonilo o morfolin-4-ilsulfonilo, o

un grupo tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo,

R^d un átomo de hidrógeno,

un grupo metoxi o etiloxi,

un grupo 2-(morfolin-4-il)etiloxi, 3-(morfolin-4-il)propiloxi o 4-(morfolin-4-il)butiloxi,

un grupo 2-(3-metil-2-oxo-hexahidropirimidin-1-il)-etiloxi,

un grupo 2-(metoxi)-etiloxi, 2-(terc.-butiloxycarbonilamino)-etiloxi, 2-amino-etiloxi, 2-(acetilamino)-etiloxi o 2-(metilsulfonilamino)-etiloxi o

un grupo 3-(terc.-butiloxycarbonilamino)-propiloxi, 3-amino-propiloxi, 3-(acetilamino)-propiloxi o 3-(metilsulfonilamino)-propiloxi,

y

X un átomo de nitrógeno,

sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Sigüientes compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1:

- (a) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (b) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (c) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (d) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (e) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metanosulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (f) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (g) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (h) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[[3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (i) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (k) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-[[3-(morfolin-4-il)-propil]sulfonil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (l) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (m) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (n) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,

- (o) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina,
- (p) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)sulfonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (q) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina,
- (r) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (s) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (t) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina,
- (u) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina,
- (v) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina y
- (w) 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina,

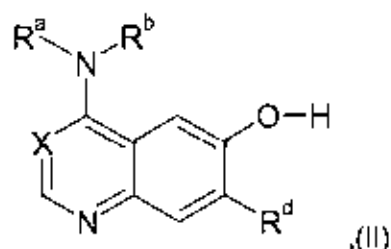
así como sus sales.

7. Sales de adición ácida de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el ácido de adición es seleccionado de entre: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, metansulfónico, fosfórico, fumárico, succínico, láctico, cítrico, tartárico y maléico.

8. Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal fisiológicamente inocua según la reivindicación 7 junto con opcionalmente uno o varios excipientes inertes y/o diluyentes.

9. Procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

- a) se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



en la que

R^a , R^b , R^d y X se definen tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, con un compuesto de fórmula general

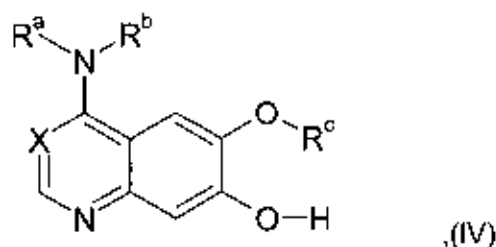


en la que

R^c se define tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6 y Z^1 representa un grupo saliente, o

b) para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^d representa uno de los grupo alquiloxi opcionalmente sustituidos mencionados en las reivindicaciones 1 a 6:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



en la que R^a , R^b , R^c y X se definen tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, con un compuesto de fórmula general

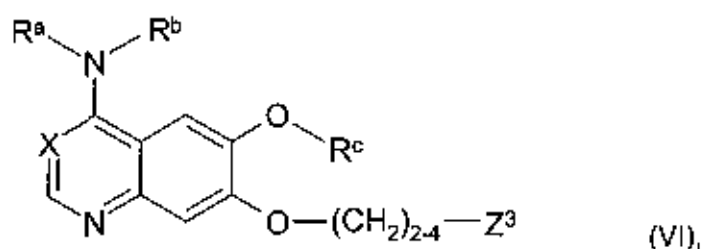


en la que R^d representa un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo metilo sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, un grupo alquilo C_{2-4} sustituido con un resto R^6 o R^7 , definiéndose R^6 y R^7 tal como se han mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, un grupo alquilo C_{1-4} , que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo u homo piperidinilo sustituido en la posición 1 con el resto R^8 , o un grupo alquilo C_{1-4} , que está sustituido con un grupo morfolinilo sustituido en la posición 4 con el resto R^8 , definiéndose R^8 en cada caso tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, y

Z^2 un grupo saliente, o

c) para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^d representa uno de los grupos alquiloxi mencionados en las reivindicaciones 1 a 6, que está sustituido con un grupo amino opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino o con un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido unido mediante un átomo de nitrógeno imino,

se hace reaccionar un compuesto de fórmula general

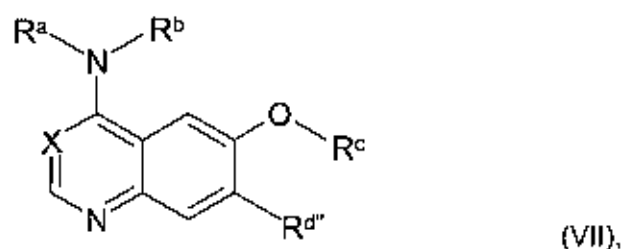


en la que R^a , R^b , R^c y X se definen tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6 y Z^3 representa un grupo saliente, con

amoniaco, una correspondiente alquilamina opcionalmente sustituida, dialquilamina o un compuesto imino o sus sales o derivados apropiados, o

d) Para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^d representa un grupo hidroxil:

