

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-040232- -00007-0000

Doctor

José Luis Salazar

Director de División de Nueva

Fecha: 2014-07-28 16:16:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 12.040.232

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Quinazolininas como inhibidores de los canales iónicos de potasio"

Solicitante: Bristol - Myers Squibb Company

RESPUESTA A LOS AUTOS NOTIFICADOS POR FIJACIÓN EN LISTA

DEL 06 DE MAYO DE 2014, OFICIO NO. 5154 Y OFICIO NO.5157 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador

Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)

El método de tratamiento encabezado en términos de procedimiento definido en las reivindicaciones 13 a 15 no es patentable, de acuerdo con el Art. 20 literal d).

De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que no definen modalidades preferidas sino que repiten

innecesariamente las definiciones de los radicales de la reivindicación 1, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

Las reivindicaciones 1 a 9 no son concisas porque las definiciones de los radicales X, Y, Z, R2a, R11, R12, R13a a R13q2, R24, R25, R26 corresponden a géneros funcionales, por ejemplo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, haloalquilo, etc., sin que exista una divulgación que permita ejemplificar todas las posibles modalidades que se derivan de dicha definición. Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados.

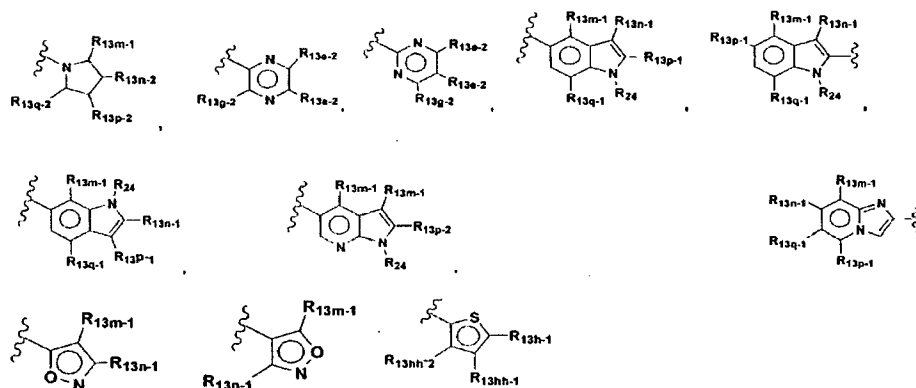
La reivindicación 10 no es clara porque no define inequívocamente los compuestos a los que hace referencia. Se sugiere a la solicitante incorporar el nombre IUPAC o la estructura de dichos compuestos.

Las reivindicaciones 12 y 18 no definen claramente la composición, toda vez que no establecen los fármacos específicos adicionales. Se sugiere a la Solicitante incorporar los fármacos que corresponden a las combinaciones que presentan sustento técnico en la descripción.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla toda vez que no se incorporan ejemplos que muestren la síntesis y/o actividad biológica de modalidades de compuestos de fórmula (I):

- donde X, Y, Z corresponden a NO₂, alquilo C1-10, alcoxi C1-10, haloalquilo C2-10, alqueno, alquino, heteroarilo, SO₂NR₁₁R₁₂, CONR₁₁R₁₂, NR₁₁CONR₁₁R₁₂, NCOR₁₁, NR₁₁SO₂NR₁₁R₁₂, OCO NR₁₁R₁₂.
- donde R2 corresponde a

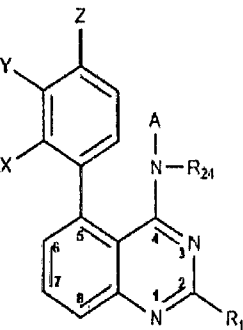
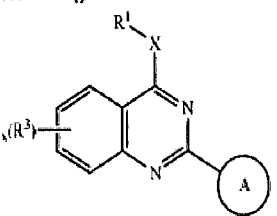
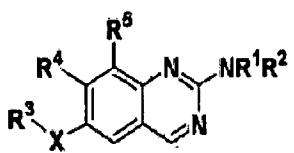
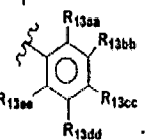


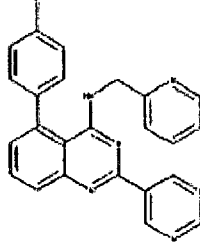
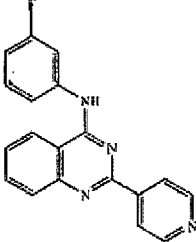
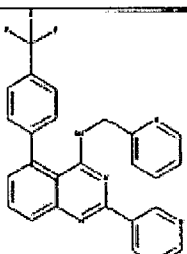
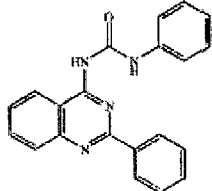
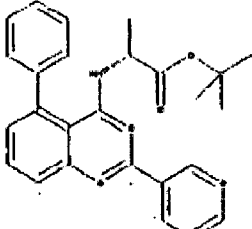
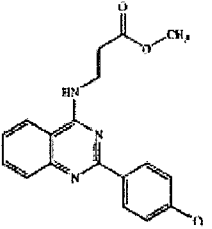
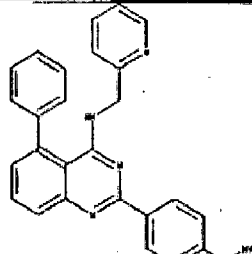
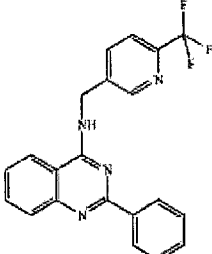
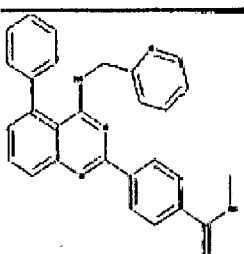
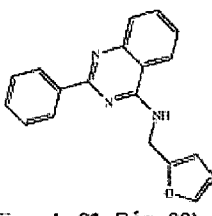
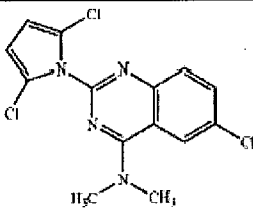
- donde R1 corresponde a: alquilo C3-10, alquenilo C2-12, cicloalquilo C4-10
- donde R13, R13a, R13aa, R13b, R13bb, R13c, R13cc, R13d, R13dd, R13e, R13ee, R13f, R13g, R13h, R13hh, R13j, R13m, R13n, R13o, R13p, R13q corresponden a heteroarilo 4-12 miembros, heterociclo 4-12 miembros, heteroarilo 4-12 miembros-alquilo y NO₂.

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 28 grupos inventivos, sin perjuicio que la Solicitante establezca grupos inventivos adicionales.

Tabla 3.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuestos de fórmula [I] 	Compuestos de fórmula (I) (Pág. 5, Párr. [0029] a Pág. 6, Párr.0040)  Donde X es O o NR2	Compuestos de fórmula (I) (Pág. 3, Línea 1 a Pág. 12, Línea 58) 
Donde X, Y, Z son seleccionados de H, halógeno, haloalquilo C1, heterociclilo de 4 a 12 miembros, CO2R11 o NR11R12	Donde R3 es QRX donde Q es un enlace o alqueno C1-6 y Rx es R1 (H, C1-6, un anillo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido), =O, =NR, halógeno, NO2, entre otros	Donde X es un enlace o CR7aR7b y R3 representa alcoxi inferior, arilo sustituido, heterociclo sustituido, NR8aR8b. R4 y R5 son H, halógeno, OH, alquilo, alqueno, alcoxi, arilo, un grupo heterocíclico
R1 es (CH2)nSO2NR11R12, (CH2)mCO2R11, (CH2)n-NR11SO2R12, piridina, 	El grupo A es un anillo monocíclico de 5-7 miembros con 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, o bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido por R5, donde R5 es QRX donde Q es un enlace o alqueno C1-6 y Rx es H, C1-6, =O, =NR, halógeno, NO2, CN, NRCOR, NRCON(R)2, SOR, So2R, SO2NR2, NRSo2R, NRSo2N(R)2, COCOR, COCH2COR, entre otros	R1 y R2 son H, alquilo sustituido o no, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo sustituido o no, un grupo heterocíclico sustituido o no, CONR6aR6b.
Donde A corresponde a (CH2)mR2, CHR25R26, CHR26CO2R2a, donde R2 es seleccionado de alquilo, piridina sustituida	R1 es H, C1-6, un anillo monocíclico de 5-7 miembros con 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, o bicíclico de 8-10 miembros, o junto con R2 y el N forman un anillo mono o bicíclico de 3-12 miembros	No menciona
R24 es H, alquilo C1-10, cicloalquilo, heteroarilo 4-12 miembros, heterociclilo 4-12 miembros opcionalmente sustituidos	R2 es H, C1-6, un anillo monocíclico de 5-7 miembros con 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O o S, o bicíclico de 8-10 miembros, o junto con R1 y el N forman un anillo mono o bicíclico de 3-12 miembros	No menciona

