

425

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095936- -00005-0000

Fecha: 2008-05-20 16:33:13 Dep: 2020 NULCRLACIONI
Tra: 11 PATENTILYII Lve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RLSPULS:ARLQUE Folios: 31

As. 95.219

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04-095936 - solicitud de patente de invención a favor de
ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 2757 del 22 de febrero de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 167 notificado por fijación en lista de fecha 22 de febrero de 2008.

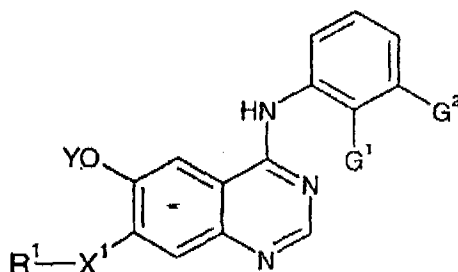
Con el fin de superar las objeciones relacionadas con la claridad de la solicitud presentadas por el Señor Examinador, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 - 22 reivindicaciones, el cual especifica claramente el objeto de la invención y su alcance.

A pesar de que el solicitante considera que las anteriores reivindicaciones no eran demasiado amplias, ha decidido limitar el alcance de las reivindicaciones 1 a 4, 14 y 15, particularmente en la definición del grupo Q¹ que se ha limitado sustancialmente a pirrolidinil o piperidinil.

Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones se encuentran totalmente sustentadas en los ejemplos descritos y, en opinión del solicitante, se constituyen como una generalización razonable de la invención que se ilustra en los ejemplos y en la descripción de la presente solicitud.

Por otro lado, en atención a la objeción de novedad sobre las reivindicaciones 20 a 22 realizada por el Señor Examinador de acuerdo a lo divulgado por la anterioridad WO 96/33977 (en adelante D1), el solicitante considera que dicha objeción no procede y respetuosamente solicita que sea retirada en razón a las siguientes consideraciones:

La reivindicación 20 está dirigida a un compuesto de la Formula B:



en donde Y es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

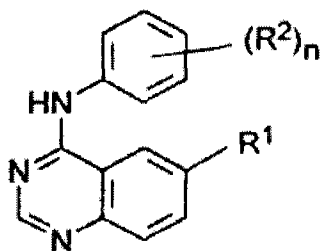
R¹, X¹ es (C1-4) alcoxi; y

G¹ y G² son halo.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos de conformidad con la reivindicación 20 se caracterizan por:

- i. una 2,3-dihalógeno-anilina sustituida en la posición 4 en el anillo de quinazolina; y
- ii. un grupo alcoxi (R¹-X¹-) en la posición 7.

En D1 no hay revelación alguna sobre compuestos de la Fórmula B, por el contrario D1 divulga compuestos de la Fórmula:



Los compuestos revelados en D1 no se encuentran sustituidos en la posición 7 en la quinazolina, lo que si sucede en la presente solicitud donde los compuestos están sustituidos en la posición 7 por un grupo (C1-4) alcoxi.

Adicionalmente, no existe ni un solo compuesto divulgado en D1 que presente la 2,3-dihalógeno-anilina como es el requerimiento de las reivindicaciones de la

presente solicitud. Aunque en D1, R² puede ser un grupo halo no existe indicación clara e inconfundible sobre la 2,3-dihalógeno-anilina presente en los compuestos objeto de la presente invención.

Por lo anterior, las reivindicaciones 20 a 22 son claramente nuevas en relación con las revelaciones del documento D1 y es por eso que respetuosamente se solicita el retiro de la objeción que por novedad se realizó anteriormente.

Conexamente, el Señor Examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud en virtud del mismo documento D1; tal como se manifestó en la respuesta al primer concepto técnico, los compuestos de la presente invención se definen, entre otros, por las siguientes características:

- i. una 2,3-dihalogeno-anilina; y
- ii. una quinazolina sustituida en la posición 6 por un grupo heterocicliloxi.

De acuerdo con la presente invención los compuestos reclamados son inhibidores potentes del factor de crecimiento epidérmico de tirosina quinaza (en adelante inhibidor EGFR TK) y se espera sean utilizados en el tratamiento de desordenes hiperproliferativos como el cáncer.

Los compuestos divulgados en D1 son completamente diferentes a los de la presente invención, ya que corresponden con anilinoquinazolinas que pueden ser sustituidas en posición 6 por un número dado de anillos con enlaces alcoxi tal como morfolino propoxi; no existe en D1 divulgación alguna sobre la sustitución de un grupo heterocicliloxi en la posición 6 del anillo de quinazolina como si lo requieren las presentes reivindicaciones.

Más aun, D1 no divulga un compuesto de quinazolina que lleva una 2,3-dihalogenoanilina la cual esta presente en los compuestos reivindicados. Por el contrario, en D1 las anilinas preferidas están monosustituidas en la posición 3 o están di-sustituidas en las posiciones 2,4- o 3,4- de la anilina y la anilina preferida en D1 es 3-cloro-4-fluoroanilina (ver D1, página 2, líneas 2 a 21). Además, en los ejemplos de D1 la anilina es o 3-cloro-4-fluoroanilina o 3,4-difluoroanilina y no hay ninguna divulgación de una anilina 2,3-di-sustituida.

A partir de D1 es claro que no existe sugerencia sobre alguna anilina en D1 con un patrón de sustitución 2,3. Ciertamente no se presenta ni remota indicación de una 2,3-dihalógeno-anilina como se requiere en las presentes reivindicaciones. Asimismo, tal como se explico anteriormente, no se presenta en D1 revelación sobre una quinazolina sustituida en la posición 6 por un grupo heterocicliloxi como en la presente invención.

De esta manera, los compuestos de la presente solicitud no se encuentran ni remotamente enseñados por D1 e indudablemente no hay nada en D1 que hubiese llevada a un técnico versado en la materia a esperar que los compuestos de acuerdo a la presente invención se establecieran como potentes inhibidores del factor de crecimiento epidérmico de tirosina quinaza (EGFR TK).

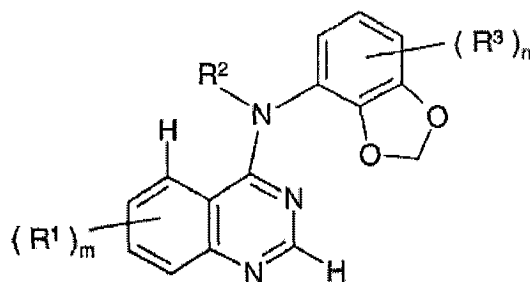
Como soporte del nivel inventivo de la presente solicitud se invita respetuosamente al Señor Examinador a revisar los datos presentados en el **Anexo A** que se adjunta, y el cuál ilustra la potencia de los compuestos de la presente invención, mostrando los valores de IC_{50} para dichos compuestos en ensayos de inhibición enzimática (ver EGFR IC_{50}) y en ensayos de proliferación de células KB (ver KB IC_{50}). El **Anexo A** indica que los compuestos de la invención son inhibidores potentes EGFR TK, muchos de los cuáles exhiben un IC_{50} menor a 50nM en el ensayo de proliferación de células KB, lo que además no podría haber sido previsto a partir de la información contenida en D1.

El Señor Examinador en su análisis también sugiere que una persona versada en la materia hubiese combinado las enseñanzas del documento D1 con el documento WO 02/16352 (D2) y al hacerlo llegaría a los compuestos reclamados en la presente invención, lo que a juicio del solicitante no es aplicable al caso por la razones expuestas a continuación y con base a las cuáles se solicita el retiro de la objeción realizada.

La presente invención enfrenta el problema de encontrar compuestos inhibidores potentes del factor de crecimiento epidérmico de tirosina quinaza, por lo que el solicitante considera que el documento D2 no habría sido relevante, ya que éste divulga ciertos derivados de anilinoquinazolinás que actúan como inhibidores de la familia src de tirosinas no receptoras (ver Página 3, líneas 24 a 30).

Consecuentemente, D2 se dirige a un problema técnico completamente diferente a aquel al que se enfrentan los inventores de la presente solicitud; específicamente al de encontrar compuestos inhibidores de EGFR TK. Un técnico versado en la materia, enfrentado al problema de encontrar compuestos inhibidores de EGFR TK no habría recurrido a un documento como el D2 que afronta un problema diferente.

Respecto al documento D2 y adicional a lo anteriormente expuesto, los compuestos que se enseñan en el mismo documento caracterizan, entre otros, una 2-3-metilenedioxianilina en una quinazolina:



Un técnico versado en la materia al leer el documento D2 hubiese entendido que la presencia de esta anilina en particular se constituía como una característica esencial para los compuestos que allí se describen ya que todos contienen la 2-3-metilenedioxianilina.

En D2 no aparece ninguna enseñanza que sugiera alguna anilina alternativa diferente a la 2-3-metilenedioxianilina. Además, evidentemente no existe nada en las ilustraciones del documento D2 que remotamente sugiera a un técnico versado en la materia la utilización de una anilina diferente, particularmente la 2,3-dihalógeno anilina de la presente invención.

En el evento, altamente improbable, de que una persona versada en la materia hubiese combinado las indicaciones de los documentos D1 y D2 de ninguna manera hubiese llegado a los compuestos de la presente invención. Debe anotarse que un técnico versado en la materia, hubiese, en caso tal, utilizado la 2-3-metilenedioxianilina de D2 en lugar de la anilina descrita en D1, toda vez que esta anilina es esencial a los compuestos presentados en D2. Tal como ya se explicó no existe ni una remota indicación en D2 del posible uso de otra anilina y de hacerlo el técnico versado en la materia no habría obtenido los compuestos de la invención.