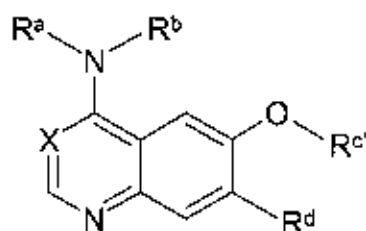
se desprende un resto protector de un compuesto de fórmula general



en la que R^a , R^b , R^c y X se definen tal como se ha mencionado en las reivindicaciones 1 a 6 y $R^{d''}$ representa un grupo transformable en un grupo hidroxil, o

e) para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^c contiene un grupo $-NH-$:

se desprende un resto protector de un compuesto de fórmula general

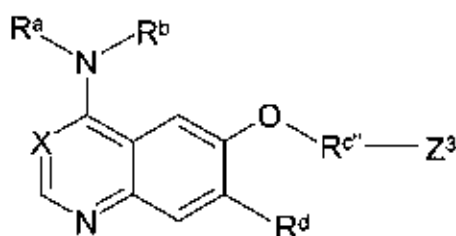


(VIII),

en la que R^a , R^b , R^d y X se definen tal como se han mencionado en las reivindicaciones 1 a 6 y con la condición de que R^c posea los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 6 para R^c , que R^c contenga un átomo de nitrógeno protegido, o

f) para la preparación de compuestos de fórmula general I, en la que R^c contiene un grupo amino opcionalmente sustituido, alquilamino o dialquilamino o un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido unido mediante un átomo de nitrógeno:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula general



(IX),

en la que R^a , R^b , R^d y X se definen tal como se han mencionado en las reivindicaciones 1 a 6, Z^3 representa un grupo de salida, y R^c con la condición de que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono alifático esté sustituido con el grupo Z^3 , que posee para R^c los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 6,

con amoníaco, con una correspondiente alquilamina opcionalmente sustituida, dialquilamina o con un compuesto imino o sus sales o derivados apropiados, y

si se desea, un compuesto de fórmula general I así obtenido, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se transforma mediante acilación, cianuración o sulfonilización en un correspondiente compuesto acilo, ciano o sulfonilo de fórmula general I, y/o

un compuesto de fórmula general I así obtenido, que contiene un grupo amino, alquilamino o imino, se transforma mediante alquilación o alquilación reductora en un correspondiente compuesto alquilo de fórmula general I y/o

un compuesto de fórmula general I así obtenido, que contiene un grupo cloro-alquil C_{1-4} -sulfonilo o bromo-alquil C_{1-4} -sulfonilo, se transforma mediante reacción con una amina en un correspondiente compuesto amino-alquil C_{1-4} -sulfonilo y/o

un compuesto de fórmula general I así obtenido, que contiene un grupo terc.-butiloxycarbonilamino, N-alkil-N-(terc.-butiloxycarbonil)amino o N-terc.-butiloxycarbonilimino, se transforma mediante tratamiento con un ácido en un correspondiente compuesto amino, alquilamino o imino de fórmula general I, y/o

si es necesario, se desprende de nuevo un resto protector utilizado en las reacciones anteriormente descritas, y/o

si se desea, un compuesto de fórmula general I así obtenido se separa en sus estereoisómeros, y/o

un compuesto de fórmula general I así obtenido se transforma en sus sales, en particular para su utilización farmacéutica, en sus sales fisiológicamente inocuas.

AMG\AMG\ID-127556\WPC13736

553

Anexo 2

Ensayo de Proliferación Celular

La inhibición de la transmisión de señal mediada 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 incuban 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 un porcentaje del control y de ésta se deriva la concentración de la sustancia activa que inhibe la proliferación de las células al 50% (IC50)

Ejemplo EGFR Quinasa

No.	IC50 [nM]
1	0,13
1(1)	0,12
1(2)	2
1(3)	1,1
1(4)	0,6
2	4,5
1(5)	0,6
3	0,9
2(1)	0,18
3(1)	0,14
2(2)	0,22
3(2)	0,22
4	0,41
1(6)	0,69
4(1)	0,16

559

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-107581-00004-0000

Fecha: 2008-06-13 17:54:10 Dep: 2020 NUCLEACION
Tra: 11 PATENTABILIDAD Ene: 379 FASE NACIONAL
Act: 444 RESPUESTA REQUE Folios: 37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 45,883
FECHA : JUNIO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2670328	09/06/2008	89,445,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 13236-841-041-1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04107581
Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/517
Concepto Técnico No. 094

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP03/03062
Fecha de Presentación Internacional 25-03-2003

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: (Folios: 351 a 471).
1.2. Reivindicaciones: 1 a 11 (Folios: 472 a 497), modificadas 1 a 9 (Folios: 528 a 548).
1.3. Rta del Solicitante: Folios: 521 a 526.
1.4. Prioridad: 30 de marzo de 2002 y 13 de julio de 2002,
DE 10214412.5 y DE 10231711.9, respectivamente.