Características esenciales	D1	D2																
 (Ejemplo 88, Pág. 329)	 (Ejemplo 6, Pág. 63)	<table><tr><th>NR¹R²</th><th>R³</th><th>R⁴</th><th>R⁵</th></tr><tr><td>NH₂</td><td></td><td>OMe</td><td>H</td></tr></table> (Ejemplo 2, Pág. 25)	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	NH ₂		OMe	H								
NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵															
NH ₂		OMe	H															
 (Ejemplo 95, Pág. 330)	 (Ejemplo 21, Pág. 64)	<table><tr><th>NR¹R²</th><th>R³</th><th>R⁴</th><th>R⁵</th></tr><tr><td>NH-Pr</td><td></td><td>OMe</td><td>H</td></tr><tr><td>NH-Pr</td><td></td><td>OMe</td><td>H</td></tr></table> (Ejemplos 47 y 48, Pág. 29)	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	NH-Pr		OMe	H	NH-Pr		OMe	H				
NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵															
NH-Pr		OMe	H															
NH-Pr		OMe	H															
 (Ejemplo 233, Pág. 491)	 (Ejemplo 35, Pág. 66)	<table><tr><th>NR¹R²</th><th>R³</th><th>R⁴</th><th>R⁵</th></tr><tr><td>NH-Pr</td><td></td><td>OMe</td><td>H</td></tr><tr><td>NH-Pr</td><td></td><td>OMe</td><td>H</td></tr><tr><td>NH-Pr</td><td></td><td>OMe</td><td>H</td></tr></table> (Ejemplos 191 a 193, Pág. 93)	NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	NH-Pr		OMe	H	NH-Pr		OMe	H	NH-Pr		OMe	H
NR ¹ R ²	R ³	R ⁴	R ⁵															
NH-Pr		OMe	H															
NH-Pr		OMe	H															
NH-Pr		OMe	H															
 (Ejemplo 158, Pág. 336)	 (Ejemplo 36, Pág. 66)																	
 (Ejemplo 246, Pág. 393)	 (Ejemplo 61, Pág. 69)																	
	 (Ejemplo 421, Pág. 114)																	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1. La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D1 consiste en la presencia del sustituyente fenilo en el anillo fenilo de quinazolina.

El efecto técnico que se origina al diseñar fenil-4-amino-2-aril-quinazolininas consiste en obtener alternativas terapéuticas para inhibidores de la función del canal de potasio Kv1 para el tratamiento o prevención de arritmias, enfermedad inflamatoria o inmunológica, diabetes, migrañas, entre otras.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención consiste en: cómo diseñar inhibidores de canales de potasio para el tratamiento o prevención de arritmias, enfermedad inflamatoria o inmunológica, diabetes o migrañas alternativos a los compuestos conocidos.

Sin embargo, el documento D2 divulga compuestos de fórmula (I) que presentan actividad inhibidora sobre p38MAPkinasa útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por la sobreproducción de citocinas o quimiocinas inflamatorias, tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedades del colon, entre otras (Pág. 3, Línea 1 a Pág. 12, Línea 58). Específicamente, el documento D2 menciona derivados de aminoquinazolininas que presentan sustituyentes fenil sustituidos por OH, halógeno, haloalquilo, entre otros, en el anillo fenilo de la quinazolina según los ejemplos 2 (Pág. 25), 47 y 48 (Pág. 29), 191 a 193 (Pág. 93), entre otros.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para diseñar compuestos alternativos que conserven el núcleo de 4-aminoquinazolina sustituidos en posición 2 por fenilo, piridina o anillos heterocíclicos de 5 miembros como lo divulga el documento D1, y de introducir grupos fenilo sustituidos como sustituyentes del anillo fenilo de la quinazolina como lo divulga el documento D2 y como lo sugiere D1 (que lo describe en la fórmula Markush pero no divulga ejemplos específicos) para inhibir los canales de voltaje útiles en el tratamiento o prevención de arritmias, enfermedad inflamatoria o inmunológica, diabetes o migrañas, por lo cual, la reivindicación 1 se considera obvia.

Reivindicación 11

La reivindicación 11 consiste en una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula [I].

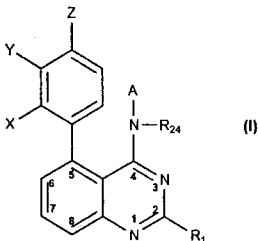
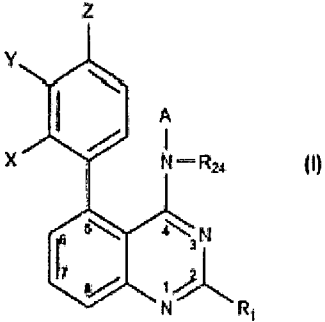
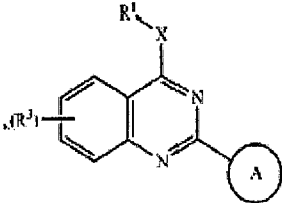
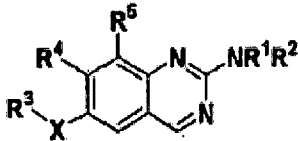


Tabla 4.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula [I].  (I)	Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula [I]. (Pág. 5, Párr. [0027-0028])  Donde X es O o NR2	Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula [I]. (Pág. 157, Rv. 66)  (I)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque divulga composiciones de inhibidores de canales de calcio y sodio dependientes de voltaje (Pág. 5, Párr. [0029] a Pág. 6, Párr. [0040]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D1 consiste en la presencia del sustituyente fenilo en el anillo fenilo de quinazolina. Sin embargo, D1 de forma general divulga la incorporación de grupos arilo y heterocíclicos como sustituyentes del anillo fenilo de la quinazolina aunque no incorpora ejemplos específicos que muestren dichas sustituciones.

El efecto técnico que se origina al diseñar composiciones de fenil-4-amino-2 arilquinazolinas consiste en obtener alternativas terapéuticas para inhibidores de la

función del canal de potasio Kv1 para el tratamiento o prevención de arritmias, enfermedad inflamatoria o inmunológica, diabetes, migrañas, entre otras.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver la invención consiste en: cómo diseñar composiciones de inhibidores de canales de potasio para el tratamiento o prevención de arritmias, enfermedad inflamatoria o inmunológica, diabetes o migrañas alternativas a las composiciones conocidas.

Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones de compuestos de fórmula (I) que presentan actividad inhibidora sobre p38MAPkinasa útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por la sobreproducción de citocinas o quimiocinas inflamatorias, tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedades autoinmunes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedades del colon, entre otras (Pág. 3, Línea 1 a Pág. 12, Línea 58). Específicamente, el documento D2 menciona derivados de aminoquinazolinás que presentan sustituyentes fenil sustituidos por OH, halógeno, haloalquilo, entre otros, en el anillo fenilo de la quinazolina según los ejemplos 2 (Pág. 25), 47 y 48 (Pág. 29), 191 a 193 (Pág. 93), entre otros.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para diseñar composiciones de compuestos alternativos que conserven el núcleo de 4-aminoquinazolina sustituidos en posición 2 por fenilo, piridina o anillos heterocíclicos de 5 miembros como lo divulga el documento D1, y de introducir grupos fenilo sustituidos como sustituyentes del anillo fenilo de la quinazolina como lo divulga el documento D2 y como lo sugiere D1 (que lo describe en la fórmula Markush pero no divulga ejemplos específicos) para inhibir los canales de voltaje útiles en el tratamiento o prevención de arritmias, enfermedad inflamatoria o inmunológica, diabetes o migrañas, por lo cual, la reivindicación 11 se considera obvia.

2. Respuesta a las observaciones del examinador

En primer lugar, se llama la atención a su Despacho en cuanto a que en el listado único de notificaciones de propiedad industrial del 6 de mayo de 2014, salieron dos oficios No. 5154 y 5157 para el expediente 12.40232, los cuales coinciden totalmente.