Para llegar a la presente invención a partir de D1 el técnico versado en la materia habría tenido que seguir los siguientes pasos:

- i. Seleccionar una 2,3-dihalógenoanilina en la posición 4 del anillo de quinazolina, a pesar de que las anilina listadas en D1 son completamente diferentes (Ver D1 Página 7, líneas 5 a 7) y la anilina preferida en D1 es 3-cloro-4-fluoranilina.
- ii. Decidir la modificación del grupo heterociclilalcoxi en la posición 6, sin importar que en D1 existiese una indicación precisa sobre el carácter esencial de esta característica para los compuestos que allí se describen.
- iii. Decidir la selección específica de D2 sobre todos los demás cientos de documentos relacionados con derivados de quinazolinas.
- iv. Decidir ignorar el hecho de que D2 relaciona compuestos con una actividad totalmente diferente, sin tener en cuenta los muchos documentos que se relacionan con compuestos que presentan la actividad objetivo (actividad tirosina quinaza EGFR) de la presente invención.
- v. Específicamente decidir la selección de R¹ de D2 como un grupo de la formula Q¹-X¹- dentro del gran número de alternativas que se presentan en la página 5 de dicho documento.
- vi. Decidir que X¹ en D2 debería constituirse como un enlace directo y que Q¹ debería ser un grupo heterocíclico, sin importar que la mayoría de los ejemplos de D2 presentan un grupo heterociclilalcoxi, que también caracteriza los compuestos de D1 (Ver por ejemplo Tabla II en la Página 8 de D2).
- vii. Finalmente, la persona versada en la materia hubiese necesitado específicamente seleccionar que Q1 de d2 debería ser a un grupo pirrolidinil o piperidinil del gran número de posibilidades de grupos heterociclil divulgados en la página 9 de D2.

Así, puede establecerse que una persona versada en la materia no habría seguido los siete pasos anteriormente relacionados a partir de D1 y D2. Cualquier argumento en razón a que un experto en la técnica hubiese modificado los compuestos presentados en D1 en este sentido está claramente basado en

432

431

- 7 -

retrospectiva y en el beneficio dado por el conocimiento de la invención que aquí se reclama. Dicho análisis retrospectivo beneficioso no se encontraba disponible para los inventores de los compuestos reivindicados actualmente.

Sin duda alguna, no existe en el arte previo alguna indicación que hubiese llevado a una persona calificada en la materia a esperar que los compuestos de acuerdo a la presente invención se comportaran como potentes inhibidores de tirosina quinasa (EGFR TK), tal y como se ilustra en el Anexo A.

De esta manera, el nuevo capítulo reivindicatorio queda demostrado claramente como novedoso e inventivo a luz de los documentos D1 y D2, solos o en combinación.

En vista de todo lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos presentados y el nuevo capítulo reivindicatorio ya que, como ha demostrado el solicitante, cumple con los requisitos de claridad, concisión, novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial de la Decisión 486 y ha superado todas objeciones anteriormente formuladas.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

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

Bogotá, 19 de mayo de 2008

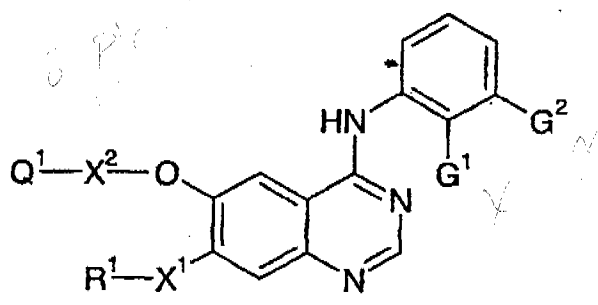
MXBG

Anexos

4321
8

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I:



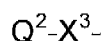
en donde:

G¹ y G² cada uno independientemente es halógeno;

R¹-X¹ se seleccionan de hidrógeno, (C1-6)alcoxi y (C1-4)alcoxi(C1-6)alcoxi, y en donde cualquier grupo (C1-6)alcoxi dentro de R¹X¹ opcionalmente lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados de hidroxí, fluoro y cloro;

X² es un enlace directo;

Q¹ se selecciona de pirrolidinil y piperidinil, en donde Q¹ lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxí, amino, carbamoilo, acríloilo, (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-8)alqueniloxi, (C2-6)alquiniloxi, (C1-6)alquiltio, (C2-6)alqueniltio, (C2-6)alquiniltio, (C1-6)alquilsulfínilo, (C2-6)alquenilsulfínilo, (C2-6)alquinilsulfínilo, (C1-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alquenilsulfonilo, (C2-6)alquinilsulfonilo, (C1-6)alquilamino, di-[(C1-6)alquil]amino, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi, (C2-6)alcanoilamino, N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo, (C1-6)alcanosulfonilamino, N-(C1-6)alquil-(C1-6)alcanosulfonilamino, carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-(C1-6)alquil]carbamoil(C1-6)alquilo, sulfamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilsulfamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoiloxi(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo, y N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo o de un grupo de la fórmula:



en donde X^3 es CO y Q^2 es un anillo no aromático de heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo y (C2-6)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, hidroxí(C1-6)alcoxi, (C1-4)alcoxi(C1-6)alcoxi, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi y NR^aR^b , en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-4)alquenilo, (C2-4)alquinilo, (C1-4)alcoxi, hidroxí(C1-4)alcoxi y (C1-2)alcoxi(C1-4)alcoxi,

o R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxí, (C1-4)alquilo y (C1-3)alquilendioxí, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello), seleccionado de (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

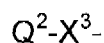
y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alcoxi;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , G^1 , G^2 , X^1 y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos en

la reivindicación 1; y

Q¹ se selecciona de pirrolidinil y piperidinil, que se enlaza al grupo X²-O- por un átomo de carbono del anillo, y en donde Q¹ lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxil, amino, carbamoilo, acrililo, (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-6)alquenilo, (C2-6)alquinilo, (C1-6)alquiltio, (C2-6)alqueniltio, (C2-6)alquiniltio, (C1-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alquilsulfonilo, (C1-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alquilsulfonilo, (C1-6)alquilamino, di-[(C1-6)alquil]amino, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoilamino, N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo, (C1-6)alcanosulfonilamino, N-(C1-6)alquil-(C1-6)alcanosulfonilamino, carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoil(C1-6)alquilo, sulfamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilsulfamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilo(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilo(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo y N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X³ es CO y Q² es un grupo heterociclilo seleccionado de morfolino y un grupo heterociclilo monocíclico, de 4, 5 ó 6 miembros, saturado que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno,

y en donde Q² lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxil, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo y (C2-6)alcanoilo en Q¹ lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxil y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, hidroxil(C1-6)alcoxi, (C1-4)alcoxi(C1-6)alcoxi, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoilo y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de

halógeno e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-4)alquenilo, (C2-4)alquinilo, (C1-4)alcoxi, hidroxí(C1-4)alcoxi y (C1-2)alcoxi(C1-4)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxí, (C1-4)alquilo y (C1-3)alquilendioxí, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello), seleccionado de (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alcoxi.

3. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, G¹, G², X¹ y X² tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q¹ se selecciona de pirrolidinil y piperidinil, en donde Q¹ lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxí, amino, carbamoilo, (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-6)alqueniloxi, (C2-6)alquiniloxi, (C1-6)alquiltio, (C1-6)alquilsulfonilo, (C1-6)alquilsulfonilo, (C1-6)alquilamino, di-[(C1-6)alquil]amino, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi, (C2-6)alcanoilamino, N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo, (C1-6)alcanosulfonilamino, N-(C1-6)alquil-(C1-6) alcanosulfonilamino, carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoiloxi(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo, y N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo,

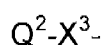
y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo

y (C2-6)alcanoilo en Q¹ lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, hidroxí(C1-6)alcoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros.

4. A un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, G¹, G², X¹ y X² tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q¹ se selecciona de pirrolidinil y piperidinil, que se enlaza al grupo X²-O- por un átomo de carbono del anillo, y en donde Q¹ lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxí, carbamoilo, acrililo, (C1-6)alquilo, (C1-6)alquiltio, (C2-6)alqueniltio, (C2-6)alquiniltio, (C1-6)alquilsulfinilo, (C2-6)alquenilsulfinilo, (C2-6)alquinilsulfinilo, (C1-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alquenilsulfonilo, (C2-6)alquinilsulfonilo, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo, (C2-6)alcanoilo, sulfamoilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo, carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoil(C1-6)alquilo, sulfamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilsulfamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoiloxi(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo y N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X³ es CO y Q² es un grupo heterociclilo seleccionado de morfolino, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo,

y en donde Q² lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, o (C2-6)alcanoilo en Q¹ lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (C2-8)alquenilo, (C2-

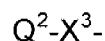
8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi y NR^aR^b , en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, y (C1-4)alcoxi,

o R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que no contiene oxígeno, anillo que lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxí, (C1-4)alquilo y (C1-3)alquilendioxí, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alcoxi.

5. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , G^1 , G^2 , X^1 y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1 se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo enlazado al grupo $\text{X}^2\text{-O-}$ por un átomo de carbono del anillo y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de halógeno, ciano, hidroxí, carbamoilo, (C1-6)alquilo, (C1-6)alquiltio, (C1-6)alquilsulfínilo, (C1-6)alquilsulfonilo, $\text{N-(C1-6)alquilcarbamoilo}$, $\text{N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo}$, (C2-6)alcanoilo, sulfamoilo, $\text{N-(C1-6)alquilsulfamoilo}$, $\text{N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo}$, carbamoil(C1-6)alquilo, $\text{N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo}$, $\text{N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoil(C1-6)alquilo}$, sulfamoil(C1-6)alquilo, $\text{N-(C1-6)alquilsulfamoil(C1-6)alquilo}$, $\text{N,N-di-(C1-6)alquil]sulfamoil(C1-6)alquilo}$ y (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de morfolino, piperidino, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y pirrolidin-2-ilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, o (C2-6)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi y NR^aR^b , en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, y (C1-4)alcoxi,

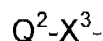
o R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo seleccionado de pirrolidin-1-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo, anillo que lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxí, (C1-4)alquilo y metilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alcoxi.

6. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , G^1 , G^2 y X^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo y piperidin-3-ilo, en donde Q^1 se sustituye en la posición 1 por un grupo seleccionado de (C1-

4)alquilo, (C1-4)alquilsulfonilo, (C2-4)alcanoilo, (C2-4)alcanoil(C1-3)alquilo, amino(C2-4)alcanoilo, (C1-4)alquilamino-(C2-4)alcanoilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]amino-(C2-4)alcanoilo, (C2-4)alcanoiloxi-(C2-4)alcanoilo, amino(C1-3)alquilsulfonilo, N-(C1-4)alquilamino-(C1-3)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(C1-3)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(C2-4)alcanoilo, 3,4-metilendioxi-pirrolidin-1-il-(C2-4)alcanoilo, piperidino-(C2-4)alcanoilo, piperazin-1-il-(C2-4)alcanoilo, morfolino-(C2-4)alcanoilo y un grupo de la fórmula:



en donde X^3 es CO y Q^2 es pirrolidin-2-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxilo, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y halógeno,

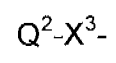
y en donde cualquier grupo (C2-4)alcanoilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxilo y (C1-3)alquilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxilo, (C1-4)alcoxi y halógeno.

7. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , G^1 , G^2 y X^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1-X^2 se selecciona de piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo en donde el grupo piperidinilo en Q^1-X^1 se sustituye en el anillo de nitrógeno por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilcarbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, N-metilaminoacetil, N-etilaminoacetil, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetil, 2-(N,N-di-metilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetil, 2-(N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetil, 2-(N-metil-N-etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, 2-(N-

metilamino)etilsulfonilo, 2-(N-etilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-
metilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-dietilamino)etilsulfonilo, 3-(N-
metilamino)propilsulfonilo, 3-(N-etilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-
metilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-etilamino)propilsulfonilo, pirrolidin-1-
ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-
metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilo,
morfolinoacetilo, 2-morfolinopropionilo, piperazin-1-ilacetilo, 2-piperazin-1-
ilpropionilo y un grupo de fórmula



en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de morfolino, pirrolidin-1-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo,

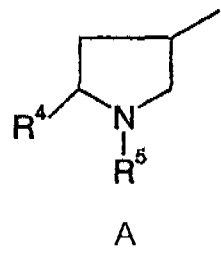
y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo dentro de un sustituyente Q_1 o que es representado por Q_2 opcionalmente lleva uno o dos sustituyentes, que pueden ser le mismo o diferentes, seleccionados de hidroxilo, metilo, etilo, acetilo, fluoro y cloro;

y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en cualquier sustituyente en Q^1 opcionalmente lleva uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados de hidroxilo o metoxi,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo en un sustituyente en Q^1 opcionalmente lleva uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados de hidroxilo, metoxi, fluoro y cloro.

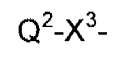
8. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , G^1 , G^2 y X^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A:



en donde:

R^4 se selecciona de carbamoilo, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:



en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de un grupo heterociclilo monocíclico, saturado de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno y nitrógeno,

y en donde Q^2 se une a X^3 por un átomo de nitrógeno del anillo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo, (C1-4)alquilo y (C2-4)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo o (C2-6)alcanoilo en R^4 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo y (C1-6)alcoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, (C1-6)alquilo, (C1-6)alquiltio, (C1-6)alquilsulfinilo, (C1-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alcanoilo, carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil] carbamoil(C1-6)alquilo, sulfamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilsulfamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoil(C1-6)alquilo y (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo,

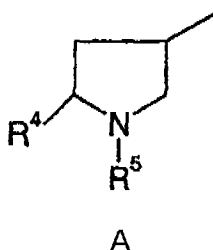
y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo o (C2-6)alcanoilo en R^5 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi y NR^aR^b , en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro y (C1-4)alcoxi,

o R^a y R^b , junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxilo, (C1-4)alquilo y (C1-3)alquilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (C1-4)alquilo y (C2-4)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b , junto con el átomo de

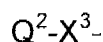
nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alkoxy.

9. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R^1 , G^1 , G^2 y X^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación-1; y Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A:



en donde:

R^4 se selecciona de N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:



en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxí, y metilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo en R^4 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de metoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y ciclopropilmetilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo en R^5 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxí, y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de metoxi.

10. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en donde G^1 es fluoro y G^2 es cloro.

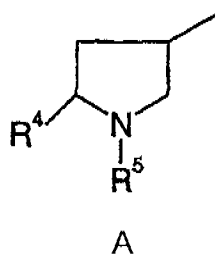
11. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en donde R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno y (C1-4)alcoxi.

12. Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1-X^1 es metoxi.

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

R^1-X^1 es (C1-4)alcoxi;

Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A:



en donde:

R^4 es N,N-dimetilcarbamoilo o morfolinocarbonilo;

R^5 es hidrógeno o metilo;

G^1 es fluoro; y

G^2 es cloro;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

14. Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

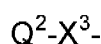
R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, (C1-4)alcoxi y (C1-4)alcoxi(C1-4)alcoxilo;

X^2 es un enlace directo;

Q^1 se selecciona de pirrolidinil y piperidinil, que está unido al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde Q^1 lleva un sustituyente en un átomo de carbono del anillo seleccionado de carbamoilo, N-(C1-4)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoilo, carbamoil(C1-3)alquilo, N-(C1-4)alquilcarbamoilo(C1-3)alquilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoil(C1-3)alquilo, (C2-4)alcanoilo,

amino(C2-4)alcanoilo, (C1-4)alquilamino-(C2-4)alcanoilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]amino-(C2-4)alcanoilo, pirrolidin-1-ilo-(C2-4)alcanoilo, piperidino-(C2-4)alcanoilo, piperazin-1-il-(C2-4)alcanoilo y morfolino-(C2-4)alcanoilo, o un grupo de fórmula:



en donde X_3 es CO y Q_2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino;

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q_1 opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo;

G^1 es fluoro;

G^2 es cloro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, metoxi, epoxi y 2-metoxietoxi;

X^2 es un enlace directo;

Q^1 se selecciona de pirrolidinil y piperidinil, anillo que está unido al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q_1 opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de ciano, carbamoilo, (C1-4)alquilo, (C2-6)alquenilo, (C2-6)alquinilo, (C1-4)alquilsulfonilo, N-(C1-4)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoilo, (C2-4)alcanoilo, sulfamoilo, N-(C1-4)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]sulfamoilo, ciano-(C1-4)alquilo, (C1-4)alkoxy(C1-4)alquilo, amino(C2-4)alcanoilo, (C1-4)alquilamino(C2-4)alcanoilo, carbamoil(C1-3)alquilo, N-(C1-4)alquilcarbamoil(C1-3)alquilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoil(C1-3)alquilo, (C1-4)alkoxy(C1-3)alquilS(O)_q (en donde q es 0, 1 o 2), amino(C1-3)alquilS(O)_q (en donde q es 0, 1 o 2), N-(1-4)alquilamino(C1-3)alquilS(O)_q (donde q es 0, 1 o 2), y N,N-di-[(1-4)alquil]amino(C1-3)alquilS(O)_q (donde q es 0, 1 o 2);

y Q^1 opcionalmente lleva en cualquier átomo de carbono en el anillo 1 o 2 sustituyentes seleccionados de (C1-4)alquilo, (C2-6)alquenilo y (C2-6)alquinilo,

y en donde cualquier (C1-4)alquilo, (C2-6)alquenilo o (C2-6)alquinilo en Q^1

opcionalmente lleva 1 o 2 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes seleccionados de fluoro y cloro; y

G¹ y G² son cada uno seleccionados independientemente de fluoro, cloro y bromo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[[1-(metilsulfonil) piperidin-4-il]oxi]-7-metoxiquinazolina; y

6-[[1-(carbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

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

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il) oxilquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi] quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi] quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[[1-(cianometil)piperidin-4-il]oxi]-7-metoxiquinazolina;

6-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

6-[1-(N,N-dimetilsulfamoil)piperidin-4-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(morfolinoacetil)piperidin-4-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(pirrolidin-1-ilacetil)piperidin-4-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-(dimetilamino)propilsulfonil] piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]oxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

6-(1-acetilpiperidin-3-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil) pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(N,N-dimetilaminoacetil) piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

6-[1-(acetoxiacetil)piperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

6-[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-1-(N,N-dimetilsulfamoil) pirrolidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

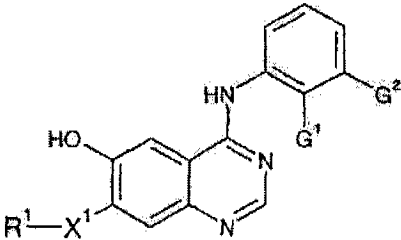
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-(2R,4R)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-2-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2RS,4R)-1-metil-2-(morfolinocarbonil)-pirrolidin-4-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-piperidin-3-iloxi]quinazolina;

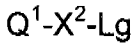
6-[(3S)-1-acetilpiperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{(3S)-1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-3-iloxi}-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(pirrolidin-1-ilacetil)piperidin-3-iloxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-1-(pirrolidin-1-ilacetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-ilcarbonil]piperidin-3-iloxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilacetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[[(3R)-3-hidroxi pirrolidin-1-il] acetil]piperidin-3-iloxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[(4-acetilpiperazin-1-il)acetil] piperidin-3-iloxi}quinazolina;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