2. Análisis de la Prioridad:

El objeto reivindicado en la presente solicitud, corresponde a la prioridad.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Quinazolina/quinolinas novedosas y método para su fabricación".

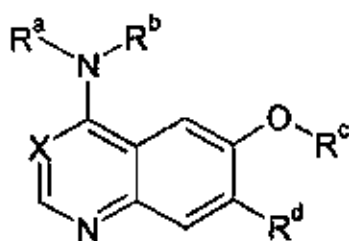
El objeto de la presente solicitud se refiere a heterociclos bicíclicos de fórmula general I, sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales; tienen efecto inhibidor sobre la transducción de señal inducida por tirosinaquinasas, su utilización para el tratamiento de enfermedades, en particular de enfermedades tumorales, así como de la hiperplasia benigna de la próstata (BPH), de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias y su preparación.

Reivindicaciones 1 a 6 (folios: 528 a 544): Heterociclos bicíclicos de fórmula general I, sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

Reivindicación 7 (folio: 544): Sales de adición ácida de los compuestos según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6.

Reivindicación 8 (folio: 544): Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6.

Reivindicación 9 (folios: 544 a 548): Procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 6.



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

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en compuestos derivados de quinazolina y quinolina de fórmula I que tienen efecto inhibitor sobre la transducción de señal inducida por tirosinaquinasas, para el tratamiento de enfermedades de los pulmones y de las vías respiratorias.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/517.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

A pesar de las modificaciones realizadas, según lo solicitado en el anterior examen, en el capítulo reivindicatorio, la reivindicación 1 y sus dependientes es demasiado amplia puesto que contempla un número elevado de posibilidades de compuestos, por lo cual no es conciso el objeto reivindicado. De otro lado, la redacción de los significados de por ejemplo los grupos R_b, R_c, R_d, R₁, R₂, R₅ es bastante confusa, puesto que el solicitante divide en párrafos dichos significados, y por la forma en que son presentados, no se comprende si un párrafo corresponde a significados de un grupo o de otro, por ejemplo: R₅ al parecer tiene 8 o 9 párrafos de significados, en donde cada párrafo contempla más de 10 sustituyentes que pueden ser R₅, no se comprende si son 8 párrafos o si el párrafo que empieza en la línea 30 también corresponde a significados de R₅.

5. **Análisis de la(s) Oposición(es):** (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

6. **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 30-03-2002 y 13-07-2002.

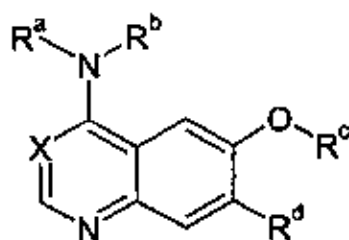
Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta y se encontraron anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 02/18372	Bicyclic heterocycles, medicaments containing these compounds, their use, and methods for the production thereof	7 de marzo de 2002
D2	WO 02/18351	Bicyclic heterocycles, medicaments containing these compounds, their use, and methods for the production thereof	7 de marzo de 2002

7. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: Heterociclos bicíclicos de fórmula general I, sus tautómeros, sus estereoisómeros, sus mezclas y sus sales:



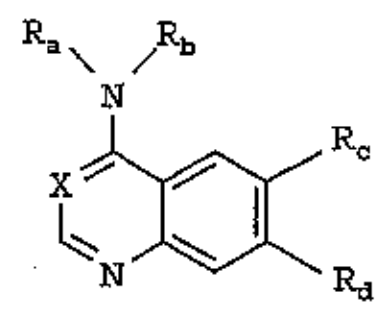
Donde:

- R^a es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} .
- R^b es fenilo o 1-feniletilo, en los cuales el núcleo fenilo está sustituido con los restos R^1 a R^3 , representando:
 - R^1 y R^2 que pueden ser iguales o diferentes, en cada caso un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo. Un grupo alquilo C_{1-4} , hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alqueno C_{2-3} o alquino C_{2-3} ; un grupo arilo, ariloxi, arilmetilo, arilmetoxi, entre otros.
- R^c es un grupo ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que está sustituido en cada caso con un grupo R^4-N-R^5 , representando:
 - R^4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} .
 - R^5 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} ; un grupo aminocarbonil-alquilo $C_{1-3}, \dots$, hidroxil-alquilo $C_{2-4}, \dots$ (2-oxo-pirrolidin-1-il)-alquilo $C_{2-4}, \dots$, alquil C_{1-4} -sulfonilo, $\dots$, alquilo C_{1-4} -carbonilo, $\dots$ formilo, alquil C_{1-4} -carbonilo, $\dots$, ciano, aminocarbonilo, entre otros.
- R^d un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, cloro o bromo; un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo metoxi sustituido con 1 a 3 átomos de flúor, un grupo etilo C_{1-4} sustituido con 1 a 5 átomos de flúor, $\dots$ un grupo alcoxi C_{1-4} que está sustituido con un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o

homopiperidinilo, sustituido en la posición 1 con el resto R^8 , entre otros.