Consideramos que esto se debe a un error, y por lo tanto, se da respuesta a los dos oficios de la siguiente manera:

2.1 Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto de atender a las observaciones de claridad, unidad de invención y de nivel inventivo efectuadas por el examinador, y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante efectuar modificaciones a su solicitud en cualquier momento del trámite, sin que se presente ampliación a la memoria descriptiva originalmente presentada, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del originalmente presentado conformado por 10 reivindicaciones.

El examinador podrá notar que las reivindicaciones 1 a 5 se cancelaron, así como las anteriores reivindicaciones 13 a 15 correspondientes a materia no patentable.

La anterior reivindicación 10 se modificó a ejemplos incluidos de la solicitud los cuales están cubiertos por la nueva reivindicación 1. Aunque se considera que la reivindicación 1 estaba debidamente sustentada en la solicitud originalmente presentada. Mi representada presenta un nuevo pliego reivindicatorio el cual se limitó significativamente con el fin de agilizar el otorgamiento de la presente solicitud.

Por último, las anteriores reivindicaciones 12 a 18 se modificaron de tal forma que definen otros agentes terapéuticos.

2.2 Descripción:

El examinador objeta la descripción y afirma que esta no revela la invención en una forma completa y suficiente.

Al respecto, mi representada menciona que además de las modalidades, la descripción describe la síntesis de 324 ejemplos. Adicionalmente, como se mencionó anteriormente se presenta un nuevo pliego reivindicatorio el cual presenta limitaciones significantes.

Por lo anteriormente expuesto mi representada considera que la descripción si divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio

normalmente versada en la materia pueda ejecutarla.

2.3 Unidad de invención

Con el nuevo pliego reivindicatorio se supera la observación de unidad de invención ya que se restringió la materia a patentar a un único concepto común inventivo.

2.4 Nivel inventivo:

Con relación al nivel inventivo su Despacho establece que las reivindicaciones 1 a 9 y 11 carecen de nivel inventivo con fundamento en las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Por otro lado, el examinador reconoce el nivel inventivo de las reivindicaciones 16 a 18.

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *“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”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 y D2, por las siguientes razones:

Los compuestos de la presente invención (reivindicaciones 1-10) son quinazolininas con un grupo amino sustituido en la posición 4, un anillo fenilo opcionalmente sustituido en la posición 5, y un anillo piridilo en la posición 2.

Por el contrario, el documento D1 revela quinazolininas, como inhibidores de los canales iónicos, los cuales generalmente describen una variedad de sustituyentes en las posiciones 2 y 4 de la quinazolinina y generalmente describe sustituyentes en la posición 5-8 por medio de la definición de R^3 . Sin embargo, no existe una enseñanza o sugerencia directa de un fenilo en la posición 5, o la combinación de un 5-fenilo junto con un 2-piridilo y un grupo 4-amino-metil-piridilo.

El documento D2 revela quinazolinas, sin embargo, las quinazolinas del documento D2 no tienen ninguna sustitución en las posiciones 4 o 5 de la quinazolina. Ni tampoco existe ninguna enseñanza o sugerencia de la sustitución en estas posiciones. El documento D2 revela un grupo amino en la posición 2 de la quinazolina. No existe enseñanza o sugerencia en el documento D2 para modificar el grupo amino en la posición 2 para obtener un grupo piridilo, ni tampoco existe ninguna sugerencia para proporcionar sustituyentes en las posiciones 5 o 8 de la quinazolina.

Por lo tanto, una persona medianamente experta en la material no buscaría los inhibidores p38 MAP quinasa de la referencia D2 para encontrar sugerencias de cómo modificar compuestos para obtener inhibidores de los canales iónicos de potasio.

Aún si alguna persona experta revisara el documento D2, no habría motivación dentro del documento D2 como lo sugiere el examinador ya que el documento D2 no enseña ninguna sustitución en las posiciones 4 o 5 de la quinazolina, ni tampoco existe ninguna enseñanza o sugerencia de un sustituyente piridilo en la posición 2.

Se considera que no hay enseñanza ni sugerencia en los documentos D1 y D2 que proporcionara motivación para obtener los compuestos de la presente invención, no obstante, la solicitud describe los resultados inesperados obtenidos de los compuestos de la presente invención con relación a los compuestos del documento D1, por favor, ver tabla 3 (página 519 de la descripción). La patente US Patent No. 7,713,983 es la patente otorgada en base al documento D1.

En consecuencia, la presente invención no solamente es novedosa como ya lo ha reconocido su Despacho sino que también cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo con relación a los documentos D1 y D2.

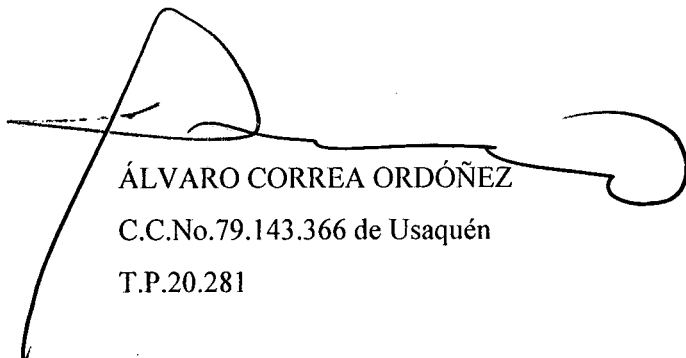
En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente US 8,575,184 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. Aún cuando entiendo que ésta decisión de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

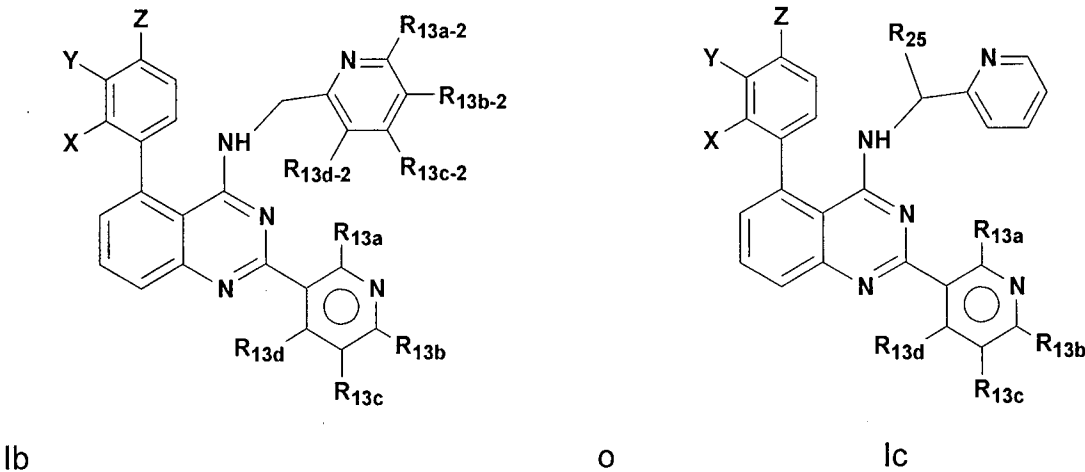
Anexos: - Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 10
 reivindicaciones
 - Copia de la Patente US 8,575,184.

BOGMGT/BOGDMS-#2240720-V1-P2012_000007-MEMORIAL_RESPUESTA_A_AUTO_DE_FONDO.DOC

REIVINDICACIONES MODIFICADAS PARA LA SOLICITUD DE PATENTE NO.

12.040.232

1. Un compuesto de fórmula (Ib) o (Ic):



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, en donde:

X es H;

Y es H o alcoxi C₁₋₆;

Z es H, alcoxi C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

R_{13a} es independientemente H, o -CN;

R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆;

R_{13b} es independientemente H, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄;

R_{13b-2} es independientemente H, o F;

R_{13c} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, un heteroarilo de 5 miembros, -CN, -(CH₂)_m-

SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₂₆, -NR₁₄R₁₄, -C(=NOR₁₄)NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, donde el cicloalquilo, alqueno, y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo están constituidos por átomos de carbono y 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, S u O;

R_{13c-2} es H;

R_{13d} es independientemente H, o -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄;

R_{13d-2} es H;

R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o un heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde el alquilo, y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heterociclilo están constituidos por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, S u O;

R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, alquilo C₁₋₆, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₆, -OCONR₂₄R₂₄, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OR₂₅, -CONR₂₄R₂₄, -SO₂R₂₄, o -NR₂₄R₂₄;

R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C₁₋₃ o

dos R₂₄ se toman junto con los átomos a los que están unidos formando un anillo piperidinilo, donde el anillo piperidinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más R_{24a};

R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de, -NR₂₅R₂₅;

R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C₁₋₃; y

R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃;

m es 0-4; y

n es 1-4;

con la condición de que X, Y, Z, R_{13a}, R_{13b}, R_{13d}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2} y R_{13d-2} no sean todos H cuando R_{13c} sea -C(=O)N(C₂H₄OCH₃)₂, -SO₂N(C₂H₄OH)₂.

