CA’ 7m

A SUPERINTENDENC

www.cayelier.com

IA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CAR’ No.

-1) 347 3611

cavelier@cavelier.com

I

SeæoraJefe de a

BOG Fecha: 2009-02-24

9-0000 ?1) 211 8650

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ATrs- 11
c.444 JJ

2:
Evs: 379

32 DeP.2020NUECREA0

7-1)7004814

Superintendencia de Industria y Comercio -

- TAREQUFolios:E

NI 05) 3819660

E. S. D.
Trªmite: 011
Evento: 379
Actuaciôn: 444

Referencia : Expediente No. 05011187
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE
NUEVOS ANTICOLINERGICOS E INHIBIDORES DE EGFR-QUINASA"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
Clase : A61 K 031/046, A61 K 031/047, A61 K 031/505, A61 039/395, A61 K
045/006, A61 P 011/000
Fecha de solicitud: Febrero 8 de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 13287 notificado por fijación en Iista del 17 de Octubre de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 13287 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Con memorial radicado el 15 de Enero de 2009 solicitØ plazo de treinta dIas para atender el Oficio No. 13287. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD Y UNIDAD DE INVENCIÔN.

3.1 Para subsanar las objeciones que sobre claridad y unidad de invención hizo su Despacho, presento nuevo pliego reivindicatorio con veintisØis (26) reivindicaciones en el cual se han hecho cambios que permiten apreciar claramente el objeto reivindicado en la presente solicitud de patente, pues los compuestos reivindicados poseen estructuras similares y se encuentran plenamente sustentadas en la descripción. Los cambios que se realizaron fueron los siguientes:

1
NIT 860.041.367-3

CAVELIER
ABOGADOS ’I
3.1.1 Con respecto a la objeciôn realizada a las relaciones ponderales en peso de 1 y 2, ml representada quiere poner de presente que para cualquier persona versada en el tema es claro
que nunca existe una ünica relación especifica entre los componentes I y 2, en donde el efecto sinØrgico del componente I y 2 se pueda observar. Por lo tanto, los componentes I y 2 se deben presentar en una relaciOn en peso amplia con el fin de conocer el rango de uso, de mostrar el efecto sinØrgico y que dicha relación se pueda ajustar o se deba adaptar de acuerdo a los requerimientos de cada paciente y de acuerdo a Ia naturaleza de la enfermedad a tratar. En otras palabras, si se restringe la nueva reivindicaciôn I a una Unica relación en peso de los componentes como lo sugiere el examinador, entonces serla muy fÆcil para una tercera persona evadir Ia patente por una simple variación en la relación de peso de los componentes I y 2 mostrando de igual forma un efecto sinergico. Asimismo, este amplio rango ponderal no impedirla el desarrollo de la patente, pues dentro de las competencias de un tØcnico en el presente campo estÆ la identificaciôn de relaciones adecuadas de dos componentes en una mezcla, es decir, si el rango de relación ponderal en peso de los dos agentes activos es normalmente amplio.

Por lo anterior, Ia expresion "en donde las relaciones ponderales en peso de I a 2 se encuentran en un intervalo de 1:200 a 30:1" de Ia nueva reivindicación I cumple con los requisitos de claridad expuestos en la Decision 486.

3.1.2 En la reivindicaciOn 18 se cambia la expresiOn "y/o" por "y", para superar la objeciôn
realizada.

3.1.3 Se borra la reivindicaciOn 31 del nuevo pliego reivindicatorio.

3.2. Con las anteriores modificaciones y limitaciones, es claro que el nuevo y Unico concepto inventivo de la presente solicitud es una mezcla de dos componentes; una mezcla del componente No. I que es la parte anticolinØrgica de formula I y el componente No. 2 que es un inhibidor EGFR-quinasa seleccionado de la lista que se presenta en la reivindicación 1.

De esta manera es claro que con las anteriores modificaciones del capItulo reivindicatorio quedan subsanadas las objeciones que por claridad y unidad de invenciOn hizo su Despacho, ya que ahora, dicho pliego reivindica un ünico concepto inventivo.

CAVELIER

ABOGADOS

4. Evaluación de la novedad:

Su Despacho establece que la presente solicitud se encuentra afectada en su novedad al encontrar el documento Dl (W00232899).

5. Argumentos en favor de la novedad de la presente invenciôn:

Con el fin de sustentar la novedad de la presente invención frente al documento Dl citado por su Despacho, queremos poner de presente que aunque Dl presenta el anticolinergico de formula I en el ejemplo I, no menciona que dicho anticolinØrgico puede estar combinado con un inhibidor EGFR-quinasa. En la pÆgina 25 del documento Dl se dice que los anticolinØrgicos de formula I en Dl pueden combinarse con agentes farmacologicamente activos como los betamimØticos, antialØrgico, antagonistas del PAF, antagonistas leucotrienos, corticosteroides y combinaciones de los mismos. Sin embargo los inhibidores EGFR no son mencionados en Dl.

Con lo anterior, es claro que Ia composición que comprende Ia combinación del anticolinergico I y el inhibidor EGFR quinasa 2 es novedoso y posee nivel inventivo con respecto a las enseæanzas deldocumento Dl, pues los inhibidores EGFR quinasa no habian sido mencionados o sugeridos en dicha anterioridad.

6. Conclusion:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el capItulo reivindicatorlo, se puede concluir que la presente invención si cumple con el requisito de claridad establecido en los artIculos 28 y30 de la Decision 486.

As! mismo, la invención cumple con el requisito de novedad establecido en el artIculo 16 de la Decision 486.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continUe con su tramitaciOn.

2QS…
CAVELIER

ABOGADOS

Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificaciôn adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artIculo 45 inciso 2. De la Decision 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementaciôn o aclaración.

7. Anexos:

Nuevo capitulo reivindicatorio conformado por veintisØis (26) reivindicaciones.
Formulario para modificaciones.
Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Seæora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-1 3736-841-051-0
LMALMA\ID-144437\WPC1 3736
°/No. M-2009-144437\LMA

V.

CAVELIER ABOGADOS COLO-1 3736-841-051-0 ID-l44QP

Espacio reservado para el adhesivo de radicaciOn

SUPERINTENDENCIA

Industria Comercio

L
FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

0 SOLICITUD DE:

LI Correcciôn de Error Material IK Modificación a una solicitud
Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
GMBH CO. KG

2 Sociedad constituida existente bajo las leyes de
Alemania. IDENTIFICACION SOLICITANTE

Dirección: Binger Strasse 173, C.C.LI NIT LI
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania C.E. 0 Otro 0

Domicilio: Ingelheim am Rhein, Nümero:
Alemania
TelØfono: 546 09 70 Fax: 2494070
E-mail: clientesäcaveIier.com
IDENTIFICACION
Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4 No. 72-35 C.C. IJ NIT 0
REPRESENTANTE TelØfono: 3473611 Fax: 2179211 0 JLro 0
0 APODERADO E-mail: caveIier(caveIier.com
NUmero: 438.019 TP 31.929

0 NUmero de expediente: 05.011.187
Descripción de la corrección o modificación solicitada:
Presento nuevo capitulo reivindicatorlo compuesto por 26 reivindicaciones con elfin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente pido respetuosamente que
el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Comprobante de pago No. 0944,748 Fecha: 24 de febrero de 2009

Anexos

\., IJ Comprobante de pago de la tasa por $111.000, por concepto de modificaciones.
0 Poderes, Si fuere el caso
0 Documento que acredita la existencia representación legal de las partes, cuando seen personas juridicas.

NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:
C.C. 438.019 de Usaquen T.P.A. 31.929

ALMA

F,?

jQ00%lZ’l643 I
v’Jo41, o c4432

CA 10 I /2
43O411O

NW U?4

hinub WOo 1Q4
PDOI390 Cvehnsb
C1f023
wQO3Q2.S1?K

j \)QU’\
L 0Tc41 \ /

’JJO 1O4’-

-

16

5

L.

OR

Reivindicaciones

(i J Composiciones farmacØuticas caractenzadas porque contienen uno o varios
nticoIinØrgicos de la formula 1

en donde
X- significa un anion cargado negativamente una vez, preferiblemente un anion elegido
10 del grupo consistente en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato,
nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato y p.. toluenosulfonato,

combinado con uno o mÆs inhibidotes de EGFR-quinasa() seleccionados de:
15

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonilj- (4’)
piperazin-1 -ill-etoxi)-6-[(vinhlcarbonil)amino]-quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-iI)-etoxi]-6- L-
[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
20 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-iI)-butiloxi]-6-
[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-iI)-butiloxi]-6- (4)
[(vinilcarbonhl)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluojo-fenil)amino]-7-[4-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-iI)-butiloxij-6-
25 [(vinilcarbonil)amino]-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluorofenhl)amino]-6-{[4-(morfolin-4-ii)-1 -oxo-2-buten-1 -iI]-amino)}-7- (6) ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4-[(3-cIoro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dietiIaj1o)-1 -oxo-2-buten-1 -il]-amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,
30 4-[(3-ciôrô-4-fluorofenil)amino]-6-1[4(N,N-dimetilamino)-1 -oxo-2-buten-1 -il]amino}-7-
ciclopropilmetoxi-quinazolina,
4-[(3-.cioro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-{N-[2-(etoxicarbonil)-etil]-N-[(etoxicarbonil)metil] (c) amino}-1 -oxo-2-buten-1 -il)amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

10

15

20

25

3,

35

2

4-[(R)-(1 -fenil-etil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-iI)-1 -oxo-2-buten-1 -il]-amino)(t) CIO) cicloproiImetoxi-quinazolina,

4-[(R)-(i -fenH-etil)amino]-6-{[4-(morfolin-4-iI)-1 -oxo-2-buten-1 -il]-arnino)(7 CI’t) ciclopentiloxi-quinazolina,
4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-rnorfoIin-4-iI)-1 -oxo-2-buten-1 - iI]amino7-cicIopropiImetoxi-quinazoIina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-[bis-(2-metoxietil)-amiflO]-1 -oxo-2-buten-1 - il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-6-metil-2-oxo-mOrfOlifl-4-il)-1 -oxo-2-buten-1 - il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxij-quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-((R)-2-metOXimetil-6-OXO-mOffOlifl-4-il)-1 -oxo-2- (4)
buten-1 -il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina,

4-[(3cloro-4-fluoro-fenH)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-OXO-mOrfOlifl-4-il)-etOXi1-7-metOXi- (i 6)
quinazolina,

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-({4-[N-(2-metOXi-etil)-N-metil-amiflO]-1 -oxo-2-buten-1 - (4)
il}amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazo!ifla,

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamiflO)-1 -oxo-2-buten-1 -il]amino}-7- (1
dclopentiloxi-quinazolina,

y (1)
opcionalmente en forma de sus sales por adición de âcidos flsiológicamente compatibles, en forma de sus enantiOmeros, mezclas de los enantiómeros o en forma de
los racematos, eventualmente en forma de los solvatos o hidratos, asi como, eventualmente, junto con un coadyuvante farmacØuticamente compatible,

en donde las relaciones ponderales en peso de 1 a 2 se encuentran en un intervalo de

1:200 a 30:1.

Composición farmacØutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque en los compuestos de Ia formula 1 X significa un anion cargado negativamente una vez, seleccionado del grupo de cloruro, bromuro, p-toluenosulfonato y metanosulfonato.