18. Un proceso para la preparación de un derivado de quinazolina de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1 que comprende:
proceso (a) la reacción de un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

en donde R¹, X¹, G¹ y G² tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la Fórmula III:



Fórmula III

en donde Q^1 y X^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable seleccionado de halógeno, alquensulfoniloxy y arilsulfoniloxy,

y en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 10°C a 150°C opcionalmente en presencia de una base,

y, tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

proceso (b) modificar un sustituyente en o introducir un sustituyente en otro derivado de quinazolina de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario,,

y, tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

proceso (c) la reacción de un compuesto de la Fórmula II como se define en proceso (a) con a) un compuesto de la fórmula Q^1-X^2-OH bajo condiciones de Mitsunobu, en donde Q^1 y X^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

proceso (e) para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde X^1 es O, la reacción de un compuesto de la Fórmula I en donde R^1-X^1 es OH y Q^1 , X^2 , G^1 y G^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la fórmula R^1-Lg , en donde R^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable seleccionado de halógeno, alcansulfoniloxy y arilsulfoniloxy, en donde la reacción se realiza en presencia de una base tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

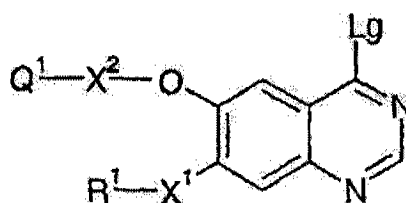
proceso (f) para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde Q^1 ó R^1 contiene un grupo (C1-6)alcoxi o (C1-6)alcoxi sustituido o un grupo (C1-6)alquilamino o (C1-6)alquilamino sustituido, la alquilación de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde Q^1 ó R^1 contiene un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario, según sea apropiado; por

i) la reacción del derivado de quinazolina de fórmula I en donde Q^1

o R1 contiene un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario con un agente alquilante seleccionado de un alquilo o alquil haluro sustituido, en presencia de una base y en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 10°C a 140°C; o

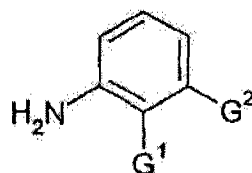
ii) para la preparación de aquellos compuestos de fórmula I en donde Q1 o R1 contienen un grupo (1-6C)alquilamino o (C1-6)alquilamino sustituido, la aminación reductiva de un compuesto de fórmula I en donde Q1 y o R1 contienen un grupo amino primario o secundario en presencia de un formaldehído o un (C2-6)alcanoaldehído, en donde la aminación reductiva se lleva a cabo en presencia de un agente reductor a una temperatura en el rango de 10°C a 100°C; o

proceso (h) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI:



Fórmula VI

en donde R¹, X¹, X², Q¹ tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable seleccionado de halógeno, alcansulfoniloxy y arilsulfoniloxy, con una anilina de la fórmula VII:



Fórmula VII

en donde G¹ y G² tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 10°C y 250°C,

y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

proceso (i) para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde Q¹ lleva un grupo carbamoilo sustituido o un grupo Q²-X³-, en donde Q² es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno, enlazado a X³ por un nitrógeno del

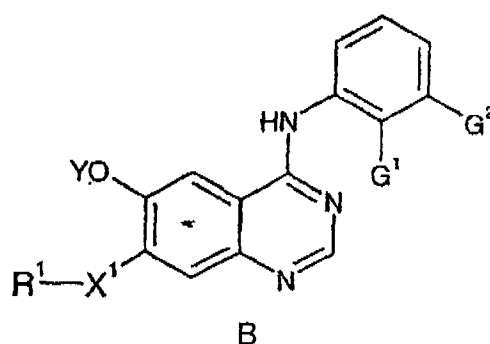
anillo, y X^3 es CO; el acoplamiento de un compuesto de la Fórmula I, como se define en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional, si es necesario, y en donde Q^1 lleva un grupo carboxi, con una mina primaria o secundaria o un grupo de la fórmula Q^2H , en donde Q^2H es un grupo heterocíclico que contiene un grupo NH; donde la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado de una carbodiimida o un agente de acoplamiento de péptido, y en donde la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura de -25°C a 150°C .

y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente;

y cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, éste puede obtenerse usando un procedimiento tradicional.

19. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto de la fórmula B o su sal:



en donde Y es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

R^1-X^1 es (C1-4) alcoxi; y

G^1 y G^2 son como se define en la reivindicación 1.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en donde R^1-X^1 es (C1-4) alcoxi, y G^1 y G^2 se seleccionan de fluoro y cloro.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 el cual es 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxilo-7-metoxiquinazolina, o una sal del mismo.

4512+452

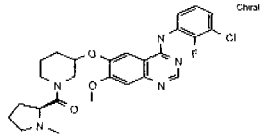
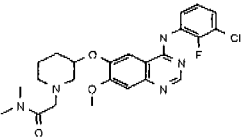
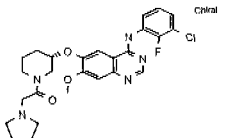
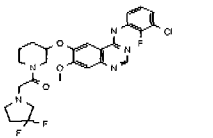
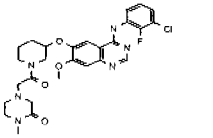
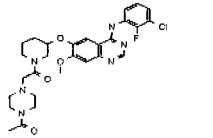
Example No	Structure	Average EGF1 enzyme (MicroM)	KB IC50 (MicroM)
4		0.022	0.018
7		0.013	0.042
1		0.015	0.028
2		0.010	0.020
9		0.003	0.007
11		0.014	0.004
13		0.005	0.014
16		0.007	0.019
17		0.005	0.012

132x 450

Example No	Structure	Average EGF1 enzyme (MicroM)	KB IC50 (MicroM)
18		0.003	0.011
35		0.021	0.009
30		0.011	0.032
42		0.015	0.040
21		0.002	0.004
22		0.001	0.022
23		0.002	0.026
19		0.011	0.010
29		0.003	0.010
20		0.007	0.004

Page 4

37455 456

Example No	Structure	Average EGF1 enzyme (MicroM)	KB IC50 (MicroM)
61	 Chiral	0.013	0.035
62		0.010	0.016
50	 Chiral	0.007	0.011
63		0.022	0.028
65		0.020	0.142
66		0.017	0.085

for pyrrolidin-1-yl-(2-4C)-

alkoxy:

2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy,

3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy and

4-(pyrrolidin-1-yl)butoxy;

for piperidino-(2-4C)alkoxy:

2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy and

4-piperidinobutoxy;

for morpholino-(2-4C)alkoxy:

2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy and

4-morpholinobutoxy;

for piperazin-1-yl-(2-4C)alkoxy:

2-(piperazin-1-yl)ethoxy,

3-(piperazin-1-yl)propoxy and

4-(piperazin-1-yl)butoxy;

for 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-yl-

(2-4C)alkoxy:

2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy,

3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy and

4-(4-methylpiperazin-1-yl)butoxy.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a quinazoline derivative of the invention is, for example, a mono- or di-acid-addition salt of a quinazoline derivative of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric, maleic, tartaric, fumaric, methanesulphonic or 4-toluenesulphonic acid.

Particular novel compounds of the invention include, for example, quinazoline derivatives of the formula I, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, wherein:-

(a) n is 1 or 2 and each R^2 is independently fluoro, chloro or bromo;

and R^1 has any of the meanings defined hereinbefore or in this section relating to particular novel compounds of the invention;

(b) R^1 is 2-dimethylaminoethoxy, 2-diethylaminoethoxy, 3-dimethylaminopropoxy, 3-diethylaminopropoxy, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(piperazin-1-yl)ethoxy, 3-(piperazin-1-yl)propoxy, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy or 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy;

and n and R² have any of the meanings defined hereinbefore or in this section relating to particular novel compounds of the invention.

A preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the formula I

wherein (R²)_n is 3'-chloro, 3'-bromo, 2',4'-difluoro, 2',4'-dichloro, 3',4'-difluoro, 3',4'-dichloro, 3'-fluoro-4'-chloro or 3'-chloro-4'-fluoro;

and R¹ is 2-dimethylaminoethoxy, 2-diethylaminoethoxy, 3-dimethylaminopropoxy, 3-diethylaminopropoxy, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, 2-morpholinoethoxy or 3-morpholinopropoxy; or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

A further preferred compound of the invention is a quinazoline derivative of the formula I

wherein (R²)_n is 3',4'-difluoro or 3'-chloro-4'-fluoro;

and R¹ is 3-dimethylaminopropoxy, 3-diethylaminopropoxy, 3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy, 3-piperidinopropoxy or 3-morpholinopropoxy; or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided the quinazoline derivative 4-(3'-chloro-4'-fluoroanilino)-6-(3-diethylaminopropoxy)quinazoline; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided the quinazoline derivative 4-(3',4'-difluoroanilino)-6-(3-morpholinopropoxy)quinazoline; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

It is also to be understood that these quinazoline derivatives of the invention can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which possess anti-proliferative activity.

The quinazoline derivatives of the invention, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds. Suitable processes include, for example, those illustrated in European Patent Applications Nos. 0520722, 0566226, 0602851, 0635498 and 0635507. Such processes, when used to prepare the quinazoline derivatives of the invention, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, are provided as a further feature of the invention

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO.

ASUNTO	Radicación	04095936
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	010

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/GB03/01306
Fecha de Presentación Internal. 26 de Marzo de 2003.

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

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 98 a 294 (como se radicó inicialmente)

1.2. Reivindicaciones: Folios: 295 a 318 (como se radicó inicialmente)
Folios: 367 a 386 Primera Modificación.
Folios: 432 a 450 Segunda modificación.

1.3. Prioridad: Folio 1 (28 de Marzo de 2002, GB0207323.7).
(24 de Diciembre de 2002, GB0230086.1).
(28 de Enero de 2003, GB0301916.3).