2. El compuesto, enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en la que:

X es H;

Y es H, o alcoxi C₁₋₆;

Z es H, alcoxi C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆;

R_{13a} es independientemente H, o -CN-;

R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆;

R_{13b} es independientemente H, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄, o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄;

R_{13b-2} es independientemente H, o F;

R_{13c} es independientemente H, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo C₂₋₆, un heteroarilo de 5 miembros, , -CN, -(CH₂)_m-SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CONR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -(CH₂)_m-NR₁₄SO₂R₁₄, -NR₁₄SO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -CO₂R₂₆, -NR₁₄R₁₄, -C(=NOR₁₄)NR₁₄R₁₄ o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄, pudiendo estar el cicloalquilo, alquenilo, y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo están constituidos por átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, S u O;

R_{13c-2} es H;

R_{13d} es H;

R_{13d-2} es H;

R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo

C₁₋₆, o un heterociclilo de 5 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo y el heterociclilo opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo están constituidos por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, S u O;

R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OR₂₅, -CONR₂₄R₂₄, -SO₂R₂₄, o -NR₂₄R₂₄;

R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C₁₋₆, pudiendo estar el alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a};

R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de -NR₂₅R₂₅;

R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C₁₋₃; y

R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃;

m es 0-4; y

n es 1-4.

3. El compuesto, enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

X es H ;

Y es H, o alcoxi C₁₋₆;

Z es H, alcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

R_{13a} es independientemente H, o -CN;

R_{13a-2} es independientemente H, -OH, F, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆;

R_{13b} es independientemente H, alcoxi C₁₋₆, -CN, -NR₁₄SO₂R₁₄, -CO₂NR₁₄R₁₄, -NR₁₄COR₁₄, -NR₁₄CO₂R₁₄, -NR₁₄R₁₄, o -NR₁₄CONR₁₄R₁₄;

R_{13b-2} es independientemente H, o F;

R_{13c} es independientemente H, alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo C_{2-6} , un heteroarilo de 5 miembros, -CN, $-(CH_2)_m-$ SO_2R_{14} , $-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-CONR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{14}R_{14}$, $-(CH_2)_m-NR_{14}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14}R_{14}$, $-NR_{14}COR_{14}$, $-NR_{14}CO_2R_{14}$, $-NR_{14}R_{14}$, $-C(=NOR_{14})NR_{14}R_{14}$ o $-NR_{14}CONR_{14}R_{14}$, pudiendo estar el cicloalquilo, alquenilo, y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo están constituidos por átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, S u O;

R_{13c-2} es H;

R_{13d} es H;

R_{13d-2} es H;

R_{14} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} o un heterociclilo de 5 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo, y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo están constituidos por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, S u O;

R_{14a} se selecciona independientemente de F, haloalquilo C_{1-6} , -CN, $-CO_2R_{26}$, $-CO_2NR_{24}R_{24}$, $-OR_{25}$, $-SO_2R_{24}$, o $NR_{24}R_{24}$;

R_{24} se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C_{1-3} , pudiendo estar el alquilo opcionalmente sustituidos con uno o más R_{24a} ;

R_{24a} se selecciona independientemente de $-NR_{25}R_{25}$;

R_{25} se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C_{1-3} ; y

R_{26} se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} ;

m es 0-4; y

n es 1-4.

4. El compuesto, enantiómero, diastereómero, tautómero o sal del mismo, de la reivindicación 1, en el que:

X, Y, Z, R_{13a}, R_{13a-2}, R_{13b-2}, R_{13c-2}, R_{13d} y R_{13d-2} son H;

R_{13b}, en cada aparición, es independientemente H, alcoxi C₁₋₆, o -NR₁₄R₁₄;

R_{13c}, en cada aparición, es independientemente H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, un heteroarilo de 5 miembros, -(CH₂)_m-SO₂NR₁₄R₁₄, -CONR₁₄R₁₄ o -NR₁₄R₁₄, pudiendo estar el cicloalquilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o más R_{14a} y el heteroarilo está constituido por átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, S u O;

R₁₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, un heterociclilo de 5 a 6 miembros, pudiendo estar el alquilo, y heterociclilo opcionalmente sustituidos con 0-3 R_{14a} y el heteroarilo y heterociclilo están constituidos por átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo constituido por N, S u O;

R_{14a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de F, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -CN, -CO₂R₂₆, -CO₂NR₂₄R₂₄, -OR₂₅, -SO₂R₂₄, o -NR₂₄R₂₄;

R₂₄, en cada aparición, se selecciona independientemente de hidrógeno, o alquilo C₁₋₃, pudiendo estar el alquilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{24a};

R_{24a}, en cada aparición, se selecciona independientemente de -NR₂₅R₂₅;

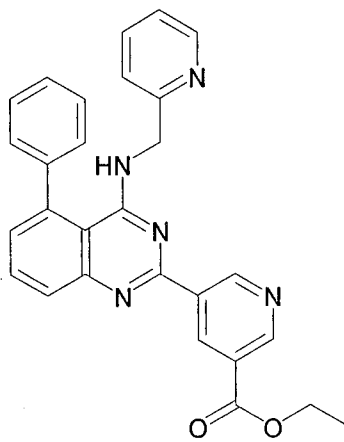
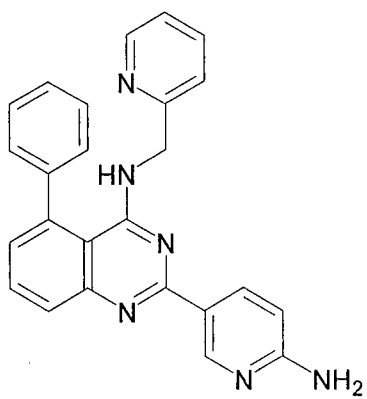
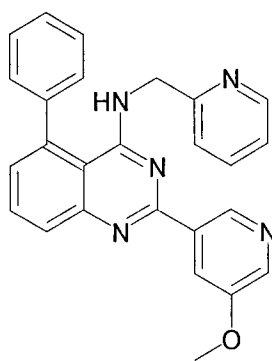
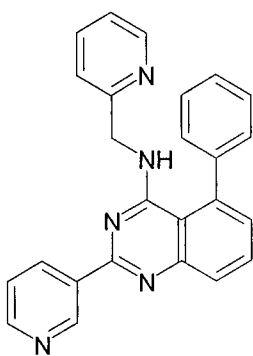
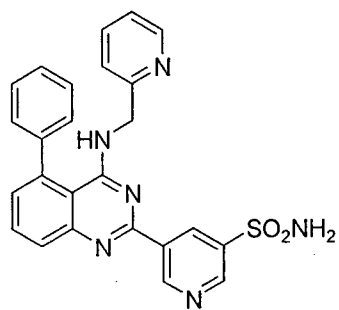
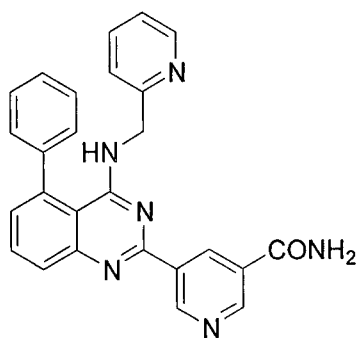
R₂₅, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃ y