3. ComposiciOn farmacØutica segün una de las reivindicaciones I a 2, caracterizada porque en los compuestos de la formula I X representa bromuro.

4. Composición farmacØutica segün una de las reivindicaciones I a 3, caracterizada porque 2 se selecciona del grupo consistente en

[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina,

3 90

- (a) [(vinilcarbonhl)amino]qujnoljna
4[(3-cIoro-4fluorofenH)amino]7(24[(S)(2oxotetrahjdrofurafl5iI)carb.lJ (3) zfq piperazin-1 -ii)-etoxi)-6-[(vinilcarbonhl)amjno]qujflazOljfla

5

B)

10

15

20

25

30

35

RVInhicarDonhI)aminoquinazoijna,

-1 -oxo-2-buten-1 -il)aminoJ-7-ciclopropilmetoj..quinoijna (,)amino}
4-[(R)-(1 -fenil-etil)amjnol-6 (4-(morfoljn-4-jI)-1-oxo-2buten I-il]-amino}-7-
ciclopropilmetoxi-quinazolina,

q uinazolina,

-oxo-2-buten-1- (R) il)amino]-7-ciclopropilmeto..qujnazoijna

en forma de sus sales por adicion de Æcidosfisiologicamente compatibles. (4)eventualmente

5 Composicion farmaceutica segün una de las reivindicaciones I a 4, caracterizada
porque estÆpresente en una forma de administración adecuada para la inhalaciôn.

6 Composicion farmaceutica segUn la reivindicación 5, caractenzada porque se trata de
una formulaciôn seleccionada del grupo: polvos para inhalaciôn, aerosotes de
dosificaciôn con contenido en gases propulsores y soluciones o suspensiones para inhalaciôn exentas de gases propulsores.

CompoSiCiófl farmacŒuticasegón la reivindicaciófl 6, caracterizado porque es un polvo para inhalaCiófl que contier%e j. y 2 en mezcla con adecuados coadyuvantes fisiológicameflte inocuos, seleccionados del grupo consistente en monosacÆridoS, disacÆridOS, oligosacÆridOs y polisacÆridoS polialcoholeS sales o mezclas de estos
excipientes entre Si-

icl)polvo para inhalaCiófl segón la reivindicaCiôfl 7, caracterizado porque el coadyuvaflte presenta un tamaæOmÆximOmedlo de particulaS de hasta 250 pm, preferiblemente entre
Oy15Om.

9. composici6n farmaCØutica segLfl la reivindicactôul 6, caracterizado porque es un polvo

ntiefle los principiOS activos 1 y 2.
para inhalaCiófl que comO compoflentes solo co

4 VO

E(jCâpsuIas, caracterizadas por un contenido en polvos para inhalación segUn la reivindicaciôn 7, 8 9.

iii. Composiciôn farmaceutica segün la reivindicaciOn 6, caracterizado porque se trata de
5 un aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores que contiene 1 y Z en
forma disuelta o dispersada.

QAerosol para inhalación con contenido en gases propulsores segun la reivindicaciôn
11, caracterizado porque como gas propulsor contiene hidrocarburos, tales como n-
10 propano, n-butano o isobutano, o hidrocarburos halogenados, tales como derivados
clorados y/o fluorados del metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano.

IjAerosoI para inhalaciôn con contenido en gases propulsores segUn la reivindicaciôn
12, caracterizado porque el gas propulsor representa TGII, TGI2, TGI34a, TG227 o
15 mezclasde los mismos, preferiblemente TGI34a, T0227 o una mezcla de los mismos.

(D4- Aerosol para inhalación con contenido en gases propulsores segün la reivindicación
11, 12 13, caracterizado porque contiene opcionalmente uno u otros mÆs componentes seleccionados del grupo consistente en co-disolventes, estabilizadores, agentes
20 tensioactivos (surfactantes), antioxidantes, agentes lubricantes y agentes para el ajuste
del valor del pH.

erosoI para inhatación con contenido en gases propulsores segUn una de [as rindicaciones 11 a 14, caracterizado porque puede contener hasta 5% en peso de
25 principio activo I y 2.

f?:p.omposicft farmacØutica segün la reivindicación 6, caracterizada porque se trata de una soluciOn o suspensiOn para inhalaciOn exenta de gases propulsores que como disolvente contiene agua, etanol o una mezcla a base de agua y etanol.

30

7 Solución o suspension para inhalaciôn segUn la reivindicación 16, caracterizada porque el pH se ajusta mediante un Æcido seleccionado del grupo consistente en Æcido clorhIdrico, Æcido bromhIdrico,âcido nItrico, ÆcidosulfUrico, Æcido ascOrbico,âcido cItrico,
â cido mÆlico, Æcido tartÆrico, Æcido maleico, Æcido succinico, Æcido fumÆrico, Æcido
35 acØtico, ÆcidofOrmico y Æcidopropiônico o mezclas de los mismos.

iSoluciOn 8. o suspension para inhalaciOn segün una de las reivindicaciones 16 a 17, caracterizada porque contiene opcionalmente otros co-disolventes y/o coadyuvantes.

N

5

polución o suspension para inhalaciôn segün la reivindicaciôn 18, caracterizada
porque como co-disolventes contiene componentes que contiene grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropIlico, glicoles - en particular propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicolØteres, glicerol, alcoholes
5 de polioxietileno y Østeres de Æcidosgrasos y polioxietileno.

2Soluci6n o suspension para inhalación segUn una de las reivindicaciones 18 0 19, caracterizada porque como coadyuvantes contiene sustancias tensioactivas, estabilizadores, formadores de complejos, antioxidantes y/o sustancias conservantes,
10 sustancias saboreantes, sales farmacologicamente inocuas y/o vitaminas.

15

C2)1- Soluciôn o suspension para inhalación segUn la reivindicaciOn 20, caracterizada
porque como fomiadores de complejos contiene Æcido edIticoo una sal del Æcido edItico, preferiblemente edetato de sodio.

D,?2 SoluciOn o suspension para inhalaciOn segUn la reivindicación 20 21, caracterizada porque como antioxidantes contiene compuestos seleccionados del grupo consistente en
â cido ascórbico, vitamina A, vitamina E y tocoferoles.

20 2.3? Solución o suspension para inhalaciôn segUn la reivindicaciôn 20, 21 o 22,
caracterizada porque como agentes conservantes contiene compuestos seleccionados de cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, Æcido benzoicoy benzoatos.

25)Soluci6n o suspensiOn para inhalaciOn segün una de las reivindicaciones 18 a 23,
25 caracterizada porque junto a los principios activos 1 y 2 y el solvente, ya solo contiene
cloruro de benzalconio y edetato de sodio.

25.Soluci6n o suspension para inhalaciOn segUn una de las reivindicaciones 18 a 23, caracterizada porque junto a los principios activos.j y 2 y el solvente, ya solo contiene
30 cloruro de benzalconio.

35

;Solución o suspensiOn para inhalación segUn una de las reivindicaciones 16 a 25, caracterizada porque se trata de un concentrado o de una soluciOn o suspension para inhalaciOn lista para ser usada, estØril.

LMA\LMA\ID-144438\WPC1 3736

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA 09 - 14,148
FECHA : FEBRERO 24 DE 2009

NIT: 800176009-2

SUPERINTEND ENCIA DE INDUS-MIA V COMERCIO

iuIIIIIHIHIuIIuhuIuIIIH

No. 05-011187- -00009-0000
Facha: 2009-02-24 18:42:32 Dep. 2020 NUECREACIONL
Ira. 11 PATENTEIVII Eve: 379 FASENACIONAIJI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

***!* CUNSISNAC ION WI;

DEPOSITANIE TIPO PASO RANCO- CLIENTA No. PASO FECHA P60 Vr. PASO

CAiELIER ABUSADOS CUNSISNACION BANCO POPULAR 050-00024-9 19779034 23/02/2009 9,870,000.00

$;*;* CO NCE PTO *1W

COT. RENTISTICU CONCEPTO TOTAL CONCEPTO ------------------------------ _

1 50005-01-03 CANDID BE NODALIDAD Y NOOIFICA 12 NARCAS Y LENAS CONERCIALES 111,000.00
TOTAL 1 111,000.00

SON: CIENTO ONCE 1111 PESOS

RESPONSABLE:

RECISO BE CAJA APLIA0O AL EIPEDIENTE No.

ü Io 1g4ioI-0

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)1

(51) International Patent ClassIfication 6: [I (11) International Publication Number: WO 96133980
C07D 239194, A61K 31/505 I Al I

I I (43) International Publication Date: 31 October 1996 (31.10.96)

(21) International Application Number: PCTIGB96/00961

(22) International Filing Date: 23 April 1996 (23.04,96)

(30) Priority Data:
9508538.7 27 April 1995 (27.04.95) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): ZENECA LIMITED (GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London WIY 6LN
(GB).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): GIBSON, Keith, Hopkin-son 1GB/GB]; Zeneca Pharmaceuticals, Mereside, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire SKIO 4T6 (GB).

(74) Agent: TAIT, Brian, Steele; ZENECA Pharmaceuticals, Intel-lectual Property Dept., Memside, Alderley Park, Maccles-
field, Cheshire SKI 4TG (GB).

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES

(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BC, BR, BY. CA, CH, CN, Cl. DE, DL EE, ES, Fl, GB, GE, HI), IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MG. MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO. RU, SD,
SE, SO, SI, 5K, TI, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, 1.5, MW, SD, SZ, UG). Eurasian patent
(AM, AZ. BY, KG, KZ, MD, RU, Ti, TM), European patent
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, Fl, FR, GB, OR, IE, IT. LU,
MC, NL PT, SE), OAPI patent (BF, Bi, CF. CC, Cl, CM,
GA, ON, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

With international search report.

(57) Abstract

The invention concerns quinazolinc derivatives of

HN(

(R2 the formula (I) wherein n is I. 2 or 3 and each R2 Is
independently halogeno, trifluoromethyl or (1 -4C)alkyl; R3 is
(1-4C)alkoxy; and R’ is 4i-((1-4C)alkyl)amino-(2-4C)alkoxy,

pyrrolidin- I -yI-(2.4C)alkoxy, piperidino-(2-4C)alkoxy, R morpholino-(2-4C)alkoxy. piperazin-I -yI-(2-4C)alkoxy, N 1 (1)

4-(I.4C)alkylpiperazin- I -yl-(2.4C)alkoxy, imidazol. I -yI-(2-
4C)alkoxy. di.((I -4C)alkoxy-(2-4C)alkoxyIJamino-(2.4C)alkoy.
thiamoholino-(2-4C)aIkoy, I -oxothioho1in(2-4CIkoxy
or 1.1 -dioxothiamorpholino-(2-4C)alkoxy. and wherein any of the
above -mentioned R1 substituents comprising a CH2 (methylene)
group which is not attached to a N or 0 atom optionally bears on said CR2 group a hydroxy substituent; or pharmaceutically-acceptable salts thereof processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, and the use of the receptor tyrosine kinase inhibitory properties of the compounds in the treatment of proliferative disease such as cancer.