- X es un grupo metino sustituido con un grupo ciano o un átomo de nitrógeno.

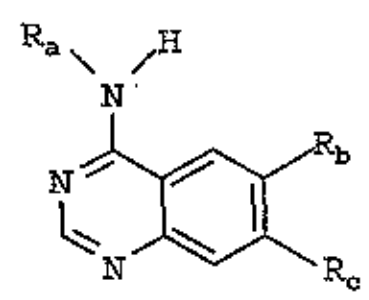
La anterioridad WO 02/18372 (folios: 506 a 512) se refiere a heterociclos bicíclicos de fórmula I, que son inhibidores de la señal de transducción impartida por tirosina quinasas:



En donde:

- R^a es hidrógeno o grupo metilo.
- R^b es fenilo, bencilo, o un grupo 1-fenil-etilo, en los que el fenilo está sustituido por un grupo de R^1 a R^3 , en donde:
 - R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y pueden ser: hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo; metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, ciano, vinilo, grupo etinilo; arilo, ariloxi, arilmetilo, arilmetoxi, entre otros.
- R^c o R^d pueden ser A-B, en donde A puede ser oxígeno, grupo alquileo C_{1-6} , O-alquilo- C_{1-6} , entre otros; B puede ser un grupo pirrolidino sustituido por E en la posición 2.

El documento WO 02/18351 (folios: 513 a 515) se relacionan con heterociclos bicíclicos de fórmula I y que también inhiben el efecto sobre la señal de transducción impartida por tirosina quinasas:



Donde:

- R^a es bencilo, 1-fenil-etilo, o un grupo fenil sustituido por R^1 y R^2 .
- R^b o R^c uno de los dos es un grupo $R^3-(CH_2)_m-O-$, y el otro puede ser metoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, entre otros.

Estos documentos D1 y D2, se relacionan con compuestos muy semejantes a los compuestos de la presente solicitud, como se puede observar al hacer los reemplazos de sustituyentes, en donde algunos son iguales y otros son grupos bioisómeros que no interfieren con la actividad farmacológica de los compuestos, es decir, no hacen que la actividad cambie respecto al arte anterior.

El problema técnico planteado en esta solicitud: 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(as). Por esta razón se considera que las sustituciones de los heterociclos bicíclicos reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

así

La reivindicación 1 de esta solicitud no menciona una característica que conceda un efecto diferente o especial a los compuestos, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.

Además, puesto 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 (folios: 506 a 515), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud heterociclos bicíclicos; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo tanto el objeto reivindicado no tiene Nivel Inventivo.

8. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 02/18372	1 a 9	Nivel Inventivo
D2	WO 02/18351	1 a 9	Nivel Inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El señor solicitante afirma lo siguiente: "... Lo anterior pues 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..." (Folio: 524).

Como se explicó tanto en el anterior estudio de fondo como en el actual, hay un número elevado de sustituyentes que hace que la solicitud no sea concisa, además, por la forma en que se muestran tales significados crea confusión, es decir, en algunos casos no se sabe si los significados corresponden a un sustituyente o es a otro sustituyente.

Con respecto al nivel inventivo, el señor solicitante señala: "... todas las sustancias activas reveladas en las citadas referencias se caracterizan por tener por lo menos un sustituyente en las posiciones 6- y 7- del núcleo quinazolina, que son funciones ácido carboxílico, lactona o éster de ácido fosfónico..." (Folio: 525).

Contrario a lo que afirma el señor 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, tienen sustituyentes en las posiciones 6 y 7 de la quinazolina iguales y otros muy semejantes.

así

El señor solicitante adjunta algunos datos de IC50 e indica lo siguiente: "... me

565

565

permite anexar datos experimentales adicionales de ensayos EGFR quinasa como los descritos en la presente solicitud de patente. El anexo 1 contiene valores de IC50 para la mayoría de los ejemplos..." (Folios: 525, 549 a 558).

En cuanto a los datos que revela el señor solicitante en su respuesta, no se observan comparaciones frente al estado del arte, por lo tanto no se puede apreciar las ventajas frente a lo ya conocido anteriormente.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** el privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 9 (folios: 528 a 548).

Bogotá, D.C., 4 de enero de 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 094	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
--------------------------	---