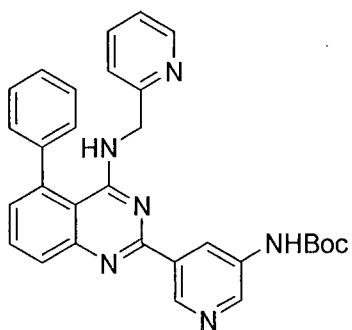
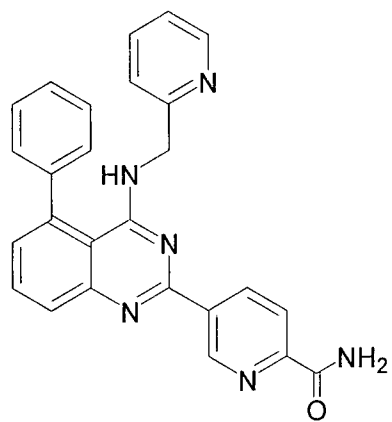
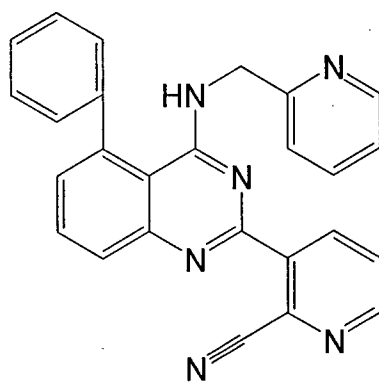
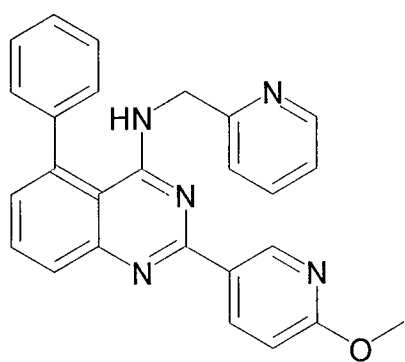
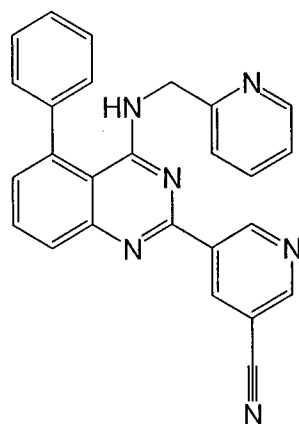
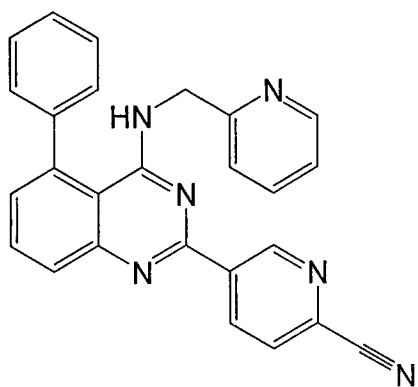
R₂₆, en cada aparición, se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃;

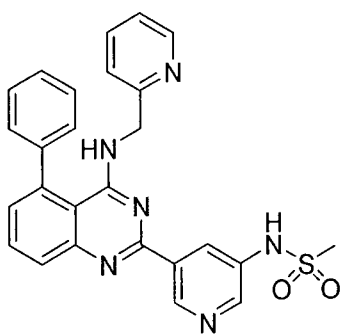
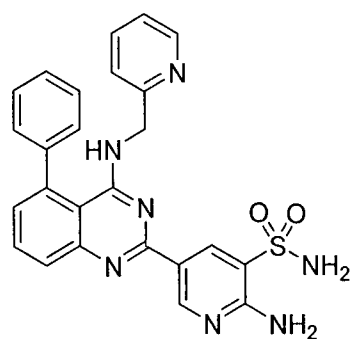
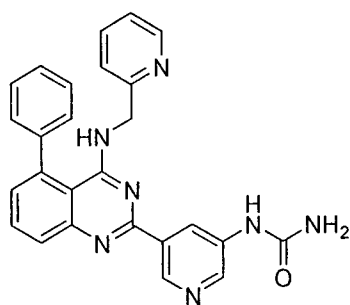
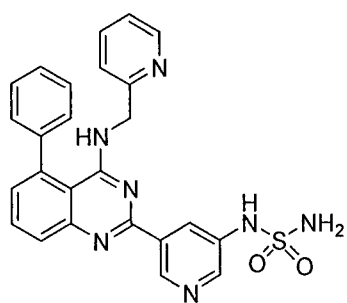
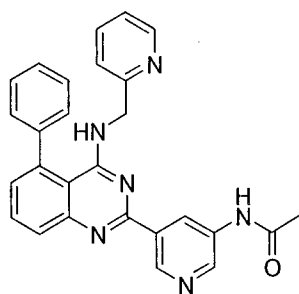
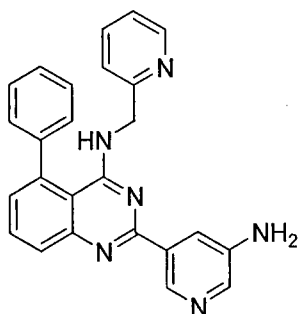
m es 0-4; y

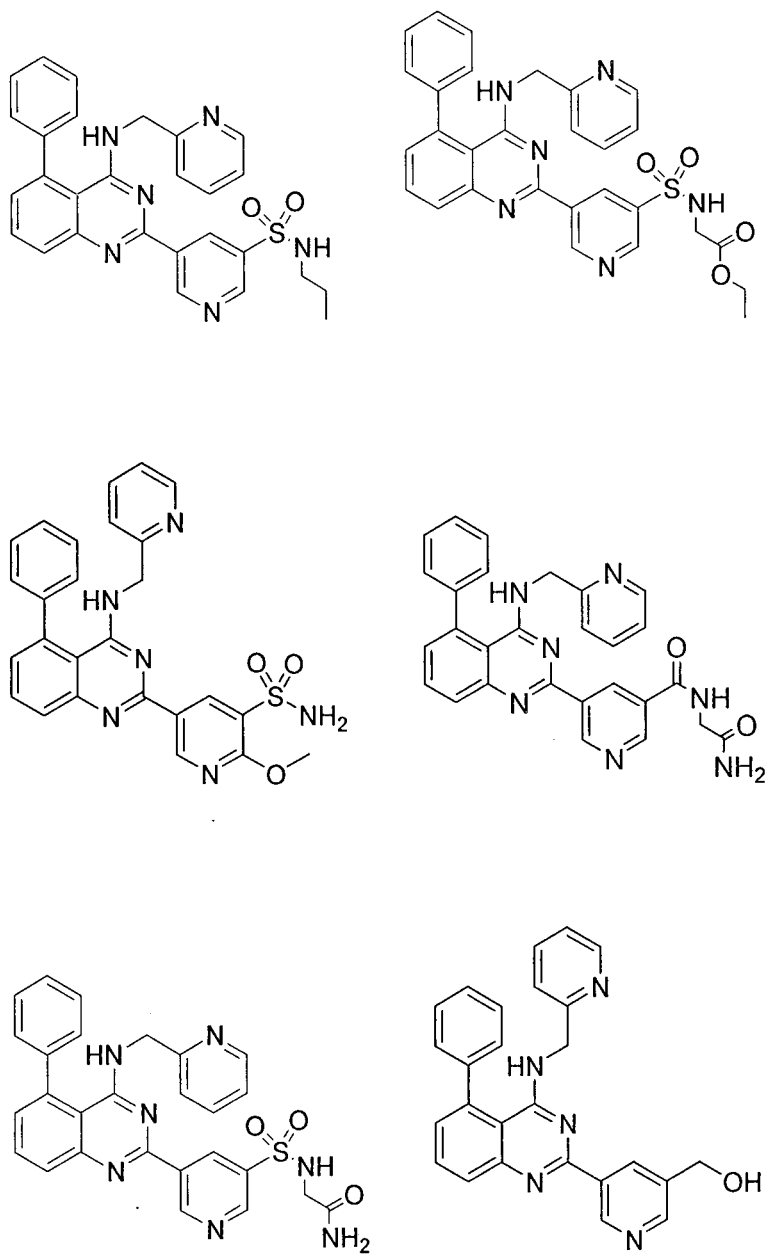
n es 1-4.