’ WO 96/33980 - PCTIGB96I0096I

1. A quinazoline derivative ofthe formula I

wherein n is 1.2 or 3 and each R2 is independently halogeno. trifluoromethyl or (1 -4C)alkyl;
R3 is (I -4C)alkoxy: and
R’ is di-((l 4C)alkyllamino-(2-4C)alkoxy. pyrrolidin-I -yl-(24C)alkoxy. piperidino-(2-4C)alkoxy. morpholino-(2-4C)alkoxy, piperazin- 1 -yl-(2-4C)alkoxy.
4-(I -4C)alkylpiperazin-I -yl-(2-4C)alkoxy, imidazol-I -y1(2-4C)alkoxy. di-[(l-4C)alkoxy-(2-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkoxy, thiamorpholino-(2-4C)alkoxy,
I -oxothiamorpholino-(24C)alkoxy or 1,1 -dioxothiamorpholino-(2-4C)alkoxy,
and wherein any ofthe above-mentioned R’ substituents comprising a CH2 (methylene) group which is not attached to a N or 0 atom optionally bears on said CH2 group a hydroxy substituent:

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
2. A quinazoline derivative of the formula 1 as claimed in claim I
wherein n is 1. 2 or 3 and each R2 is independently halogeno. trifluoromethyl or
(I 4C)alkyl:
R3 is (1 4C)alkoxy; and
R’ is di-[(l 4C)alkyl)amino-(24C)alkoxy. pyrrolidin-I -yl-(24C)alkoxy. piperidino-(2-4C)alkox. morpholino-(2-4C)alkoxy. piperazin-1 -yl-(24C)alkoxy.
44 I -4C)alkylpiperazin- I -yl-(2-4C)alkoxy. imidazol-I -yl-(2-4C)alkoxy or
di-[(l 4C)alkoxy-(2.4C)alkvl)amino-(24C)alkoxy.
and wherein anv of the above-mentioned R’ substituents comprising a Cl 1, tmethylene group which is not attached to a N or 0 atom optionally bears on said CU2 group a hydroxy substituen;:

WO 96/33980 PCT/GB96/00961 2

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.
3. A quinazoline derivative ofthe formula I as claimed in claim 1 wherein (R2) is
3’-fluoro-4’-chloro or 3’-chloro-4’-fluoro;
R3 is methoxy: and
I is 2-dimethylaminoethoxy, 2-diethylaminoethoxy, 3-dimethylaminopropoxy,
3-diethylaminopropoxy, 2-(pyrrolidin-I -yl)ethoxy. 3-(pyrrolidin-I -yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy. 3-piperidinopropoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(4-methylpiperazin-I -yl)ethoxy. 2-(imidazol- 1 -yl)ethoxy. 34imidazol- 1-yl)propoxy. 2-[di-(2-methoxyethyl)amino]ethoxY or 3-morpholino-2-hydroxYprOPDXY:
or a pharmaceutically-acceptable mono- or di-acid-addition salt thereof.
4. A quinazoline derivative ofthe formula 1 as claimed in claim I
wherein (R2) is 3’-chloro. 3’-bromo. 3 -methyl. 2’.4’-difluoro. 2’.4’-dichloro. 3’.4’-difluoro. 3’.4’-dichloro. 3’-fluoro-4’-chloro or 3’-chloro-4-fluoro:
R3 is methoxy: and
R’ is 2-dimethylaminoethoxy, 2-diethylaminoethoxy, 3-dimethylaminopropoxy. 3-diethylaminopropoxy. 2-(pyrrolidin- 1 -yl)ethoxy. 3-(pyrrolidin- 1 -yl)propoxy. 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(4-methylpiperazin-I -yl)ethoxy, 2-(imidazol- I -yl)ethoxy. 2-[di-(2-methoxyethyl)aminolethoxy or 3-morpholino-2-hydroxypropoxy:
or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
5. A quinazoline derivative of the formula I as claimed in claim I
wherein (R2),, is 3’-chloro. 3’-bromo. 3’-methyl. 2’.4’-dilluoro. 2’.4’-dichloro. 3’.4’-ditluoro. 3’.4’-dichloro. 3’-fluoro-4-chloro or 3’-chloro-4-tluoro:
R is methoxv: and

R’ is 3-dimethylaminopropoxy. 3-diethylaminopropoxy. 3- pyrrolidin- 1 -yl propoxy.
3 -morpholinopropoxy or 3.morpholino-2-hydroxypropoxy:
or a pharmaceutical]y-acceptable acid-addition salt thereof.
6. A quinazoline derivative otthe formula I as claimed in claim I
wherein (R) s 3.4-difluoro. Y.4-dichloro. Y-tlu0ro-4-chloro or 3’-chloro4-fluoro:
it is methox’.: and
lz 3-morpholimpropox

 - WO 96/33980 -46- PCT/GB96100961

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
7. The quinazoline derivative ofthe formula I as claimed in claim I being:-
4-(3’-chloro4’-fluoroanhlino)-7-methOXY-6-(2-PYrrOlidifl- I -ylethoxy)quinazoline;
or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
S. The quinazoline derivative ofthe formula I as claimed in claim I being:-

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
9. The quinazoline derivative ofthe formula I as claimed in claim I being:-

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
10. The quinazoline derivative ofthe formula I as claimed in claim I being:-
4-(3’-chloro-4’-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(3-PYtTOlidifl- I -ylpropoxy)quinazoline: or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
11. The quinazoline derivative ofthe formula I as claimed in claim I being:-

or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
12. The quinazoline derivative ofthe formula I as claimed in claim I being:-
4-(3’4’-difluoroanilino)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazoline:
or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
13. The quinazoline derivative ofthe lbrmula I as claimed in claim I being:-
4- 3’-chloro-4-fluoroanilino -7-methoxy-6- 3-piperidinopropoxy)qulnazolinc:
or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
14 The quinazoline derivative of the törmula I as claimed in claim I being:-
4-(3-morpholinopropoxy qurnazoline
or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.
15. The hydrochloride salt ofthe quinazoline derivative of the forthula I as claimed in

claim 14.

16. A process for the preparation of quinazoline tkriauve of the lormula 1. or a
pharmaceutically-acceptable salt thereot as claimed in anN one otclanis I to IS hich comprises-.-
the reaction ot a quinazoline ol the lormula 11

fm Y71f?? -1 PCT WORLD OROAN1ZA1ON

International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

fP)

I (51) International Patent Classification 7: I 1(11) International Publication Number; WO 00/55141 I

I C07D 239/94, 215154, 401/12,413/12, I Al I I 405/12. A61K 31/517. A61P 35/00 (43) International Publication Date: 21 September 2000 (21.09.00)
(21) International Application Number: PCr/EP00/02228

(22) International Filing Date: 14 March 2000 (14.03.00)

(30) Priority Data:
19911 509.5 15 March 1999 (15.03.99) DE

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-.55216 ingelheim/Rhein (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors(Applicants (for US only): HIMMELSBACH, Frank [DR/DE]; Ahomweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). LANGKOPF, Elke [DR/DE]; Tm Schloss 3, 1)-88447 Warthausen (DE). BLECH, Stefan [DE/DE]; Mfihierweg
9, D-88447 Warthausen (DE). JUNG, Birgit [DE/DE]; Milhlstrasse 23, D-55270 Schwabenheim (DE). METZ, Thomas [DE/AT]; Traungasse 6/5, A-1030 Vienna (AT). SOLCA, Flavio [CR/AT]; Fimbingergasse 1/9, A-1230 Vienna (AT).

(74) Agent: LAUDIEN, Dieter, Boehringer ingeiheim GmbH, B Patente, D-55216 Ingetheim/Rhein (DE).

(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE,
ES, Fl, GB, GD, GE, OH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, K?, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SO, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TI’, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (OH, GM, KE,
LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, F!, FR, GB, OR, TB, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CO. Cl, CM,
GA, ON, OW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Published
With international search report.
Before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of the receipt of
amendments.

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS, AND
PROCESSES FOR PREPARING THEM

R. Rb

N RC

XLTL.I#/A - B (I)

- D

R4

(57) Abstract

The present invention relates to bicyclic heterocyclic compounds of general formula (I), wherein Ra to Rd, A to D and X are defined
as in claims I to 8, the tautomers, stereoisomers and salts thereof, particularly the physiologically acceptable salts thereof with inorganic or organic acids or bases which have valuable pharmacological properties, particularly an inhibitory effect on signal transduction mediated by tyrosine kinases, their use in treating diseases, particularly tumour diseases, diseases of the lung and airways and the preparation thereof.

WO 00/55141

- 78 -

PcT/EP00/02228

(8) 4- ((3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino] -6-cyclopentyloxy-
7- [2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -quinazoline (This compound was obtained by treatment of the compound prepa-red by example 3(7) with toluene-4-sulfonic acid in toluene.)
Rf value: 0.23 (silica gel, ethyl acetate)
Mass spectrum (ESI): m/z = 527, 529 [M-H]

(9) 4- ((3-chloro-4-fluoro-phenyl) amino] -6-cyclopentyloxy-
7-{2- [N- (2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl) -N-methyl-amino] -ethoxy}- quinazoline (The starting material 3-methylamino-dihydro-furan-2-one was prepared by reaction of 3-bromo-dihydro-furan-2-one with N-methylbenzylamine and subsequent hydrogenolytic removal of the benzyl group)
Rf value: 0.42 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI): m/z = 515, 517 [M+H]

(10) 4-[(3-bromo-phenyl)amino]-6-(2-{N-(2-hydrOxy-2-methyl-prop-1-yl) -N- [(ethoxycarbonyl)methyl] -amino) -ethoxy) -7-meth-oxy-quinazoline

(11) 4- [(3-bromo-phenyl) amino] -6- [2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-mor-pholin-4 -yl) -ethoxy] -7 -methoxy-quinazoline
R value: 0.33 (silica gel, ethyl acetate)
Mass spectrum (ESI): m/z = 499, 500 (M+HF

(12) 4- ((3-bromo-phenyl) amino] -6-(2- (N- (2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl) -N-methyl-amino] -ethoxy)-7-methoxy-quinazoline (The starting material 4-methylamino-dihydro-furan-2-one was prepared by reaction of 5H-furan-2-one with N-methyl-benzyl-amine and subsequent hydrogeno].ytic removal of the benzyl group)
Rf value: 0.38 (silica gel, ethyl acetate/methanol = 9:1)
Mass spectrum (ESI): m/z = 485, 487 [M -H]

WO 00/55141 PCTIEPOOI02228 C,

- 94 -

(168) 4- [(3-bromophenyl) amino] -6-cyclopentyloxy-7-(2-{4-((eth-oxycarbonyl) methyl] -piperazin- l-yl}ethoxy) quinazoline

(169) 4- [(3-bromophenyl) amino] -6-cyclopentylmethoxy-7- (2-{4-[(ethoxycarbonyl) methyl) -piperazin-1-yl) ethoxy) quinazoline

(170) 4- [(3 -bromophenyl) amino] -6-cyclohexylmethoxy-7- (2- (4-[(ethoxycarbonyl)methyl] -piperazin- 1-y].)ethoxy) quinazoline

(171) 4-((3-bromophenyl)amino]-6-cyclohexyloxy-7-(2-{4-((eth-oxycarbonyl)methyl] -piperazin- 1-yl) ethoxy) quinazoline

(172) 4- ((3-chloro-4-fluoro-phenyl) amino] -6- (2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpho].in-4-yl) -ethoxy] -7-methoxy-qunazoline