1.4. Respuesta del solicitante Folios: 362 a 366 Primera respuesta.
Folios : 425 a 431 Segunda respuesta.

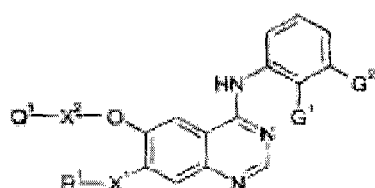
Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios 425-431. (432 a 450)

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Derivados de 4-Anilino quinazolina como agentes antiproliferativos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Derivados de quinazolina.

Reivindicaciones 1-17 : Compuesto de la fórmula (I):



Reivindicación 18 : Proceso para prepararlo.
Reivindicación 19 : Composición farmacéutica.
Reivindicaciones 20-22 : Un compuesto de fórmula B.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que tengan una potente actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor EGFR y/o, erbB2, útiles en el tratamiento y prevención de tumores benignos o malignos que afectan cualquier tejido tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma y además tumores sólidos como cánceres óseos, de la vejiga, mama, colorectal, endometriales gástricos, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis y/o cáncer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/517, A61P35/00, C07D239/94.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Para el capítulo reivindicatorio en general se encuentran los términos " el término "(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, hidroxil(1-6C)alcoxi, (2-8C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, (1-6C)alquilsulfonilo, (3-7C)cicloalquilo, (1-6C)alcoxycarbonil(1-6C)alquilo " entre otros los cuales no son claros, debido a un orden gramatical incorrecto en la traducción. Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva.

Este requerimiento se ha solicitado en los artículos 45 realizados anteriormente y no ha sido corregido ni para el aparte descriptivo ni para los capítulos reivindicatorios modificados.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 28 de Marzo de 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9633977	QUINAZOLINE DERIVATES	31 de Octubre de 1996.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Para hacer más claro el concepto se realizará el siguiente cuadro comparativo.

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 (Folios 353-356 y Folios 387-394) que enseña compuestos derivados de quinazolina caracterizados por tener propiedades inhibitorias sobre la tirosina cinasa de receptor clase I ,útiles en el tratamiento de desórdenes proliferativos como el cáncer como por ejemplo leucemia, colon, recto , estómago, ovario, páncreas, ovarios entre otros. (Folio 392, 14-27).

La diferencia con D1 es que en esta solicitud los compuestos derivados de quinazolina se encuentran sustituidos en la posición 6 por grupos heterocicliloxy y el grupo anilino esta sustituido en las posiciones 2,3 por halogenos, y en la anterioridad son compuestos derivados de quinazolina sustituidos en la posición 6 por un grupo heterociclilalcoxi y el grupo de la anilina se encuentra monosustituidos en la posición 3 o disustituido en las posiciones 2,4 o 3,4 (Folio 355, líneas 1-10).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano; porque estos compuestos **no presentan una mayor actividad inhibidora sobre la tirosina cinasa de receptor de EGFR** .

Los resultados obtenidos (Folios 210-211) , no muestran una ventaja inesperada o sorprendente sobre los del estado del arte más cercano (D1 Ver folio 391)

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud que consiste en la necesidad de compuestos que tengan una potente actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor EGFR y/o, erbB2, útiles en el tratamiento y prevención de tumores benignos o malignos que afectan cualquier tejido tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma y además tumores sólidos como cánceres óseos, de la vejiga, mama, colorectal, endometriales gástricos , psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis y/o cáncer , se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares derivados de quinazolina sin tener en la

posición 6 un grupo heterocicliloxi y sin estar sustituidos en la posición 2,3 por grupos halògeno. De manera que los nuevos compuestos **son una alternativa a los compuestos conocidos porque no presentan una mayor actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor de EGFR .**

El experto en materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 , hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar los grupos de D1 (derivados de quinazolina sustituidos en la posición 6 por un grupo heterociclilalcoxi y el grupo de la anilina monosustituido en la posición 3 o disustituido en las posiciones 2,4 o 3,4) mediante la sustitución sobre el anillo de la quinazolina en la posición 6 por grupos heterocicliloxi y sobre el grupo anilino en las posiciones 2,3 por halogenos, lo cual es una práctica común en el campo técnico y así lograr los compuestos de quinazolina reivindicados que no parecen **presentar una mayor actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor de EGFR .**

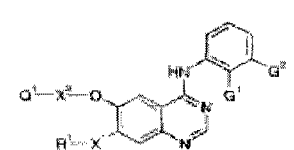
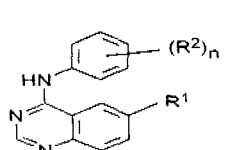
Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

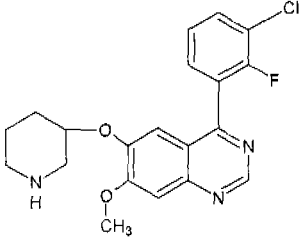
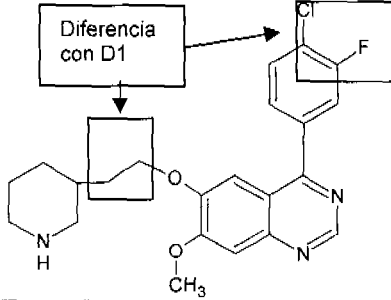
La composición farmacéutica que contienen el compuesto reivindicado (reivindicación 19), carece de nivel inventivo porque el componente que los caracteriza no es inventivo .

El procedimiento de la reivindicación 18 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI que se divulgaba previamente en D1 (Folio 356 como el compuesto de fórmula II, con la diferencia que R1 es un heterociclilalcoxi) con un compuesto de fórmula VII (Folio 356 que se divulgaba previamente en D1 como el compuesto de fórmula III) , en donde Lg es un grupo desplazable seleccionado de halógeno, alcansulfoniloxi y arilsulfoniloxi , en presencia de un solvente como metanol, etanol, o cloruro de metileno, cloroformo ,no está conformado por pasos sorprendentes para el Experto en la Materia . De manera que carece de Nivel Inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Teniendo en cuenta la respuesta del señor solicitante se realizò el siguiente cuadro comparativo.

SOLICITUD	D1
	
Para la reivindicación 1	Para la reivindicación 1.
En donde :	En donde :
R1-X1 es hidrógeno, alcoxi (C1-6), y alcoxi(C1-4)alcoxi(C1-6).	
X2 es un enlace directo.	
Q1 pirrolidinil y piperidinil opcionalmente sustituido.	R1 es pirrolidin-1-il-alcoxi(C2-4), piperidino-alcoxi(C2-

G1 y G2 son independientemente halógeno.	4)alcoxi. n es 1,2 y 3 donde cada R2 es independientemente halógeno.
Al realizar los reemplazos correspondientes encontramos . 	Al realizar los reemplazos correspondientes encontramos 
Los compuestos se caracterizan por tener actividad sobre el receptor de la tirosina quinasa EFG (factor de crecimiento epidèrmico, utiles en el tratamiento de enfermedades como psoriasis, hiperplasia prostàtica benigna, aterosclerosis, restenosis, càncer, tumores benignos o malignos que afecten tejidos como leucemia, mieloma mltiple o linfofoma, y ademàs tumores sòlidos como òseos, vejiga, colorrectal, endometriales, gàstricos, pukmonares, ovàricos , pancreàticos, uterinos, renales tiroides, uterinos entre otros.	Los compuestos se caracterizan por tener actividad sobre el receptor de la tirosina quinasa EFG (factor de crecimiento epidèrmico) por lo que son ùtiles como antiproliferativos y anticancerígenos, por ejemplo en el tratamiento de la psoriasis, y càncer de pecho, pulmòn, còlon, recto, estomago, pròstata, vejiga, pàncreas y ovario . , leucemia, malignicencias linfoides, tumores sòlidos, asi como carcinomas, sarcomas, en tejidos como riñon, pròstata y pàncreas. Hipertròfia prostàtica benigna. Aterosclerosis, inflamaciòn , angiogenesis, restenosis vascular, desòrdenes inmunològicos, pancreatitis, tiroides entre otros.
Los datos obtenidos segùn el folio () son . a) Anàlisis de fosforilaciòn de Proteina tirosina Cinasa EFG. <u>IC50</u> en el rango por ejemplo, <u>0.001-10µM.</u> b). Anàlisis invitro de proliferaciòn de celulas KB inducido por EGFR. <u>IC50</u> en el rango por ejemplo <u>0.001-10 µM.</u> c) <u>Anàlisis de proliferaciòn de cèlulas H16N-2.</u> <u>IC50</u> en el rango por ejemplo <u>0.001-10 µM.</u> d) <u>Anàlisis de Xenoinjerto LoVo in vivo.</u> Actividad en el rango , por ejemplo, 1-200 mg/kg/dia.	Los datos obtenidos segùn el folio (). Son . a) Anàlisis invitro para determinar la habilidad de un compuesto de prueba para inhibir la enzima de receptor de tirosina cinasa EFG. <u>IC50</u> en el rango por ejemplo, <u>0.001-1µM.</u> b). Anàlisis invitro de proliferaciòn de celulas KB inducido por EGFR. <u>IC50</u> en el rango por ejemplo <u>0.1-1 µM.</u> c) <u>Anàlisis de proliferaciòn de cèlulas H16N-2.</u> No hay datos d) <u>Anàlisis invivo para determinar la habilidad del compuesto de prueba para inhibir el crecimiento de Xenoinjertos de carcioma epidermoide en vulva humana en la linea de cèlula A-431</u> 20-90% inhibiciòn del volumen del tumor a partir de una dosisdiaria , por ejemplo, 12,5 -200 mg/kg/dia.

Segùn lo enunciado claramente en el Artículo 18 de la decisiòn 486 .