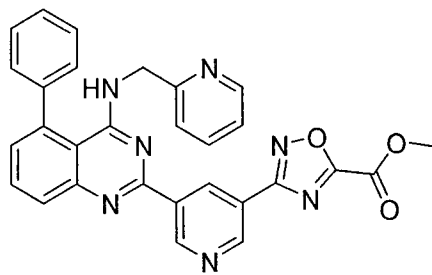
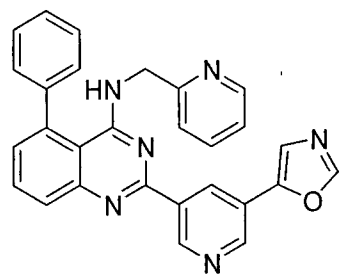
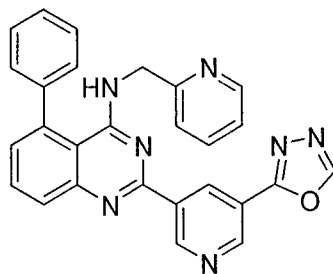
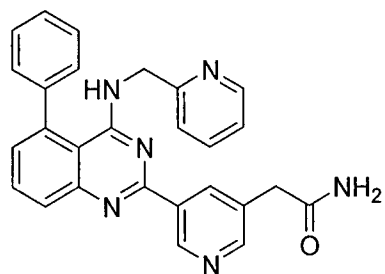
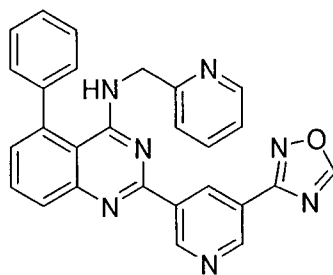
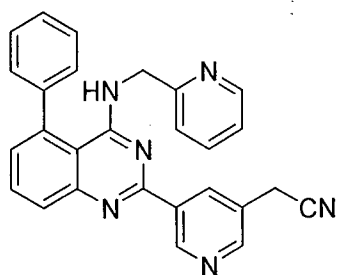
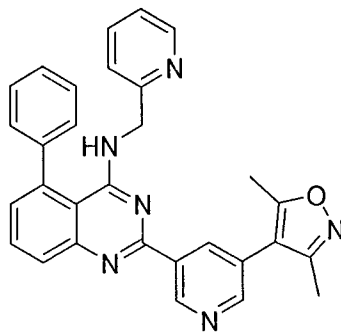
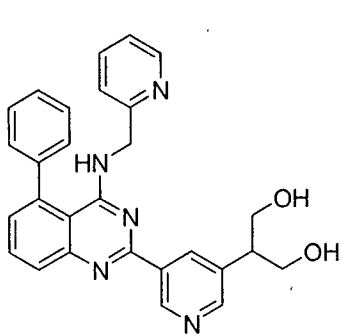
5. Un compuesto, enantiómero, diastereómero, o sal del mismo, seleccionado de:

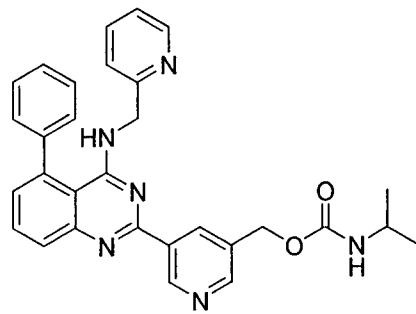
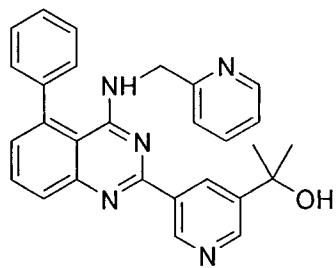
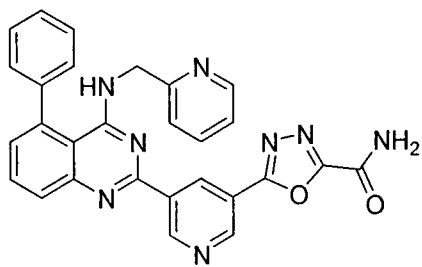
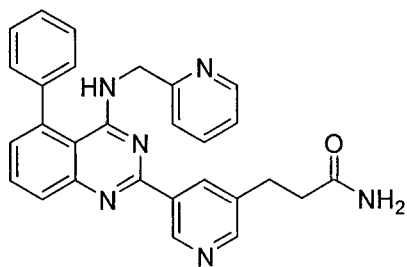
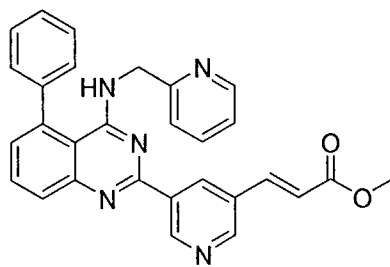
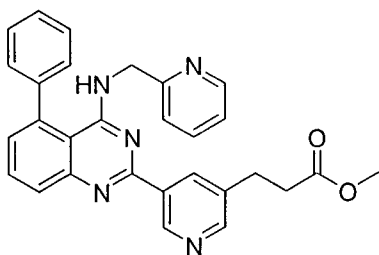
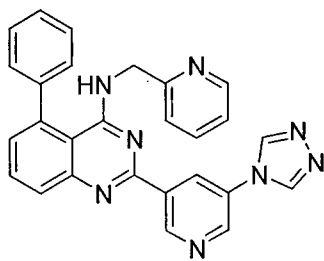
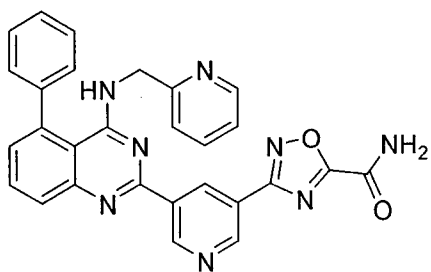


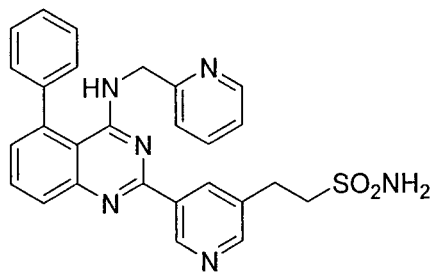
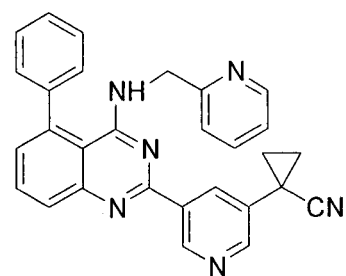
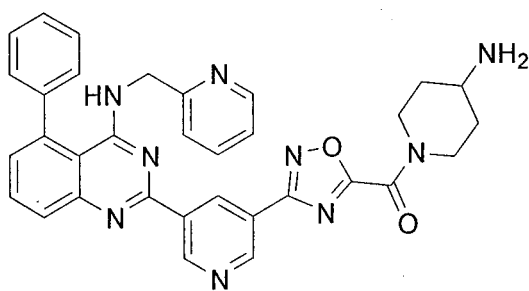
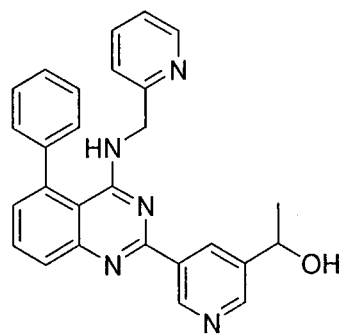
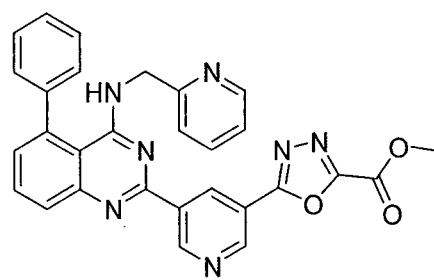
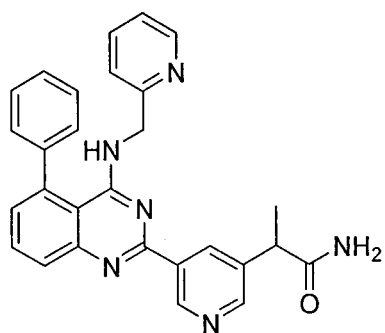
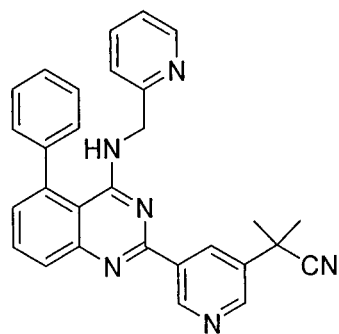
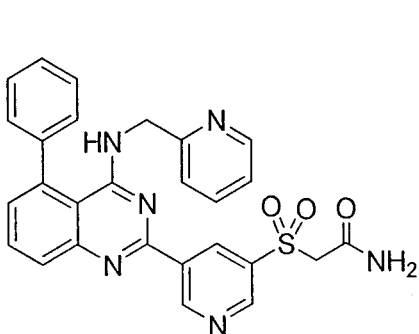
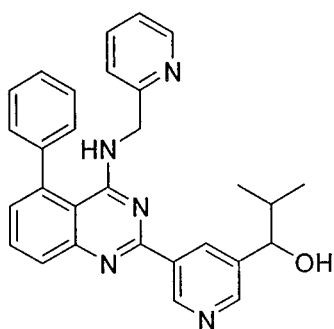