(173) 4- [(3-chloro-4-fluoro-phenyl) amino] -6- (2- (6, 6-dimethyl-2 -oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclobutyloxy-quinazoline

(174) 4- ((3-chloro-4 -fluoro-phenyl) amino] -6- [2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclopentyloxy-quinazoline

(175) 4-((3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-(2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclohexyloxy-quinazoline

(3.76) 4- ((3-chloro-4-fluoro-phenyl) amino] -6- [2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclopropylmethoxy-quinazoline

(177) 4- [(3-chloro-4-f].uoro-phenyl] amino] -6- [2- (6, 6-dimetbyl-2-oxo-morpholin-4 -yl) -ethoxy) -7-cyclopentylmethoxy-quinazoline

(178) 4- ((3-chloro-4-fluoro-phenyl) amino] -6- (2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclohexylmethoxy-quinazoline

(179) 4- ((3-chloro-4-fluoro-phenyl)amino]-6-{2-(N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl) -N-methyl-amino] -ethoxy} - 7-methoxy-quinazoline

WO 00/55141 PTIEP00/02228

- 104 -

1. Bicyclic heterocycles of general formula

Ra\,Rb
N R
A - B

LN/LI,_L....CD 1(1)
Rd

wherein
Ra denotes a hydrogen atom or a C1..4 -alkyl group,

Rb denotes a phenyl, benzyl or 1-phenylethyl group wherein the phenyl nucleus is substituted in each case by the groups R1 to R3, whilst

R and R21 which may be identical or different, each denote
a hydrogen, fluorine, chlorine, bromine or iodine atom,

a C1.4 -alkyl, hydroxy, C1..4-alkoxy, C3..6-cycloalkyl, -
C4..6-cycloalkoxy, C2..5-alkenyl or C2-a1kyny1 group,

an aryl, aryloxy, arylmethyl or ary].methoxy group,

a C3..5-alkenyloxy or C3..1-alkynyloxy group, whilst the
unsaturated moiety may not be linked to the oxygen atom,

a C1.4-alkylsulphenyl, C1..4-alkylsulphinyl, C1..4-alkylsulpho-
nyl, C14-alkylsulphonyloxy, trifluoromethy].sulphenyl, tn-fluoromethylsuiphinyl or tnifluoromethylsu].phonyl group,

a methyl or methoxy group substituted by 1 to 3 fluorine atoms,

WO 00/55141 PCT/EP00102228

- 105

-

an ethyl or ethoxy group substituted by 1 to 5 fluorine atoms,

a cyano or nitro group or an amino group optionally sub-stituted by one or two C1.4 -alkyl groups, whilst the sub-stituents may be identical or different,

or R1 together with R2, if they are bound to adjacent car-
bon atoms, denote a -CH=cH-CH=CH, -cH=CH-NH or -CH=N-NH group and

R3 denotes a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom,

a C4-alkyl, trifluoromethyl or C1,4-alkoxy group,

RC and Rd, which may be identical or different, each denote a hydrogen, fluorine or chlorine atom, a methoxy group or a methyl group optionally substituted by a methoxy, dimethyl-
amino, diethylamino, pyrrolidino, piperidino or morpholino
group,

X denotes a methine group substituted by a cyano group or a nitrogen atom,

A denotes an -0-C1..6-alkylene, -0-C4..1-cycloalkylene,
- O-C3-a1kylene-C3..7-cycloalkylene, -O-C4..7-cycloalkylene-C1.,3-alkylene or -0-C3-a1kylene-C3..7-cycloa1kylene-C1..3-alkylene
group, whilst the oxygen atom of the abovementioned groups in
each case is linked to the bicyclic heteroaromatic ring,

an -0-C1..6-alkylene group which is substituted by an R60 -CO or R6O-CO-C1.4-alkyl group, whilst R6 is as hereinafter defined and the oxygen atom of the abovementioned -0-C..6-a1ky1ene groups in each case is linked to the bicyclic heteroaromatic ring,

an -O-C2.,6-alkylene group which is substituted from position 2 onwards by a hydroxy, C1.4-alkoxy, amino, C4-a1kylamino, di-

WO 00/55141 PCT/EPOO/02228

- 106 -

(C1..4 -alkyl) -amino, pyrrolidino, piperidino, morpholino, pipe-razino or 4-(C1..4-alkyl)-piperazino group and the oxygen atom of the abovementioned-O-C2..,s-alkylene groups in each case is linked to the bicyclic heteroaromatic ring,

a -C1..6-alkylene group,

an -NR4-C1..6-alkylene, -NR4-C3..7-cycloalkylene, -NR4-C1..3-alkylene-C3..7-cycloalkylene, -NR4-C3..7-cycloalkylene-C13-alkylene or
- N4-C3-a1ky1ene-C3.7-cyc1oa1ky1ene-C3-a1ky1ene group, whilst the -NR4- moiety of the abovementioned groups in each case is linked to the bicyclic heteroaromatic ring, and

R4 denotes a hydrogen atom or a C14 -alkyl group,

an oxygen atom, this being linked to a carbon atom of the group B, or

a NR4 group, the latter being linked to a carbon atom of the group B and R4 being as hereinbefore defined,

B denotes an R60-CO-alkylene-NR5, (R70-PO-0R8)-alkylene-NR5 or (R70 -PO-R9) -alkylene-NR, group wherein in each case the alkylene moiety, which is straight-chained and contains 1 to 6 carbon atoms, may additionally be substituted by one or two C1.2 -alkyl groups or by an R60-CO or R5O-CO-C,.2-a1ky1 group, whilst

R5 denotes a hydrogen atom,

a C1..4 -alkyl group which may be substituted by an R60-CO, (R70-PO-0R9) or (R70-PO-R9) group,

a C4-alkyl group which is substituted from position 2 by a hydroxy, C1.,4-alkoxy, amino, C4-alkylamino or di -(C1.4 -al-
kyl) -amino group or by a 4- to 7 -membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7 -membered alkyleneimino groups in each case a methylene group in the

1*0

WO 00/55141 PCT/EPOO/02228

- 107

-

4 position may be replaced by an oxygen or sulphur atom, by
a suiphinyl, suiphonyl, imino or N-(C1..4-alkyl)-imino group,

a C3..7-cycloalkyl or C3..7-cycloalkyl-C1..3-alkyl group,

R6,.R7 and R8, which may be identical or different, in each
case denote a hydrogen atom,

a C -alkyl group which may be substituted from position 2
onwards by a hydroxy, C1.,4-alkoxy, amino, C1..4-alkylamino or di -(C1.4 -alkyl) -amino group or by a 4- to 7 -membered alky-leneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7 -mem-bered a].kyleneimino groups in each case a methylene group in the 4 position may be replaced by an oxygen or sulphur atom, by a suiphinyl, sulphonyl, imino or N- (C14 -alkyl) - imino group,

a C4..7-cycloalkyl group optionally substituted by 3. or 2 methyl groups,

a C3..5-alkenyl or C3.5-alkynyl group, whilst the unsaturated moiety may not be linked to the oxygen atom,

a C3..7-cycloalkyl-C4-alkyl, aryl, aryl -C1.4 -alkyl or;Co-O-
(ReCRt) group, whilst

Re and R, which may be identical or different, in each
case denote a hydrogen atom or a C1..4 -alkyl group and

R. denotes a C1..4 -alkyl, C3..7-cycloalkyl, C.4-alkoxy or
C7- cycloalkoxy group,

and R. denotes a C1..4 -alkyl, aryl or aryl -C.4 -alkyl group,

a 4- to 7 -membered alkyleneimino group which is substituted by
an R60 -CO, (R70 -P0 -0R8), (R70 -P0-R9), R60-CO-C4-a1kyl, bis-

WO 00/55141 PTIEP00/02228

1/7

- 108-

(R60-CO) -CI-4-alkyl, (R70 -PO -0R6) -C4-alkyl or (R70 -PO-R9) -
C1..4 -alkyl group wherein R. to R. are as hereinbefore defined,

a 4- to 7 -membered alkyleneimino group which is substituted by
two R60-CO or R60-CO-C1..4 -alkyl groups or by an ROCO group and an R50-CO-C1..4 -alkyl group wherein R6 is as hereinbefore defined,

a piperazino or homopiperazino group which is substituted in the 4 position by the group R1,0 and additionally at a cyclic carbon atom by an R60-CO, (R10-P0-OR9), (R70-PO-R9), P.60-CO-C,-,-alkyl, bis- (R60 -CO) -C1..4-alkyl, (R70 -PO-0R8) -C.4-alkyl or (R70 -PO-R9) -C1..4 -alkyl group wherein R. to R9 are as hereinbefore defined and

R0 denotes a hydrogen atom, a C1.4 -alkyl, formyl, C1..4-alkylcarbonyl or C1..4-a].kylsulphonyl group,

a piperazino or homopiperazino group which is substituted in the 4 position by the group R10 and is additionally substituted at cyclic carbon atoms by two R60-CO or R60-CO-C1.4 -alkyl groups or by an R60-CO group and an R60-CO-C1..4 -alkyl group wherein R. and R10 are as hereinbefore defined,

a piperazino or homopiperazino group which is substituted in each case in the 4 position by an R60-CO-C4-alky1, bis-(R60-00) -C1..4-alkyl, (R70 -P0 -0R8) -C4-alky1 or (R70 -PO-R9) - C4-alkyl group wherein R6 to R. are as hereinbefore defined,

a piperazino or homopiperazino group, which is substituted in the 4 position by an R60-CO-C1.4 -alkyl, bis-(R6O-CO)-C4-alkyl, (R.,O-PO-OR8)-C4-alkyl or (R,0-PO-R9) -C1..4 -alkyl group and is additionally substituted at cyclic carbon atoms by one or two R60-00 or R6O-CO-C4-alkyl groups or by an R60-CO group and an R60-CO-C,.4-alky1 group wherein R. to R. are as hereinbefore defined,

WO 00/55141 PcT/EPOO/02228

- 109-

a morpholino or homomorpholino group which is substituted in each case by an R60-CO, (R70-PO-0R8), (R70 -PO--R9), R.0-CO-C1.4 -al-kyl, bis- (R60 -CO) -C1..4-alkyl, (R0-PO-OR9) -C,-4-alkyl or (R7O-PO-R9) -C1..4-alkyl group wherein R. to R. are as. hereinbefore defined,

a morpholino or homomorpholino group which is substituted by two R60-CO or R60-CO-C1..4 -alkyl groups or by an R60-CO group and an R60-CO-C1..4 -alkyl group wherein R6 is as hereinbefore defined,

a pyrrolidinyl, piperidinyl or hexahydroazepinyl group substi-tuted in the 1 position by the group R10, whilst the abovemen-tioned 5 to 7 -membered rings are in each case additionally substituted at a carbon atom by an R60-CO, (R70 -PO-O;), (R70-PO-R9), R60-CO-C1..4 -alkyl, bis- (R60-CO) -C,-4-alkyl,
(R70 -PO-0R8) -C1..4 -alkyl or (R70 -PO-R,) -C1..4 -alkyl group wherein R6 to R are as hereinbefore defined,

a pyrrolidinyl, piperidinyl or hexahydroazepinyl group substi-tuted in the 1 position by the group R10, whilst the abovemen-tioned 5 to 7 -membered rings in each case are additionally substituted at carbon atoms by two R60-00 or R60-CO-C1..4 -alkyl groups or by an R60-CO group and an R60-CO-C1..4 -alkyl group wherein R. and R10 are as hereinbefore defined,

a pyrrolidinyl, piperidinyl or hexahydroazepinyl group sub-stituted in the 1 position by an R60-CO-C.4 -alkyl, bis- (R60-CO)- C4-a1kyl, (R70-PO-0R8) -C,-4-alkyl or (R70 -PO-R9) -C,.4-alkyl group wherein R6 to R. are as hereinbefore defined,

a pyrrolidinyl, piperidinyl or hexahydroazepinyl group substi-tuted in the 1 position by an R60 -CO-C1..4 -alkyl, bis-(R60-CO)- C1..4-alkyl, (R70 -PO-0R8) -C1.4-a1kyl or (R70 -P0-R9) -C,.4-alkyl group, whilst the abovementioned 5- to 7 -membered rings in each case are additionally substituted at carbon atoms by one or tw RGO-00 or R60-CO-C1..4 -alkyl groups or by an R60-CO group and an