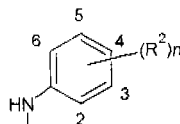
“Se considerará que una invenciòn tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia tècnica correspondiente, esa invenciòn no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la tècnica”

En cuanto a los argumentos expuestos de manera resumida por el sefior solicitante en cuanto al nivel inventivo, encontramos;

En lo referente a que D1 no divulga que los compuestos de quinazolina se encuentran sustituidos en la posición 7 por un grupo alcoxi (C1-4), lo que contrariamente ocurre con los compuestos de la actual solicitud , cabe la pena anotar que el mismo solicitante en los capitulos reivindicatorios estudiados (Folios: 295 a 318 capítulo reivindicatorio inicial) (Folios: 367 a 386 Primera Modificación) y. Folios: 432 a 450 segunda modificación) , cuando define a -X1R1 como hidrógeno y al mismo tiempo como alcoxi (C1-6) en la reivindicación 1 , muestra claramente que los derivados de quinazolina de la actual solicitud pueden estar o no sustituidos en la posición 7 y su actividad farmacológica no se ve afectada .

En cuanto a que “Adicionalmente no existe ni un solo compuesto que presente 2,3 dihalógeno-anilina . Aunque en D1, R2 puede ser un grupo halo , no existe indicación clara e incofundible sobre la 2,3 dihalógeno anilina presente en los compuestos de la presente invención. Los compuestos divulgados en D1 son completamente diferentes a los de la presente invención , ya que corresponden a anilinoquinazolinás que pueden ser sustituidas en la posición 6 por un número dado de anillos con enlaces alcoxi tal como morfolino propoxi , ; no existe en D1 divulgación alguna sobre la sustitución de un grupo heterocicliloxi en la posición 6 del anillo de quinazolina como si lo requieren las presentes reivindicaciones. En D1 las anilinas preferidas están monosustituidas o monosustituidas en otras posiciones y las más preferidas son las 3-cloro-4-fluoroanilina o 3,4 difluoroanilina. A partir de D1 es claro que no existe sugerencia sobre que alguna anilina en D1 con un patrón de sustitución 2,3.

Al tener en cuenta la reivindicación 1 de la anterioridad WO96/33977 en el anillo de la



anilina y lo divulgado en el aparte descriptivo (folios 456-457) en donde R2 es independientemente halógeno, (fluoro, cloro o bromo) , n puede ser 1 o 2 o 3 en donde se prefiere que n sea 1 o 2 , más específicamente (R2)n puede ser 3-cloro, 3,bromo, 2,4 difluoro, 2, 4 dicloro, 3,4-difluoro, ,3,4 dicloro, 3-fluoro-4-cloro, 3-cloro-4 fluoro ,si bien es cierto que estos son los compuestos preferidos de la invención , el mismo documento sugiere que los grupos halógeno pueden estar localizados en las posiciones 2,3 o 4 por lo que para una persona versada en la materia es obvio y deducible del estado del arte que las dihalogeno anilinas pueden estar también en las posiciones 2,3.

Ahora en cuanto lo reseñado por el señor solicitante, en relación a que D1 por si solo no alentaría a la persona versada en la materia a sustituir en la posición 6 un grupo heterociclilalquiloxi por un grupo heterocicliloxi, cabe la pena aclarar que el mismo solicitante en su capítulo reivindicatorio inicial y el aparte descriptivo (Folio 295, reivindicación 1 en la cual se enseña que cuando X2 puede ser un enlace directo o CR2R3 en donde R2 y R3 puede ser hidrogeno; Q1 puede ser heterociclilo (dentro de los cuales pueden estar los grupos pirrolidinil y piperidinil)) , los sustituyentes en la posición 6 pueden ser tanto heterocicliloxi como heterociclilalcoxi .Por lo tanto se concluye que al estar o no estar el grupo alquileo entre el grupo heterocíclico y el oxigeno la actividad farmacológica no se ve afectada.

Y para el ensayo b)

La actual solicitud presenta que el **IC50** se encuentra en el rango por ejemplo, 0.001-10µM.
Y en la anterioridad se encuentra que el **IC50** está en el rango por ejemplo, 0.1-1µM.

Con estos datos obtenidos concluimos que los compuestos de la anterioridad son 10 veces más potentes que los de la actual solicitud con respecto al ensayo a) y para el ensayo b) los compuestos de la anterioridad son más específicos por encontrarse en un rango más limitado .

En cuanto a los datos incluidos por el señor solicitante en el anexo A , folios 451-455, no enseñan alguna característica diferente a lo ya divulgado en el aparte descriptivo, ya que se encuentran dentro los mismos rangos establecidos y con esto no excluye que dentro de los compuestos reclamados en la reivindicación 1 , sigan presentándose compuestos en concentraciones superiores a 1µM y además con un rango menos específico que el encontrado en el documento D1

7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 22 (folios: 432 a 450)

Bogotá, D.C.,

REC-83

CONCEPTO TÉCNICO No. 1661	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
------------------------------	---

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 32572

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el
artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 27 de septiembre de 2004, bajo el número 04095936, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE 4-ANILINO QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/GB03/01306 del 26 de marzo de 2003.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario en dos oportunidades para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escritos radicados el 17 de diciembre de 2007 y el 20 de mayo de 2008, atendió oportunamente a los requerimientos formulados presentando aclaraciones. Finalmente, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual cumple con las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "... para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 22, contenidas en los folios 432 a 450 del expediente en estudio, no cumplen con los requisitos de nivel inventivo y claridad. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

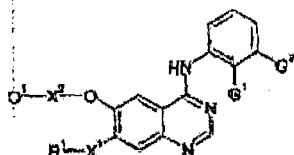
La presente solicitud se refiere a derivados de 4-Anilino quinazolina. Concretamente, las reivindicaciones 1 a 17, definen el compuesto de la fórmula (I):

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936



La reivindicación 18, el proceso para prepararlo.
La reivindicación 19, una composición farmacéutica.
Las reivindicaciones 20-22, un compuesto de fórmula B.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que tengan una potente actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor EGFR y/o, erbB2, útiles en el tratamiento y prevención de tumores benignos o malignos que afectan cualquier tejido, tales como: leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y además tumores sólidos como: cánceres óseos, de la vejiga, mama, colorrectal, endometriales gástricos, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis y/o cáncer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (1), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

2. No se cumple con el artículo 30

El artículo 30 de la Decisión 486 señala que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción." (subrayado fuera de texto)

Cabe señalar, que la claridad de un capítulo reivindicatorio es indispensable para definir el objeto susceptible de protección, necesario para la búsqueda de posibles antecedentes que puedan afectar la solicitud.

Al respecto, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado:

"...las reivindicaciones constituyen, jurídicamente hablando, el elemento de mayor importancia dentro de una solicitud de patente, pues en ellas, el examinador técnico de patentes encontrará los elementos necesarios para determinar lo que se pretende patentar, el alcance de la invención y su definición para efectos de entrar al análisis comparativo respecto del estado de la técnica. Esto es para reivindicar lo que se considera nuevo y con nivel inventivo."

"(...) las reivindicaciones constituyen parte esencial de la respectiva solicitud, debido a

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

que delimitan el campo de la patente y especifican la regla técnica que se desea patentar, razones por las cuales éstas deben ser suficientemente claras y concisas. Su fundamento radica pues en la descripción respectiva, de forma tal que el alcance de la reivindicación corresponda y se justifique con el contenido de aquella".²

En el presente caso, el capítulo reivindicatorio no es claro, ya que se encuentran términos como (1-6C) alquilo, (1, 6C) alcoxi, hidroxi (1-6C) alcoxi, (2-8C) alcoxi, (1-6C) alquilamino, (1-6C) alquilsulfonilo, (3-7C) cicloalquilo, (1-6C) alcoxycarbonil (1-6C) alquilo, entre otros, los cuales no ofrecen claridad, debido a que el orden gramatical de la traducción es incorrecto.

Esta situación le fue comunicada al solicitante en requerimientos anteriores, sin que fueran corregidos en el aparte descriptivo ni en los capítulos reivindicatorios modificados.

3. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de marzo de 2002, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud GB 02073237. La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 460 del expediente en estudio.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento anterior a la fecha de prioridad y relacionado con la materia de solicitud en estudio:

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	W09633977	QUINAZOLINE DERIVATES	31 de octubre de 1996

4. Nivel inventivo

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción

² Proceso 197 IP 2007

469

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida." Por su parte, al referirse a este requisito el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, sostiene:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existirían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinado si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención."

Proceso 192 IP 2005.

De acuerdo con lo señalado, para que lo pretendido en las reivindicaciones tenga nivel inventivo, será necesario que no se derive de manera evidente del estado de la técnica, sin embargo al comparar la anterioridad con la solicitud, se tiene que D1 (folios 353-356 y 387-394) enseña compuestos derivados de quinazolina caracterizados por tener propiedades inhibitorias sobre la tirosina cinasa de receptor clase I, útiles en el tratamiento de desórdenes proliferativos como el cáncer, leucemia, cáncer de colon, recto, estómago, ovario, páncreas, ovarios, entre otros. (folios 392, 14-27).

La diferencia con D1, es que en la solicitud los compuestos derivados de quinazolina se encuentran sustituidos en la posición 6 por grupos heterocicliloxi y el grupo anilino esta sustituido en las posiciones 2,3 por halógenos, mientras que en la anterioridad los compuestos derivados de quinazolina son sustituidos en la posición 6 por un grupo heterocicilalcoxi y el grupo de la anilina se encuentra monosustituido en la posición 3 o disustituido en las posiciones 2,4 o 3,4. (folio 355, líneas 1-10)

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los del estado de la técnica más cercano, porque dichos compuestos no presentan una mayor actividad inhibidora sobre la tirosina cinasa de receptor de EGFR. En consecuencia, los resultados obtenidos (folios 210-211), no muestran una ventaja inesperada o sorprendente sobre los del estado del arte más cercano (D1, ver folio 391).