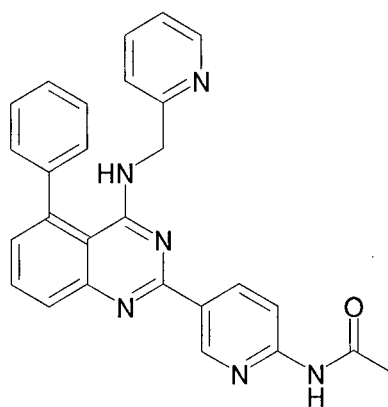
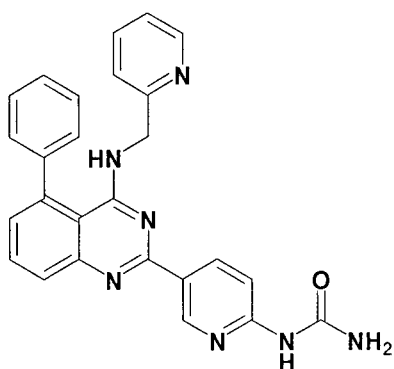
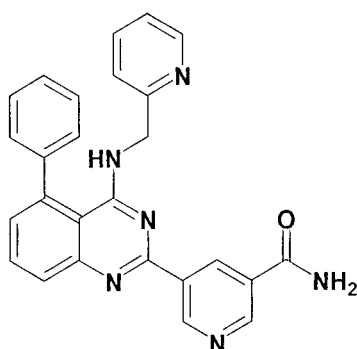
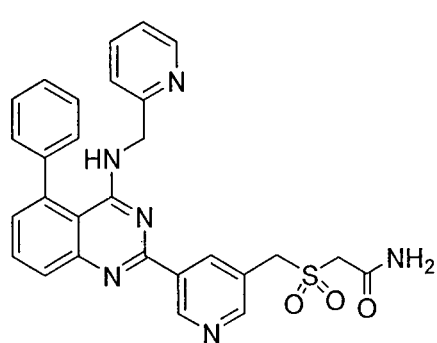
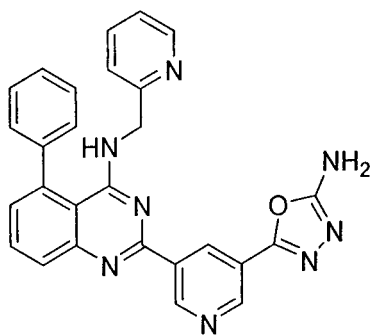
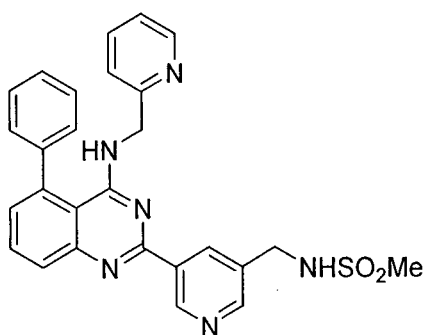


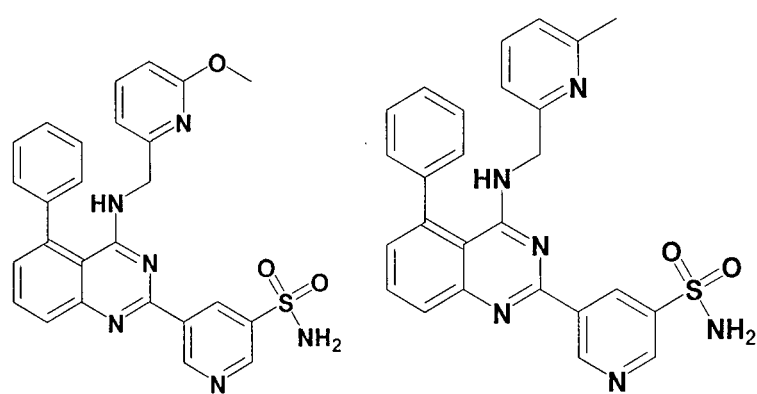
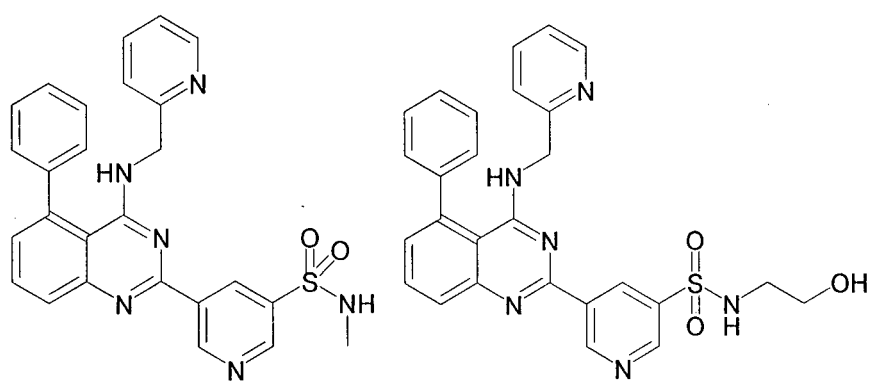
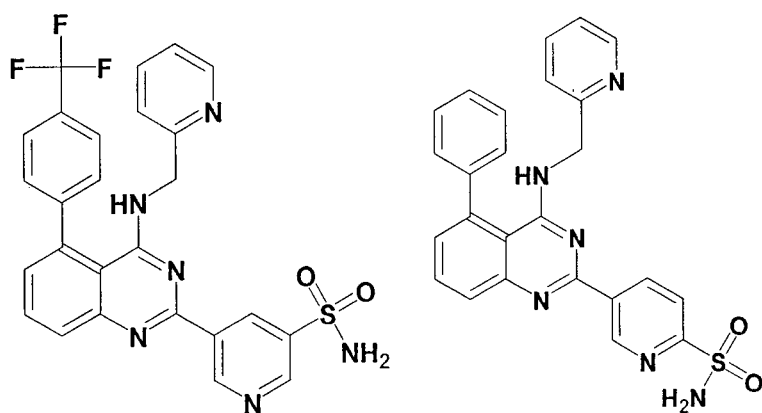


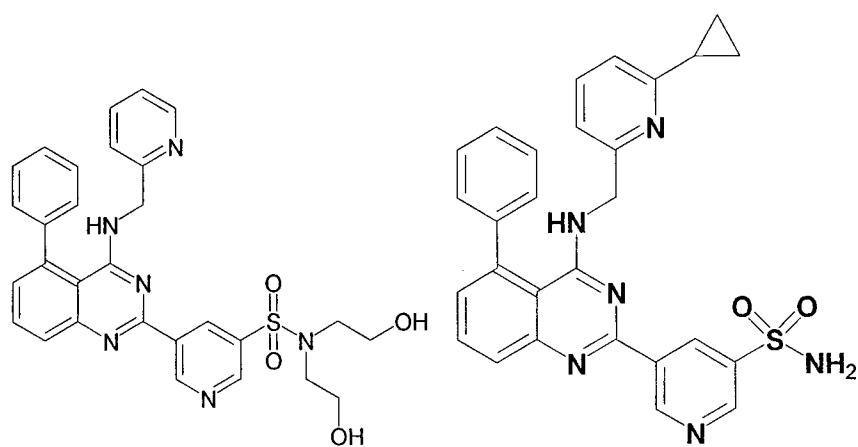
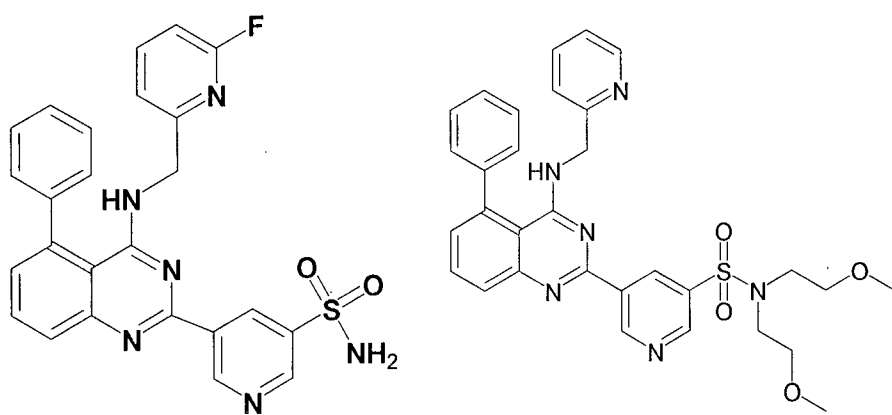
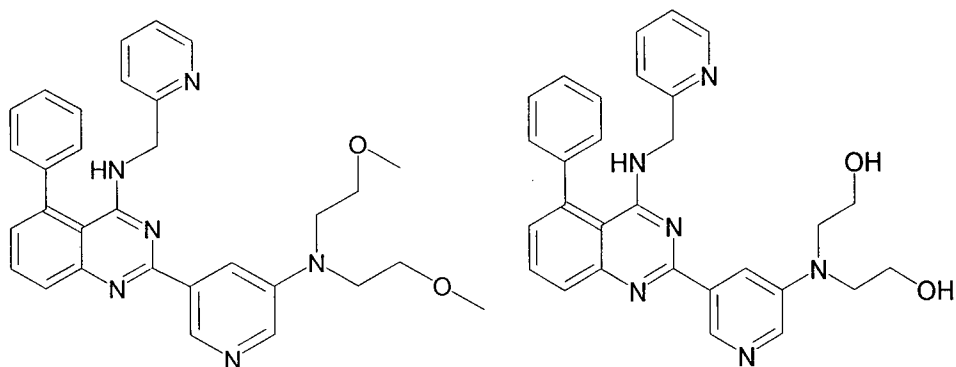