WO 00/55141 PCT/EPOO/02228

- 110

-

R60-CO-C4-alkyl group wherein R. to R9 are as hereinbfore defined,

a 2-oxo-morphOliflo group which may be substituted by 1 to 4 C1..2 -alkyl groups,

a 2-oxo-morpholiflyl group which is substituted in the 4 posi-tion by a hydrogen atom, by a C,-4 -alkyl, R6O-00-C4-alkyl, (R70-PO-OR8)-C,.4-a1kyl or (R70 -PO-R9) -C1..4 -alkyl group, whilst R6 to R. are as hereinbefore defined and the abovementioned 2-oxo-morpholinyl groups in each case are linked to a carbon atom of the group A,

an R11NR5 group wherein R. is as hereinbeforØ defined and

R1 denotes a 2-oxo-tetrahydrofuran-3-y]., 2-oxo-tetrahydro-furaxi-4-yl, 2-oxo-tetrahydropyran-3-yl, 2-oxo-tetrahydro-pyran-4-y]. or 2-oxo-tetrahydropyran-5-yl group optionally substituted by one or two methyl groups,

or A and together denotes a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

a C1..-alkoxy group,

a C2..15-alkoxy group which is substituted from position 2 onwards by a hydroxy, C..4-alkoxy, amino, C1..4-alkylamino, di -(C1..4 -al-kyl) -amino, pyrrolidino, piperidino, hexahydroazepino, morpho-lino, homomorpholino, piperazino, 4- (C..4 -alkyl) -piperazino, homopiperazino, 4- (C4 -alkyl) -homopiperazino or 1-imidazolyl group,

a C4-alkoxy group which is substituted by a pyrrolidinyl, pi-peridinyl or hexahydroazepinyl group substituted in the 1 po-sition by the group R10, whilst R10 is as hereinbefore defined,

WO 00/55141 PCTIEPOO/02228

a C1..6-alkoxy group which is substituted by an R60-CO, (R.70-PO-OR8) or (R70 -PO-R9) group, whilst R6 to R9 are as hereithefore defined,

a C3..7-cycloalkoxy or C3..7-cycloalkyl-C1..4-alkoxy group,

an amino, C1..4-alkylamino, di -(CI-4 -alkyl) -amino, pyrrolidino, piperidino, hexahydroazepino, morpholino, homomorpholino, piperazino, 4-(C4-alkyl),-piperazino, homopiperazino or
4- (C1..4 -alkyl) -homopiperazino group,

a 2-oxo-morpholino group which may be substituted by 1 or 2 methyl groups,

C denotes an -0-C1..6-alky].ene, -0-C4..7-cycloalkylene, -O-C1..3-al-ky1ene-C3.7-cycloalkylene, -0-C4..7-cycloalkylene-C1..3-alkylene or
- O-C1.3-alkylene-C3.7-cyc1oa1kylene-C1.3-alkylene group, whilst the oxygen atom of the abovementioned group in each case is linked to the bicyclic heteroaromatic ring,

an -0-C1..6-alkylene group which is substituted by an R6O-CO or R60-CO-C1..4 -alkyl group, whilst R.6 is as hereinbefore defined and the oxygen atom of the abovementioned-O-C1..6-alkylene groups in each case is linked to the bicyclic heteroaromatic ring,

an -0-C2..6-alkylene group which is substituted from position 2 by a hydroxy, C,.4-alkoxy, amino, C4-a1]cylamino, di -(C14 -al-kyl) -amino, pyrro].idino, piperidino, morpholino, piperazino or 4-(C,.4-a1kyl)-piperazino group and the oxygen atom of the abovementioned-O-C2..6-a].kylene groups in each case is linked to the bicyclic heteroaromatic ring,

a -C1..6-alkylene group,

an -NR4-C1.6-alkylene, -NR4-C3..,-cycloalkylene, -NR4-C1..3-alkylene-C3.7-cycloalkylene, -NR4-C3..7-cycloalkylene-C1..3-alkylene or
- NR4-C3-alky1ene-C3..7-cycloalky1ene-C,3-a1ky1ene group, whilst

WO 00/55141 PCTIEPOO/02228
1 /T
- 112 -

the -NR4- moiety of the abovementioned groups in each case is linked to the bicyclic heteroaromatic ring and R. is as herein-before defined,

an oxygen atom, which is linked to a carbon atom of the group
D, or

a NR4 group, where the latter is linked to a carbon atom of the
group D and R4 is as hereinbefore defined,

D denotes an R60-CO-alkylene-NR5, (R70-PO-0R8)-alkylene-NR, or (R70-PO-R9)-alkylene-NR5 group wherein in each case the alkylene moiety, which is straight -chained and contains 1 to 6 carbon atoms, may additionally be substituted by one or two C1.2 -alkyl groups or by an R60 -CO or R6O-CO-C2-alkyl group, whilst R5 to R. are as hereinbefore defined,

a 4- to 7 -membered alkyleneimino group which is substituted by
an R60-CO, (R70 -PO-0R0), (R70 -PO-R9), R60-CO-C4-a1kyl, bis-
(R60-CO) -;..4-alkyl, (R70 -PO-0R8) -C1..4-alkyl or (R70-PO-R,)-

C,-4-alkyl R70-PO-R9)-C1..4-alkyl

group wherein R. to R. are as hereinbefore defined,

a 4- to 7 -membered alkyleneimino group which is substituted by
two R60-CO or R60-CO-C1.,4 -alkyl groups or by an R6OCO group and
an R60-CO-C1..4 -alkyl group wherein R. is as hereinbefore defined,

a piperazino or homopiperazino group which is substituted in the 4 position by the group R10 and additionally at a cyclic carbon atom by an R60-CO, (R70-PO-0R8), (R70 -PO-R9), R60-CO-
C1..4 -alkyl, bis- (R60 -CO) -C1..4-alkyl, (R70 -PO-0R8) -CI-4-alkyl or (R10 -PO-R9) -C1..4 -alkyl group wherein R. to R10 are as hereinbefore defined,

a piperazino or homopiperazino group which is substituted in the 4 position by the group R20 and is additionally substituted at cyclic carbon atoms by two R60 -CO or R6O-CO-C4-a1ky1 groups

WO 00/55141 PTfEP00I02228 C1 d)5i

- 113 -

or by an R60-CO group and an R60-CO-C1..4 -alkyl group wherein R6
and R10 are as hereinbefore defined,

a piperazino or homopiperazino group which is substituted in
each case in the 4 position by an R60-CO-C1..4 -alkyl, bis-
(R60-CO) -C1.4-alkyl, (R70-PO-0R8) -Cl-4-alkyl or (R10-PO-R9) -
C1..4 -alkyl group wherein R. to. R. are as hereinbefore defined,

a piperazino or homopiperazino group which is substituted in the 4 position by an R6O-CO-C4-a1kyl, bis-(R6O-CO)-C..4-a1kyl, (R70 -PO-0R8) -C1..4-alkyl or (R10-PO-R9) -C4-alkyl group and is additionally substituted at cyclic carbon atoms by one or two R60-CO or R60-CO-C1..4 -alkyl groups or by an R60-CO group and an R60-CO-C4-alkyl group wherein R6 to P. are as hereinbefore defined,

a morpholino or homomorpholino group which is substituted in each case by an R60-CO, (R70-PO-0R8), (R70-PO-R9), R60-CO-C1..4 -al-kyl, bis- (R60 -CO) -C1..4-alkyl, (R70 -PO-0R9) -C1..4-alkyl or (R70-PO-R9) -C1..4 -alkyl group wherein R. to R. are as hereinbefore defined,

a morpholino or homomorpholino group which is substituted by two R60-CO or R60-CO-C1..4 -alkyl groups or by an R60-CO group and an R60-CO-C1..4 -alkyl group wherein R. is as hereinbefore defined,

a pyrrolidinyl, piperidinyl or hexahydroazepinyl group substi-tuted in the 1 position by the group R10, whilst the abovemen-tioned 5- to 7 -membered rings in each case are additionally substituted at a carbon atom by an R60-CO, (R10 -PO-0R9), (R70-PO-R9), R60-CO-C1.4 -alkyl, bis- (R60 -CO) -C1..4-àlkyl, (R70-PO-OR.) -C,-.-alkyl or (R7O-PO-R9)-C4-alkyl group wherein R. to R10 are as hereinbefore defined,

a pyrrolidthyl, piperidinyl or hexahydroazepinyl group substi-tuted in the 3. position by the group R10, whilst the abovemen-tioned 5- to 7 -membered rings are in each case additionally

WO 00/55141 PcTIEPOO/02228

- 114
-

substituted at carbon atoms by two R60-CO or R60-CO-C1..4 -alkyl groups or by an R60-CO group and an R60-CO-C4-a1kyl group wherein R6 and R are as hereirthefore defined,

a pyrrolidinyl, piperidinyl or hexahydrazepinyl group sub-stituted in the.1 position by an R60-CO-C1...4 -alkyl, bis-(R60-CO)- C1.4-alkyl, (R70-PO-0R) -C1..4-alkyl or (R70 -PO-R9) -C1..4-alkyl group wherein R to R. are as hereinbefore defined,

a pyrrolidiny]., piperidinyl or hexahydroazepinyl group substi-tuted in the 1 position by an R60-CO-C1..4 -alkyl,.bis-(R60-CO)- C1..4-alkyl, (R70 -PO-0R8) -C1..4-alkyl or (170-PO-R9) -C1..4-alkyl group, whilst the abovementioned 5- to 7 -membered rings are in each case additionally substituted at carbon atoms by one or two R60-CO or R60-CO-C14 -alkyl groups or by an R60-CO group and an R60 -CO-C1..4 -alkyl group wherein R. to R9 are as hereinbefore defined,

a 2-oxo-morpholino group which may be substituted by 1 to 4 C1..2 -alkyl groups,

a 2-oxo-morpholinyl group which is substituted in the 4 posi-tion by a hydrogen atom, by a C4-alkyl, R60-CO-C1..4-alky]., (R70-PO-0R8) -C1..4-alkyl or (R70 -PO -R9) -C1..4-alkyl group, whilst R6 to R9 are as hereiribefore defined and the abovementioned 2-oxo-morpho].inyl groups are in each case linked to ’a carbon atom of the group C,

an R1,NR5 group qherein R. and R are as hereinbefore defined,
or

C and D together denote a hydrogen, fluorine or chlorine atom,

a C1..6-alkoxy group,

a C2..6-alkoxy group which is substituted from position 2 by a hydroxy, C1..4-alkoxy, amino, C4-alkylamino, di- (C,-4 -alkyl)-