Así el problema técnico planteado, consistente en la necesidad de compuestos que tengan una potente actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor EGFR y/o, erbB2, útiles en el tratamiento y prevención de tumores benignos o malignos que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

afectan cualquier tejido, tales como: leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y además tumores sólidos como: cánceres óseos, de la vejiga, mama, colorrectal, endometriales gástricos, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis y/o cáncer, se habló solucionado previamente mediante compuestos muy similares derivados de quinazolina, sin tener en la posición 6 un grupo heterocicliloxi y sin estar sustituidos en la posición 2,3 por grupos halógeno. De manera que los compuestos reivindicados son una alternativa a los compuestos conocidos, porque no presentan una mayor actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor de EGFR.

Luego de revisar D1, un experto medio en la materia hubiera sugerido sin mucho esfuerzo, modificar los grupos descritos en la anterioridad (derivados de quinazolina sustituidos en la posición 6 por un grupo heterociclilalcoxi y el grupo de la anilina monosustituido en la posición 3 o disustituido en las posiciones 2,4 o 3,4), mediante la sustitución sobre el anillo de la quinazolina en la posición 6 por grupos heterocicliloxi, y sobre el grupo anilino en las posiciones 2,3 por halógenos, por ser una práctica común en el campo técnico, y así lograr los compuestos de quinazolina reivindicados que no parecen presentar una mayor actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor de EGFR. Entonces, por ser obvios para el experto en la materia, carecen de nivel inventivo.

De otro lado, la composición farmacéutica que contiene el compuesto descrito en la reivindicación 19, carece de nivel inventivo, porque el componente que los caracteriza no es inventivo.

El procedimiento de la reivindicación 18, consistente en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI divulgado previamente en D1, (folio 356 como el compuesto de fórmula 11, con la diferencia que R1 es un heterociclilalcoxi) con un compuesto de fórmula VII (divulgado previamente en D1 como el compuesto de fórmula 111, folio 356), en donde Lg es un grupo desplazable seleccionado de halógeno, alcansulfoniloxi y arilsulfoniloxi, en presencia de un solvente como metanol, etanol, o cloruro de metileno, cloroformo, no cuenta con pasos inesperados para el experto en la materia, motivo por el cual carece de nivel inventivo.

De lo anterior, se tiene que la presente solicitud carece de altura inventiva y de allí que no sea posible concederle el privilegio solicitado, dado que los compuestos, las composiciones y el procedimiento reivindicados son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Con base en la respuesta del solicitante y D1, se presenta el siguiente cuadro comparativo, donde se evidencia que la solicitud no presenta nivel inventivo:

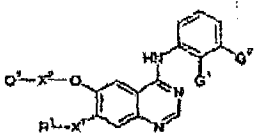
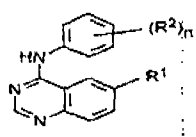
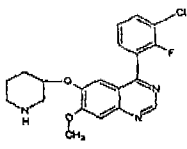
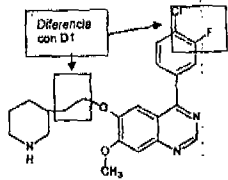
477-422

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

SOLICITUD	D1
 Para la reivindicación 1, donde: R¹-X¹ es hidrógeno, alcoxi (C₁₋₆), y alcoxi (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₆). X² es un enlace directo. Q¹ pirrolidinil y piperidinil opcionalmente sustituido. G1 y G2 son independientemente halógeno.	 Para la reivindicación 1, donde: R¹ es pirrolidin-1-il-alcoxi (C₂₋₄), piperidino-alcoxi (C₂₋₄) alcoxi. n es 1, 2 y 3 donde cada R2 es independientemente halógeno.
Al realizar los reemplazos correspondientes, se encuentra: 	Al realizar los reemplazos correspondientes se encuentra: 
Los compuestos se caracterizan por tener actividad sobre el receptor de la tirosina quinasa EFG (factor de crecimiento epidérmico), útiles en el tratamiento de enfermedades como psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis, restenosis, cáncer, tumores benignos o malignos que afecten tejidos como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y además, tumores sólidos como óseos, vejiga, colorrectal, endometriales, gástricos, pulmonares, ováricos, pancreáticos, uterinos, renales tiroides, entre otros.	Los compuestos se caracterizan por tener actividad sobre el receptor de la tirosina quinasa EFG (factor de crecimiento epidérmico) por lo que son útiles como antiproliferativos y anticancerígenos, por ejemplo en el tratamiento de la psoriasis, y cáncer de pecho, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga, páncreas y ovario. Leucemia, malignencias linfoides, tumores sólidos, así como carcinomas, sarcomas en tejidos como riñón, próstata y páncreas. Hipertrofia prostática benigna. Aterosclerosis, inflamación, angiogenesis, restenosis vascular, desórdenes inmunológicos, pancreatitis, tiroides, entre otros.
Los datos obtenidos son: a. Análisis de fosforilación de proteína tirosina cinasa EFG. IC₅₀ en el rango, por ejemplo, 0,001-10μM. b. Análisis in vitro de proliferación de células KB introducido por EGFR. IC₅₀ en el rango, por ejemplo, 0,001-10μM. c. Análisis de proliferación de células H16N-2. IC₅₀ en el rango, por ejemplo, 0,001-10μM. d. Análisis de xenoinjerto LoVo in vivo.	Los datos obtenidos son: a. Análisis in vitro para determinar la habilidad de un compuesto de prueba para inhibir la enzima de receptor de tirosina cinasa EFG. IC₅₀ en el rango, por ejemplo, 0,001-1μM. b. Análisis in vitro de proliferación de células KB introducido por EGFR. IC₅₀ en el rango, por ejemplo, 0,1-1μM. c. Análisis de proliferación de células H16N-2. No hay datos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 32572

Por la cual se niega una patente de invención

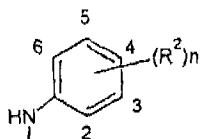
Rad. N° PCT/04 - 95936

Actividad en el rango, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día.	d. Análisis in vivo para determinar la habilidad del compuesto de prueba para inhibir el crecimiento de xenoinjertos de carcinoma epidermoide en vulva humana en la línea de célula A-431. 20-90% inhibición del volumen del tumor a partir de una dosis diaria, por ejemplo, 12,5-200 mg/kg/día.
--	--

Ahora bien, refiriéndose al nivel inventivo, el solicitante sostiene que D1 no divulga que los compuestos de quinazolina se encuentran sustituidos en la posición 7 por un grupo alcoxi (C1-4), lo que si ocurre con los compuestos de la solicitud. Sin embargo, cabe anotar que cuando en los capítulos reivindicatorios estudiados (capítulo reivindicatorio inicial y modificaciones), el solicitante define a -X1R1 como hidrógeno y alcoxi (C1-6) al mismo tiempo (reivindicación 1), muestra claramente que los derivados de quinazolina de la actual solicitud pueden estar o no sustituidos en la posición 7 sin que su actividad farmacológica no se vea afectada.

El solicitante también afirma que: "Adicionalmente no existe ni un solo compuesto divulgado en D1 que presente la 2,3-dihalógeno-anilina como es el requerimiento de las reivindicaciones de la presente solicitud. Aunque en D1, R² puede ser un grupo halo, no existe indicación clara e inconfundible sobre la 2,3-dihalógeno-anilina presente en los compuestos objeto de la presente invención. (...) Los compuestos divulgados en D1 son completamente diferentes a los de la presente invención, ya que corresponden a anilinoquinazolininas que pueden ser sustituidas en posición 6 por un número dado de anillos con enlaces alcoxi tal como morfolino propoxi; no existe en D1 divulgación alguna sobre la sustitución de un grupo heterocicliloxi en la posición 6 del anillo de quinazolina como si lo requieren las presentes reivindicaciones. En D1 las anilinas preferidas están monosustituidas o monosustituidas en otras posiciones y las más preferidas son las 3-cloro-4-fluoroanilina o 3,4 difluoroanilina. (...) A partir de D1 es claro que no existe sugerencia sobre alguna anilina en D1 con un patrón de sustitución 2,3." (folio 426, líneas 20 a 21, folio 427, líneas 1 a 3 y 17 a 22, folio 428, líneas 1 y 2)

Y sobre este punto en particular, considera este Despacho que al tener en cuenta la reivindicación 1 de la anterioridad W096/33977 (D1) en el anillo de la anilina



... y lo divulgado en el aparte descriptivo (folios 456-457) en donde R2 es independientemente halógeno, (fluoro, cloro o broma), n puede ser 1, 2 o 3, en donde se prefiere que n sea 1 o 2, más específicamente (R2), n puede ser 3-cloro, 3 bromo, 2,4 difluoro, 2, 4 dicloro, 3,4 difluoro, 3,4 dicloro, 3-fluoro-4-cloro, 3-cloro-4 fluoro, si bien es cierto estos son los compuestos preferidos de la invención, el mismo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 32572

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

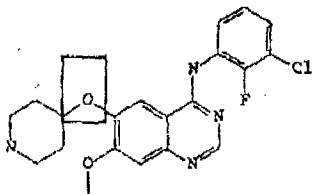
documento sugiere que los grupos halógeno pueden estar localizados en las posiciones 2,3 o 4, por lo que para una persona versada en la materia es evidente y deducible del estado del arte que las dihalógeno anilinas pueden estar también en las posiciones 2,3.