WO 00/55141 PcTIEPOO/02228

- 115 -

amino, pyrrolidino, piperidino, hexahydroazepino, morpholino, homomorpholino, piperazino, 4- (C1..4 -alkyl) -piperazino, homopi-perazino, 4- (C1..4 -alkyl) -homopiperazino or 1-imidazolyl group,

a C1..4-alkoxy group which is substituted by a pyrrolidinyl, pi-peridinyl or hexahydroazepinyl group substituted in the 1 po-sition by the group R0, whilst R10 is as hereinbefore defined,

a C6-a1koxy group which is substituted by an R60-CO, (R70-PO-OR8) or (R70 -PO-R9) group, whilst R. to R. are as herejnbefore defined,

a C3..7-cycloalkoxy or C3.7-cyc1oalkyl-C4-alkoxy group

an amino, C1..4-alkylamino, di- (CI-4 -alkyl) -amino, pyrrolidino, piperidino, hexahydroazepino, morpholino, homomorpholino, pipe-razino, 4- (C1.,4 -alkyl) -piperazino, homopiperazino or 4- (C1.,4 -al-kyl) -homopiperazino group,

a 2-oxo-morpholino group which may be substituted by 1 or 2 methyl groups,

with the proviso that at least one of the groups B or D or A together with B or C together with D contains an optionally substituted 2-oxo-inorpholinyl group, an (R70 -PO-0R8) or
(R70 -Po-R,) group, or

that at least one of the groups B or D contains an optionally substituted 2-oxo-tetrahydrofuran-3 -yl, 2 -oxo-tetrahydrofuran-4-yl, 2-oxo-tetrahydropyran-3-yl, 2-oxo-tetrahydropyran-4-yl or
2- oxo- tetrahydropyran- 5 -yl group, or

that at least one of the groups A, B, C or D or A together with
B or C together with D contains an R60 -CO group and additional-
ly one of the groups A, B, C or D or A together with B or C together with D contains a primary, secondary or tertiary amino

M_

WO 00/55141 PTIEP0OI02228

- 116 -

0

function, whilst the nitrogen atom of this amino function is not linked to a carbon atom of an aromatic group,

whilst by the aryl moieties mentioned in the definition of the abovementioned groups is meant a phenyl group which may in each
case be monosubstituted by R, mono-, di- or trisubstituted by
R13 or monosubstituted by R12 and additionally mono- or disub-stituted by R31 whilst the substituents may be identical or different and

R12 denotes a cyano, carboxy, C4-alkoxycarbonyl, aminocarbo-
nyl, C1..4-alkylaminocarbonyl, di- (C1.4 -alkyl) -aminocarbonyl, C1..4-alkylsulphenyl, C1..4-alkylsulphinyl, C1.4-alkylsulphonyl, hydroxy, C1..4-alkylsulphonyloxy, trifluoromethyloxy, nitro, amino, C4- alkylamino, di -(CI-4 -alkyl) -amino, C4-alkyl-carbonylamino, N- (C1..4 -alkyl) -C1.4- alkylcarbonylamino. C4-al-kylsuiphonylamino, N- (C1..4 -alkyl) -C4-alky1sulphonylamino, aminosuiphonyl, C1..4-alkylaminosulphonyl or di- (C1..4 -alkyl) - aminosuiphonyl group or a carbonyl group which is substituted by a 5- to 7 -membered alkyleneimino group, whilst in the abovementioned 6- to 7 -membered alkyleneimino groups in each case a methylene group in the 4 position may be replaced by
an oxygen or sulphur atom, by a suiphinyl, suiphonyl, imino
or N-(C2..4-alkyl)-imino group, and

R3 denotes a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom, a
C1..4 -alkyl, trifluoromethyl or C1..4-alkoxy group or

two groups R131 if they are bound to adjacent arbon atoms, together denote a C3...5-alkylene, methylenedioxy or 1,3-buta-dien-1, 4-ylene group,

the tautomers, the stereoisomers and the salts thereof.

(12) NACH DEM VERTRAG UBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES’2.
PATENTWESENS (PCT) VEROFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

(43) Internationales Veröffentllchungsdatum (10) Internationale VerOffentliehungsnummer

7. Mürz 2002 (07.03.2002) PCT WO 02/18351 Al

(51) Internationale Patentklassll’Ikatlon7: C07D 239/94, SOLCA, Flavin [CHIAT]; Fimbingergasse 1/9, A-1230
405/12,413/12,413/14, A6IK 31/517, A6IP 35/00 Wien (AT).

(21) Internatlonates Akterizeichen: PC’fIBP01/09532 (81)

(22) Internationates Anmeldedatum:
18. August 2001 (18.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentliehungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Prioritat:
10042058.3 26. August 2000 (26.08.2000) DE

(71) Anmelder ØIJr alle Bestimmungsstaaten mil Ausnahme
fl(L’Lrflhif’E’D ITf’L’T ILT1’TH

Bestlmmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, BC, BE, ES, Fl, GB, GD, GE, OH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, IT, LU, LV, MA, MD, MG, MX, MN, MW, MIX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SIC, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaateu (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KB, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, rZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, Ti,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, F!, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
- ,j,j,, ii.jjt JrIJz1j1.Iiv1 rnJIjvLtL, OAT Patent (BF, BJ, CF CG, CI, CM, GA, GIN, GQ, OW,
[DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE). ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und VerOffentlicht:
(75) Erfinder/Anmelder (nur far US): HIMMELSBACH, - mit inlernationalem Recherchenberichi
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiber-
ach (DE). LANGKOPF, ELKE [DE/DE]; Schloss Zur Er/darung der Zweibuchslaben-Codes and der anderen
3, 88447 Warthausen (DE). JUNG, Birgit [DE/DE]; AbkiArzungen wird auf die Erklarungen ("Guidance Notes on

Muehlstrasse 23, 55270 Schwabertheim (])E). BLECH, Codes andAbbreviations") am Anfangjeder regularen Ausgabe Stefan [DE/DE]; Müllerweg 9, 88447 Warthausen (DE). der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAININGTHESECOMPOUNDS, THEIR USE, AND METH
ODS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMrITBL, DE REN VERWENDUNG UND VBFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of general formula (1), in which R. to R are defined as referred to in Claims Nos. 1 to 7, to their tautomers, their stercoisomers, and to theirsalts, particularly their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, which have valuable pharmacological properties, in particular, an inhibitive effect on the signal transduction imparted by tyrosine kinases. The invention also relates to the use of said bicyclic heterocycles for treating diseases, ’#3 especially tumor diseases, disorders of the lung and of the respiratory tract, and to the production thereof. 00
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung belrifft bicycisohe Heterocyclen der ailgemeinen Fonnel (I), in der R. bis R wie in den AnsprUchen 1 his 7 erwhnt definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Saize, insbesonders de- ran physiologisch verlräglische Saize mit anorganischen oder organischen Shuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische 0 Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwlrkung auf die durch ’Irrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Ver- wendung zurBehandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 02/18351

-

- PCTIEP01/09532

Bevorzugte Verbindungen der obigen aligemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

5 R eine Benzyl- oder -Phenylethy1gippe oder eine dirch die
Reste R1 und R2 substituierte Phenyigruppe, wobei

R ein Wasserstoff-, Fluor-, Ch]or- oder Bromatom, eine
Methyl-, TrifluorTnethyl-, Cyan- oder Ethiny].gruppe und
10 R2 ein Waeaerstoff- oder F].uoratom darstel].en,

e–ner der Reste Rb oder R eine R3- (CH2) -O-Gruppe und der andere der Reste Rb oder R eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-,
Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutyitnethoxy-,
15 Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-y].oxy-,
Tetrahydropyran- 3 -yloxy-, Tetrahydropyran-4 -yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

20 R3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder
N- (2 -Oxo-tetrahyd.rofuran-4 -yl) -ethylaminogruppe,

eine,an den Methylengruppen durcheine oder zwei Methyl-
oder Ethyigruppen substituierte R4-0-CO-CH2-N-CH2CH2-OH
25 Gruppe, in der

R4 sin Wasserstoffatm oder sine C1.4-Alkylgruppe
darsteJ.].t,

30 oder eine durch eine oder zwei Methyl- oder Ethyigruppen
substituierte 2 -Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

in die Zahi 2, 3 oder 4 darstellen,

35 mit der MaZgabe bedeuten, dass die Verbindungen

WO 02/18351 PCT/EP01/09532

- 4-

_2L2r
4- [(3-Chlor-4-fluor-pheflYl) amino] -6-cyclopentyloxy-
7- (2-{N- (2-hydroxy-2-methy].-prop-1-yl) -N- [(ethoxycarbonyl) - methyl] -amino) -ethoxy) -chinazolin,

5 4- ((3 -Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-cyclopentyloxy-
7- (2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholifl-4-yl) -ethoxy] -chinazolin,

4- ((3-Brom-phenyl) amino] -6- (2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl) -ethoxy] -7-methoxy-chinazolin,

10

4- [(3-Brom-phenyl) amino] -6-{2- (N- (2-oxo-tetrahydxofuran-4-yl) - N-methyl -amino] -ethoxy}-7-methoxy-chinazolifl,

4- [(3-Brom-phenyl) amino] -6- (2-{N- (2-hydroxy-2-methyl-prop-
15 1-yl) -N- [(ethoxycarbonyl) methyl] -amino} -ethoxy) -7-methoxy-

20

chinazolin,

4- ((3-Brom-phenyl) amino] -6- (2- (3-methyl-2-oxo-morpholin-
4-yl) ethoxy] -7-methoxy-chinazolin,

. 4- [(3-Brom-phenyl) amino] -6- [2- (5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl) ethoxy] -7-methoxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- (2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-
1) 25 morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-methoxy-chinazolin,

4- ((3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclobutyloxy-chinzolin,

30 4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- (2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4- ((3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino] -6- (2- (6, 6-dimethyi-2-oxo-morpholin-4 -yl) -ethoxy] -7-cyc].opropy].methoxy-chinazolin,

35

WO 02118351 PCTIEPO1/09532

5

10

- 8-

4- ((3-Brom-phenyl) amino] -6- (2- [N- (2-oxo-tetrahydrofurafl-4-yl) - N-methyl -amino] -ethoxy) -7-methoxy-chinazolin,

4- [(3-rorn-pheny1)amino] -6- (2-{N- (2bydroxy-2-methyl-proP-
1-y].) -N- ((ethoxycarbonyl)methyl] -amino}-ethoxy) -7-methoxy-chinazolin,

4- ((3-Brom-phenyl) amino] -6- (2- (3-methyl-2-oxo-morpholin-
4-y].) ethoxy] -7-methoxy-chinazolin,

4- ((3-Brom-phenyl) amino] -6- [2- (5, 5-dimethyl-2-oxo-morphoiin-4-yl) ethoxy] -7--methoxy-chinazolin,

15 4-[,(3-Chlor-4-f1.ior-phenyl) amino] -6- (2- (6,6-dimethyl-2-oxo-

morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-methoxy-chinazolin, f4Q. j

20

4- ((3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- (2- (6, 6-dimethyl-2--oxo-morpholin-4-yl.) -ethoxy] -7-cyc1obity],oxy-chinazolin,

4- ((3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-12- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- (2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-
25 morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl] amino] -6- [2- (6, S-dimethyl-2-oxo-morpholin-4 -yl) -ethoxy] -7-cyclopentylmethoxy--chinazolin,.

30 4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-{2- (N- (2-oxo-tetrahydro-
furan-4 -yl) -N-methyl-amino] -ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6-(2- [N- (2-oxo-tetrahydro-furan-4 -yl) -N-methyl-amino] -ethoxy) -7-cyclopentyloxy-china-
35 zo].in,

4K)

WO 02/18351 PTJEP01/09532

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amin:]-6-{2- (N- (2-oxo-tetrahydro-furan-4 -yl) -N-methyl -amino] -ethoxy} -7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 4- ((3-Chlor-4-fluor-pheflYl) amino] -6- (3- (6, 6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-y].) -propyloxy] -7-methoxy-chiflazolifl,

10

4- ((3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- (3- (6, 6-dimethyl-2-oxo-mOrpholin-4-yl) -propyloxy] -7-cyclopentyloxy-ChiflazOlifl,

4- ((3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [3- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7 -cyclopentylmethoxy-chinazolin,

(R) -4- ((1-Phenyl-ethy].) amino] -6- [3- (6, 6-dimethyl-2-oxo-mor-
15 pholin-4-yl) -propyloxy] -7-cyclopentyloxy-chinaZOlifl,

4- ((3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino] -7- (2- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6-methoxy-chinazolin,

20 4- ((3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino] -7- (2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl). -ethoxy] -6-cyclobuty].oxy-chirazolin,

L25

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino] -7- (2- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -7- (2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4- ((3-Chlor-4-fluor-phenyl] amino] -7- (2- (6, 6-dmethy].-2-oxo-
30 morpholin-4-yl) -ethoxy] -6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-f].uor-phenyl) amino] -7-{2- [N- (2-oxo-tetrahydro-furan-4-y].) -N-methyl-amino] -ethoxy) -6-methoxy-chinazolin,

wj

WO 02/18351 PCT/EP0I/09532

75

5 1. Bicyclische Heterocyclen der a].lgemeinen Formel

10

RaR

I (I)
Rc

in der

Ra eine Benzyl- oder L.-Phenylethylgruppe eine durch die
Reste R1 und R2 substituierte Phenyigruppe, wobei

R1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Ch].or- oder Bromatom, eine
15 Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethiny].gruppe und
R2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstel].en,

einŁr der Reste Rb oder R. eine R3- (cH2) -O-Gruppe und der andere
der Reste Rb oder’ R eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopenty-
20].oxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyc].obutylmethoxy-, Cyclopen-tylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3 -yloxy-, Tetrahydropyran-3 -
yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy
oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

25 R3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder
N- (2 -Oxo-tetrahydrofiaran-4 -yl) -ethylaminogruppe,

eine an den Methylengruppen durch ems oder zwei Methyl-
oder Ethy].gruppen substituierte R4-0-CO-CH2-N-H20H2-OH
30 Gruppe, in der

WO 02/18351

76

PCT/EP0I/09532

R4 ein Wasserstoffatom oder eine C1.4-A1ky1gruppe
darstelit,

oder eine durch ems oder zwei Methyl- oder Ethyigruppen
5 substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zah]. 2, 3 oder 4 darsteflen,

mit der Ma1gabe bedeuten, dass die Verbindungen
10

4- [(3 -Chlor-4-fluor-pheny].) amino] -6-cyclopenty].oxy-
7- (2-{N- (2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl) -N- ((ethoxycarbonyl) - methyl] -amino} -ethoxy) -chinazolin,

15 4- [(3 -chlor-4 -fluor-phenyl) amino] -6-cyclopentyloxy-
7- [2- (6, 6-ditnethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -chinazolin,

4- [(3 -Brom-phenyl) amino] -6- [2- (6, 6-dimethyl-2-oxo-morpholiti-
4-yl) -ethoxy] -7-methoxy-chinazolin und
20

4- [(3-Brom-phenyl) amino] -6-{2- (N- (2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl) - N-methyl -amino] -ethoxy) -7-methoxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,
L5
deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Saize.

30

2. Verbindungen der a].lgemeinen Formel I gem&i Anspruch 1,in der

Ra eine Benzyl- oder 1-Phenylethyigruppe oder eine durch die Reste R1 und R2 substituierte Phenyigruppe, wobei

- R1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chior- oder Bromatom, sine
35 Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethiny].gruppe und
R2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogota, D.C., 01/06/2010

Abogado
Emilio Ferrero
(Apoderado)

ASUNTO

Patente de lnvenciOn

Via Nacional

Via PCT (fase nacional)

Radicación 0511187
TrÆmite 002
Evento 001
Actuaciôn 430
Oficio
Folios 011

Patente de Modelo de Utilidad U

Cap. I U Cap. II

Como resultadô del examen de fondo, realizado con fundamento en el artIculo 45 de la Decision 486 de la Comisiôn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripciôn: Folios: 92 a 123

1.2. Reivindicaciones: Folios: 124 a 133
Folios: 171 a 177 Memorial de 01/09/2008
Folios: 201 a 205 Memorial de 15/01/2009

1.3. Datos PCT: Solicitud Internacional: PCT/EP03/006788
Capitulo II
Fecha Sol. Internacional: 26/06/2003
PublicaciOn. Internacional: W004/004775
Fecha Pub. Internacional: 17/01/2004
Fecha Inicio Ease Nacional: 09/02/2005
Fecha Sol. Nacional: 08/02/2005

1.4. Prioridad: DE 10230751 de 09/07/2002

1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 163 a 178 Memorial de 01/09/2008
Folios: 194 a 206 Memorial de 15/01/2009

2. Objeto de la invención

TItulo de la solicitud

Nuevas composiciones de medicamentos a base de nuevos anticolinØrgicos e inhibidores de EGFR-Quinasa

Reivindicaciones

Reivindicaciones I a 7: Composiciones farmacØuticas caracterizadas porque contienen uno o varios anticolinergicos de la formula (1) en combinación con uno o varios inhibidores de EGFR-quinasa (2).
Me

X - significa un anion seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, p-toluensulfonato

Entre los compuestos inhibidores de EGFR-quinasa se encuentran:

4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-iI)-piperazin-I-il]etoxi}-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina

4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1 -oxo-2-buten-1 -il]amino}. 7-ciclopentiloxi-quinazolina

4-{[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]amino}-6-(5-{[(2-metanosulfonil-etil)amino]metil}-furan-2-iI)quinazolina, Cetuximab, Trastuzumab, ABX-EGF y el anticuerpo monoclonal ICR-62.

Entre otros.

En donde las relaciones ponderales en peso de 1 a 2 se encuentran en un intervalo de 1:300 a 60:1.

Reivindicación 8: Se reivindica un polvo para inhalación caracterizado porque el coadyuvante presenta un tamaæomÆximomedio de partIculas de hasta 250pm, preferiblemente entre 10 y 150pm.

Reivindicaciones 9, II y 16: Se reivindica una composiciOn farmacØutica caracterizada porque es un polvo para inhalaciôn.

Reivindicaciôn 10: Se reivindican câpsulas caracterizadas por un contenido en polvos para inhalación.

Reivindicaciones 12 a 15: Se reivindica un aerosol para inhalaciOn con contenido en gases propulsores caractenzado porque como gas propulsor contiene hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano entre otros.

07,
Reivindicaciones 17 a 26: Se reivindica una soluciOn o suspension para inhalaciOn caracterizada porque el pH es de 2-7, preferiblemente 2 - 5.

Sustento Descriptivo

La invención se refiere a composiciones de medicamentos con base en nuevos anticolinØrgicos e inhibidores de EGFR-quinasa, a procedimientos para su preparaciOn, asI como a su uso en la terapia de enfermedades de las vIas respiratorias.

Con las nuevas combinaciones se han observado efectos terapØuticos inesperados y ventajosos, en particular efecto sinergico en el tratamiento de enfermedades respiratorias de indole inflamatorio y obstructivo, cuando uno o varios anticolinØrgicos se combina con un inhibidor de EGFR-quinasa.

Las combinaciones de principios activos conformes a la invenciOn se caracterizan ademÆs por una aparician rÆpida del efecto terapØuticoy por una duraciôn permanente del mismo. Este hecho es de especial importancia para el paciente, ya que por una parte, tras la aplicaciOn de la combinaciôn el paciente percibe una rÆpida mejorlade su estado y en virtud de la larga duraciOn es suficiente una sola aplicaciOn, por una sola vez al dia.

Una vez catalogada la invenciOn Østa se clasificó en la secciôn: A 61 K I06ll 31/55 1/31/471/ A 61 P "loo de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. De Ia solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (articulo 30 D. 486)

Tal y como se ha venido mencionando en repetidas oportunidades, Ia materia reivindicada en las clªusulas I a 26 sobre composiciones farmacØuticas que contienen como sustancias activas una combinaciOn farmacolOgica de uno o varios anticolinØrgicos de fOrmula (I) con uno o mÆs inhibidoresde EGFR-quinasa no se amparan bajo el marco de un nico grupo de caracteristicas esenciales por lo que no es posible extrapolar elementos esenciales y caracteristicos hacia todas las mezclas que resultan de combinar las opciones (1) y (2).

En dicha evaluaciOn se indicO ademÆs que el efecto inesperado atribuido a las combinaciones de sustancias activas estribaba en el comportamiento sinØrgico que se presentaba por causa de las mezclas de agentes farmacolOgicamente activos, sin embargo, dicho comportamiento se atribuye a las especies mezcladas y no puede extenderse a un gØnero o categorla estructural de compuestos.

Esta Dependencia senalO ademÆs sobre el efecto sinØrgico que la cantidad a dosificaciOn del agente es un prerrequisito para la integraciOn especIfica de los elementos porque la acciôn sinergica se establece necesariamente con referencia a la dosis requerida para cada uno de los agentes activos combinados y resulta necesariamente superior a la suma de las acciones individuales y separadas de los

activos. Dichas caracteristicas forman parte de los elementos esenciales y fundamentales que definen el salto cualitativo en la regla tØcnica alcanzado mediante
la asociaciOn farmacoterapØutica, por Ia que la dosis no se puede definir en la forma de un rango que se extrapola indistintamente de la naturaleza de cada compuesto como si el comportamiento de las especies fuera el mismo a como si se tratara de

calcular el valor de la variable dosis en funciôn de otros valores generados por sustancias semejantes, ya que el comportamiento de cada compuesto depende de la interacciôn especifica con el sitio blanco o de acciôn y con su componente complementario. Este hecho tiene su asidero en las caracteristicas fisico-qulmicas de las estructuras combinadas, pues la integración sOlo es posible si existe afinidad entre los elementos combinados1.

Esta Dependencia nuevamente enfatiza en esta situaciôn, dado el variado nUmero de sustancias que pueden Ilegar a ser elegidas como segundo componente (ver alcance de las clÆusulas I y 4 que definen 19 compuestos diferentes), ya que si estos 19 compuestos se combinan con el compuesto de la fOrmula (1) en composiciones binarias o terciarias se alcanzan a obtener aproximadamente 19 mezclas sinergicas diferentes, sin contar las que resultarla de combinar ternas de sustancias, para las cuales no se puede seæalar un ünico rango de dosificaciOn [1: 200 a 30:1]. Y adicionalmente, en la memoria descriptiva de la solicitud no existe evidencia tØcnica que acredite la superioridad famiacolOgica del conjunto de las mezclas reivindicadas.