Ahora bien, en cuanto a lo señalado por el solicitante en relación a que D1 por si sólo no alentaría a la persona versada en la materia a sustituir en la posición 6 un grupo heterociclilalquiloxi por un grupo heterocicliloxi, vale aclarar que el mismo solicitante en su capítulo reivindicatorio inicial y el aparte descriptivo (folio 295, reivindicación 1, según la cual, X2 puede ser un enlace directo o CR2R3, en donde R2 y R3 pueden ser hidrógeno y Q1 puede ser heterociclilo, dentro del que pueden estar los grupos pirrolidinil y piperidinil), indica que los sustituyentes en la posición 6 pueden ser tanto heterocicliloxi como heterociclilalcoxi. De esta manera, al estar o no el grupo alquileo entre el grupo heterocíclico y el oxígeno, la actividad farmacológica no se ve afectada.

Lo dicho también se hace evidente al observar los ejemplos 2 y 3 del aparte descriptivo de la actual solicitud (folios 223 y 224), en donde se encuentran compuestos que pueden ser tanto heterocicliloxi como heterociclilalquiloxi.

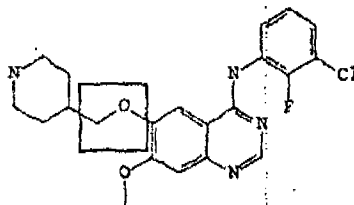
Ejemplo 2:

4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-7-metoxi-6-
[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina



Ejemplo 3:

4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-7-metoxi-6-
[(piperidin-4-il)metoxi]quinazolina



Por los argumentos anteriormente expuestos, es evidente que ni la variación en la posición de los halógenos en las anilinas, ni que R7 sea hidrógeno o alcoxi y R6 sea heterocicliloxi o heterociclilalcoxi, genera un efecto inesperado o sorprendente, por las siguientes razones:

1. Al revisar el cuadro comparativo, se encuentra que en el análisis de los compuestos de la invención (reivindicación 1), se obtuvieron los siguientes datos:

Ensayo a):

En la solicitud, IC50 se encuentra en el rango, por ejemplo, 0,001-10µM.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 3 2 5 7 2

Por la cual se niega una patente de invención

Rad. N° PCT/04 - 95936

En la anterioridad, IC50 se encuentra en el rango, por ejemplo, 0,001-10 μ M.

Ensayo b):

La solicitud, IC50 se encuentra en el rango, por ejemplo, 0,001-10 μ M.

En la anterioridad, IC50 se encuentra en el rango, por ejemplo, 0,1-1 μ M.

Con base en estos datos es posible concluir en cuanto al ensayo a), que los compuestos de la anterioridad son 10 veces más potentes que los de la solicitud, y para el ensayo b), que los compuestos de la anterioridad son más específicos por encontrarse en un rango más limitado.

2. De otra parte, los datos citados por el solicitante (anexo A, folios 451-455) no enseñan características diferentes a lo divulgado en el aparte descriptivo, porque se encuentran dentro de los mismos rangos establecidos, y con ello no se excluye que dentro de los compuestos reclamados en la reivindicación 1, sigan presentándose compuestos en concentraciones superiores a 1 μ M y además con un rango menos específico que el descrito en D1.

RESUELVE

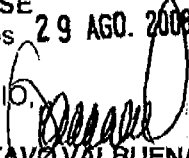
ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "DERIVADOS DE 4-ANILINO QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado de la sociedad Astrazeneca AB, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **29 AGO. 2008**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Carrera 7 N° 71 - 21, Torre B, Piso 4
Bogotá D.C.

202068

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DETALLE DE NOTIFICACION DE PROVIDENCIA

475 000

COMO CONTINUAR
LA CONSULTA

RESOLUCION 32572 de fecha 29/08/2008

Establece Notificar a: CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Con notificación directamente a: CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Vinculación del Notificado al Asunto : OPOSITOR
Presentó Recurso : SI en Fecha 29/09/2008
Notificación : POR LISTADO ≈ Listado No. : 150, Consecutivo No. 15643 del Año 2008 • NOTIFICAR
Fechas del Edicto (dd/mm/aaaa) : FIJADO el: 09/09/2008 y DESFIJADO el 22/09/2008
Fecha de Notificación : 22/09/2008 (dd/mm/aaaa)
Forma de Comunicar la Notificación : LOCAL
Fecha V/miento Notificación Personal: 08/09/2008 (dd/mm/aaaa)
Fecha de Ejecutoria Individual :
Despacho Comisorio:
Renuncia a Término:
Estado General de la providencia • RESOLUCION 32572 de fecha 29/08/2008
Providencia Recurrida SI
Fecha de Notificación 22/09/2008 (dd/mm/aaaa) con base a datos del sistema
Fecha de Ejecutoria

Correspondencia Remitida a la(s) siguiente(s) direccion(es)

CRA. 7 NO. 71-21, TORRE B, PISO 4 de la ciudad de BOGOTA D.C. , Procesada en fecha 29/08/2008

Estado de Correspondencia: ENVIADO , de fecha 2008-09-01 08:00:00

Salir

483

8
477

ANEXO B

484
478

Appendix 1

Comparator Compound (3-Chloro-4-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (uM)	Compound (3-Chloro-2-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (uM)	Ratio 4F/2F
	0.080		0.068	1.224
	0.136		0.087	1.553
	0.067		0.062	1.077
	0.148		0.062	2.393
	0.140		0.054	2.594
	0.082		0.055	1.461
	0.043		0.020	2.154

485
 10
 479

Appendix 2

Comparator Compound (3-Chloro-4-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Compound according to invention (3-Chloro-2-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Ratio 4F/2F
	0.028		0.019	1.5
	0.13		0.019	6.8
	0.082		0.028	2.9
	0.065		0.036	1.9
	0.14		0.014	10.0

486
H 480

Appendix 2

Comparator Compound (3-Chloro-4-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Compound according to Invention (3-Chloro-2-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Ratio 4F/2F
	0.12		0.003	40.0
	0.016		0.0052	3.1
	0.082		0.014	5.6

467

12
11/21/11

Appendix 2

Comparator Compound (3-Chloro-4-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Compound according to Invention (3-Chloro-2-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Ratio 4F/2F
	0.13		0.021	6.2
	0.054		0.022	2.5
	0.041		0.042	1.0
	0.048		0.03	1.6
	0.12		0.011	10.9

488 13 472

Appendix 2

Comparator Compound (3-Chloro-4-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Compound according to invention (3-Chloro-2-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Ratio 4F/3F
	0.13		0.018	7.2
	0.29		0.067	4.3
	Not tested		0.0053 No data	
	0.14		0.032	4.4
	0.035		0.012	2.9
	0.062		0.0078	10.4

489

489
16

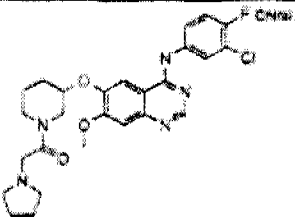
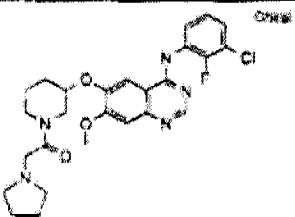
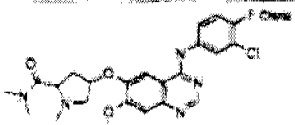
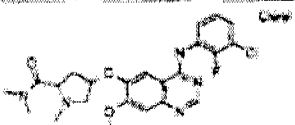
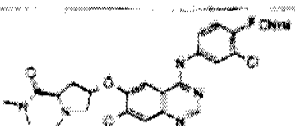
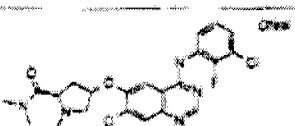
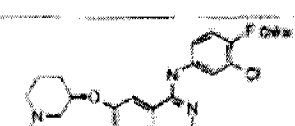
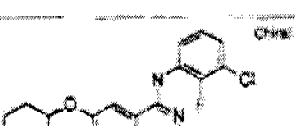
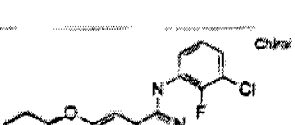
Appendix 2

Comparator Compound (3-Chloro-4-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (μ M)	Compound according to invention (3-Chloro-2-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (μ M)	Ratio 4F/2F
	0.17		0.03	5.7
	0.15		0.019	7.9
	0.11		0.0092	12.0
	0.14		0.066	2.1
	0.044		0.019	2.3
	0.032		0.015	1.6

490

15 484

Appendix 2

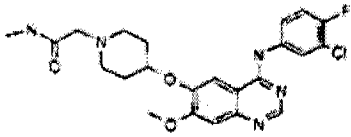
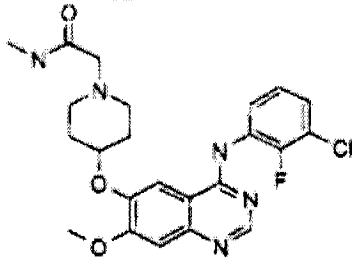
Comparator Compound (3-Chloro-4-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Compound according to Invention (3-Chloro-2-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Ratio 4F/2F
	0.035		0.01	3.5
	0.13		0.079	1.6
	0.09		0.029	3.1
	0.039		0.023	1.7
	0.037		0.024	1.5

Appendix 2

Comparator Compound (3-Chloro-4-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (μ M)	Compound according to invention (3-Chloro-2-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (μ M)	Ratio 4F/2F
	0.045		0.015	3.0
	0.15		0.026	5.6
	0.12		0.026	4.6
	0.11		0.0032	34.4
	0.12		0.0092	13.0
	0.026		0.0084	3.1

496
17
492

Appendix 2

Comparator Compound (3-Chloro-4-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Compound according to invention (3-Chloro-2-Fluoroaniline)	Geometric Mean IC50 (µM)	Ratio 4F/2F
	0.05		0.011	4.5