Por consiguiente esta dependencia se permite indicar que el capitulo reivindicatorio no cumple a cabalidad con los requisitos del articulo 30 de la Decision 486 conforme a las razones senaladas en el aparte anterior.

4. Unidad de invención (articulo 25 D. 486)

En la oportunidad jurIdica anterior se le indicô al seæor solicitante que no existia un concepto comUn e inventivo que cobijara todas las mezclas reivindicadas en las clÆusulas Iy 4, dado por medio de la evaluaciôn del estado del arte mÆs cercanoa la invenciôn fue posible establecer que el compuesto de fOrmula (1) no es nuevo como quiera que ha sido divulgado en la publicaciOn W002032899 y tampoco lo son la serie de inhibidores de EGFR-quinasa que a continuaciôn se ilustran.

Sinergismo Farmacológlco
Las interacciones entre dos fàrmacos no siempre son en sentido negativo, es decir que no siempre se manifiestan como la disminuciôn del efecto de uno por la presencia de otro. Hay combinaciones farmacolOgicas en las cuales la respuesta puede acrecentarse en lugar de inhibirse. Este fenómeno se llama Sinergismo, y comprende dos posibilidades:

Sinergismo de Suma: se refiere al hecho de que los dos fÆrmacos implicados en la respuestatienen actividad por 51 solos, la cual se suma al estar presentes ambos para producir un efecto que es la SUMA de los efectos individuales. Generalmente se da cuando los mecanismos de produccion del efecto de cada fÆrmaco son diferentes. Ejemplo: uso concomitante de agonistas adrenergicos y antagonistas muscarinicos: Ambos son capaces de producir taquicardia, Ia cual se manifiesta en presencia de los dos en forma mÆs intensa (suma de los efectos).

Sinergismo de Potenciaciôn: uno de los fÆrmacos presenta actividad intrinseca,es decir es capaz de producir el efecto; el otro fÆrmaco es capazde uayuda.0 a que ese efecto se realice mØs fØcilmente, pero de por SI, no posee actividad. Ejemplo: Uso de penicilinas en conjunto con inhibidores de las betalactamasas. Existen bacterias capaces de producir estas enzimas, las cuales hidrolizan a las penicilinas, impidiendo su efecto; si se administra un inhibidor de dichas enzimas aisladamente, no se apreciara un efecto notable, sin embargo, estas sustancia serÆn capacesde hacer que las penicilinas actUen mÆsfavorablemente, puesto que no se verØn destruidas.

Bibliografla:
Harman, J.G. et al. Goodman and Gilman’s: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. Pergamon Press, 1996. New York, U.S.A.

Kaizung, Bertram G. Farmacologla Bªsica y Cllnica. 4ta ed. Editorial El Manual Modemo, 1991. Mexico, D.F.

De esta manera, bajo el amparo del compuesto de fOrmula (1) noes posible red mar todas las combinaciones terapØuticas dentro de la misma solicitud, toda vez que el compuesto senalado carece de novedad y por otra parte, la serie de sustancias definidas a lo largo de las clÆusulas Iy4 tambiØn han sido objeto de divulgaciôn con antelaciôn a la fecha de presentaciôn de la solicitud dentro de diferentes publicaciones, tales el caso del documento W09633980 (verfolio 210) que divulga la estructura quimica de Gefitinib, la que corresponde al compuesto No. 19 de la serie reclamada en la clÆusula1.

Y dado que el concepto comUn debe ser novedoso e inventivo, es evidente que en el caso del compuesto (1) y en el de la serie de inhibidores EGFR-quinasa se cumple este presupuesto, toda vez que de manera aislada han sido anticipados por el estado del arte, bien en todas sus caracteristicas tØcnicas como en el caso de Gefitinib, o en parte, como en el caso de aquellos inhibidores de EGFR-quinasa que se derivan a partir de los documentos W00055141 o W00218351 como es el caso del compuesto Ntmero 16. 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morlolin-4-il)etoxi]- 7-metoxi-quinazolina (ver folios 212 y 230).

En razOn a los argumentos expuestos es evidente que existirÆntantas invenciones como modalidades de combinaciôn reivindicadas, por lo que esta Superintendencia precisa la existencia de mÆs de un grupo inventivo dada la variabilidad de las caracterIsticas estructurales y funcionales de los compuestos inhibidores de EGFR quinasa, sin perjuicio de aquellos que pueda identificar el solicitante.

Grupo Inventivo 1.
Combinaciones del anticolinergico de fOrmula (1) y un inhibidor de EGFR quinasa que presenta un sustituyente tipo metil-oxo-morfolina-butiloxi en la posición 7 del anillo de quinazolina y un sustituyente tipo vinil-carbonil-amino en la posicion 6.

AnticolinØrgico derivado de escopina

Me

Metobromuro del ester de escopina con Æcido2,2-difenil-propi6nico

Inhibidores de EGFR-quinasa

NUmero 1.

(vinilcarboniI)amino]-quinazollna

ml?

NUmero 2. 4-R3-cloro4fluoro.fenil)aminoj-7-L2.((S)-6-metil-2-oxo.morfoljn-4-jI)-etoxj}.6. [(vinilcarbonil)amino].qulnazolina

NUmero 3. 4-[(3-cloro-4-fluoro.fenil)aminol-7-[4-((R)-6-metll-2-oxo.morfolin-4-iI).butiloxjj.6-(viniIcarboniI)amino].quinazoIina
NUmero 4. 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino].7.[4-((S)4metil.2-oxo-morfoljn4.iI)-butiloxij.6. [(vinilcarbonil)amino]-quinazoJina

NUmero 5. 4[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-(2,2-dimetil-6-oxo-mortolin4.iI).butiloxiJ-6-((vinHcarbonil)aminoj-quinazolina

Grupo Inventivo 2.
Combinaciones del anticolinergico de formula (1) y un inhibidor de EGFR quinasa que presenta un sustituyente tipo metil-1-oxo-morfolina-2-butenilo en la posiciOn 7 del anillo de quinazolina y un sustituyente tipo cicloalquil-aIquil(O..l)-oxi en la posiciOn 6.

Anticolinergico derivado de escopina

Metobromuro del ester de escopina con Æcldo2,2-difenil-propl6nico

Inhibidores de EGFR-quinasa

NUmero 6. 4.[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6.{[4-(mortolin-4.il)-1 -oxo-2.buten-1 -ill-amino}.7-ciclopropilmetoxl. quinazofina

Nümero 10. 4[(R)-(1-fenil-etil)aminoj-6{[4-(moifolin-4-iI)-1-oxo-2-buten-1-il]-amino}-7-ciclopropilmetoxi. quinazolina

NUmero 11.

NUme!o 12. 4-[(3-cIoro-4-fluorofenil)amlno]-6-{[4-((R)-6-metil-2.oxo-morfolin..4-il)-1-oxo-2-buten-I-11]-amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazollna

41
2J
F

bAt
0 NH

H3Cp 0 O)CI
60
NUmero 14. 44(3-cloro.4.ftuorofenil)aminoj.64(4-((R).6.metil.2-oxo-moloIIn-4-iI)-1-0x02-butefl-1-iIJ-amiflO}.7-[(S).(tetrahidrofuran-3-iI)oxij-quinazolina

NUmero 15. 4-[(3-cloro4-fluorofenhl)amino]-6.(E4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1 -oxo-2-buten-1 -iI]-amino}-7-ciclopropilmetoxl-quinazolina

Grupo Inventivo 3.
Combinaciones del anticolinØrgico de formula (1) y un inhibidor de EGFR quinasa que presenta un sustituyente tipo N,N-alquilamino-1-oxo-2-butenilo en la posiciOn 7 del anillo de quinazolina y un sustituyente tipo cicloalquil-aIquiI(0..j)-oxi en la posiciôn 6.

Anticolinergico derivado de escopina
Me

Metobromuro del ester de escopina con Æcido2,2-difenil-propi6nico

Inhibidores de EGFR-quinasa

Nümero 7.

quinazolina

HN,&

cl

CH3 00 ’ N’

NUmero 8. 4-[(3-cIoro4fluoro-feniI)amino]-64[4..(N,N-dimetiIamno)-1oxo-2-buteft1-iI]-amiflO}-7-ciclopropilmetoxi-qulnazolina

NUmero 9.

oxo-2-buten-1-iI)aminoj-7-ciclopropilmetoxi.quinazolina

NUmero 13. 4-t(3-cIoro4fIuorofeniI)amnoJ-6-{(4.[bis-(2-metoxieth)-amino-1 -oxo-2-buten-1-iI]-amino}-7. ciclopropilmetoxi-quinazolina

NUmero 17. 4-[(3-cIoro-4-fIuorofeniI)amino]-6.((4-[N-(2-metox.etiI).N-metiI-aminoJ-1-oxo-2-buten-1.il}amino)- 7-ciclopropitmetoxi-quinazolina

NCimero 18. 4-[(3-cloro4.fiuorofenhl)amlno]-6-{[4-(N,N-dimetil-amino)-l.oxo-2-buten-1-iljamino}-7. ciclopentiloxi-quinazolina

I

U

Nq

Grupo Inventivo 4.
Combinaciones del anticolinergico de formula (1) y un inhibidor de EGFR quinasa que presenta un sustituyente tipo morfolin-alquiloxi en la posiciOn 7 del anillo de quinazolina y un sustituyente tipo aiquil-oxi en la posiciOn 6.

AnticolinØrgico derivado de escopina

Me

Metobromuro del ester de escopina con Æcldo2,2-difenll-propi6nlco

Inhibidores de EGFR-qulnasa

NUmero 16. 4.[(3-cloro-4-fluorofenil)amlno]-6-[2-((S)-6-metll2.oxo-mortolin4.lI)etoxi]7-metoxl.qulnazollna

NUmero 19. 4-[(3-cloro.4-fluorofenil)amlno]6-[3-(morfoIIn.4-ll)-proplIoxl]-7-metoxi-qulnazolina (Gefitlnib)

En consecuencia, efectuado el estudio de unidad de invenciOn a posteriori - es decir, en virtud de los antecedentes tØcnicos revelados por el estado del arte - fue posible concluir que la materia tat y como se encuentra reivindicada no cumple con el requisito de unidad de invenciOn seæalado por el artIculo 25D. 486, por to que es preciso que el seæor solicitante dividala solicitud en tantos grupos inventivos como pueda identificar a fin de que exista un ünico concepto unificador en cada solicitud divisional y que acredite el efecto inesperado asociado a cada mezcla reivindicada a fin de dar cumplimiento al requisito de sustento tØcnico senalado en apartes
antenores.

En cumplimiento del articulo 45 de la DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dias

0?-?
24

contados a partir de la fecha de notificaciôn de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegarÆla patente.

NotifIquese el presente oficio c forme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capitulo quinto del titulo pri er de la Circular Unica NO 10 de 2001.

ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL

Directora de N vas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijaciOn en lista, de fecha

CONCEPTO TECNICO No. 2101 EXAMINADOR TECNICO
COdigo No. 202044