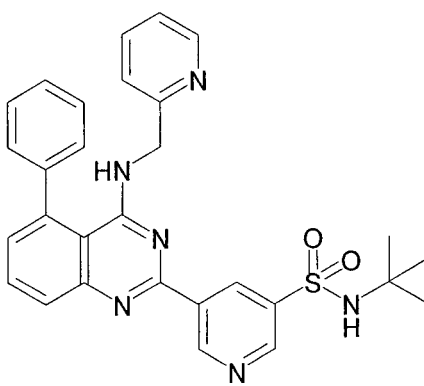
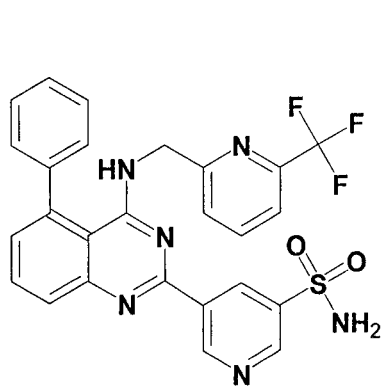
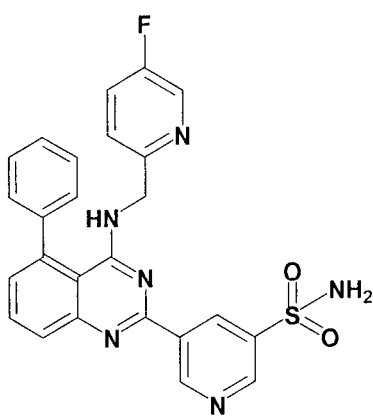
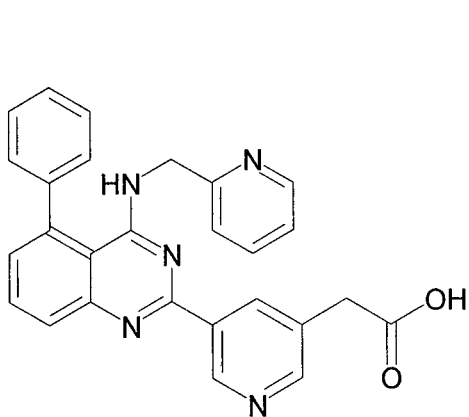
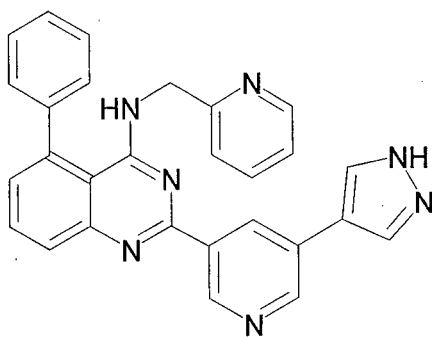
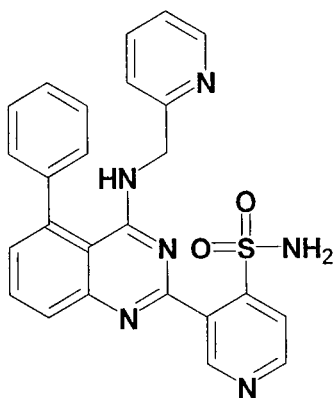


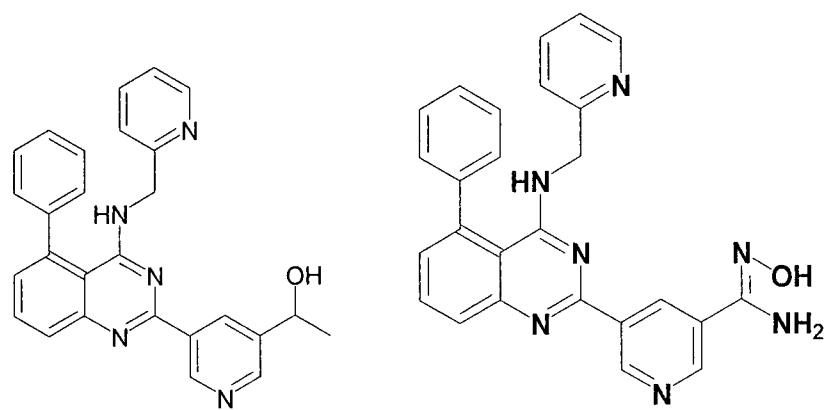
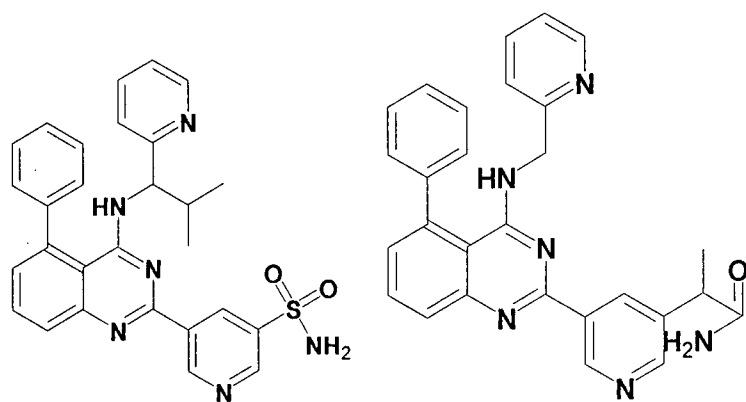
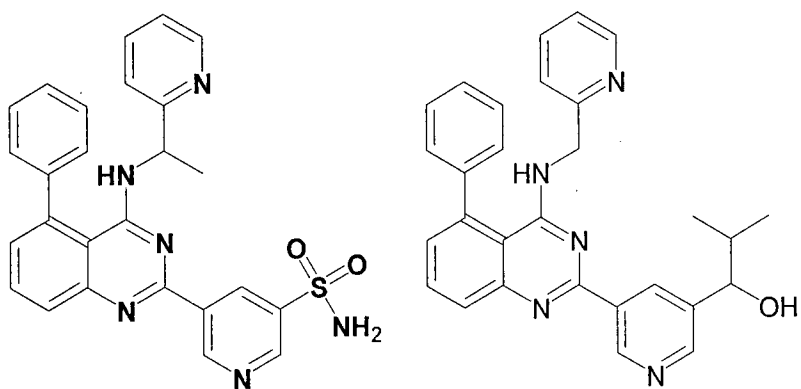


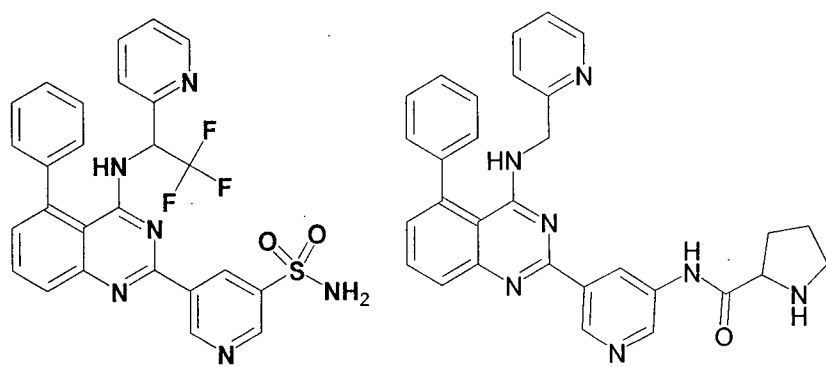
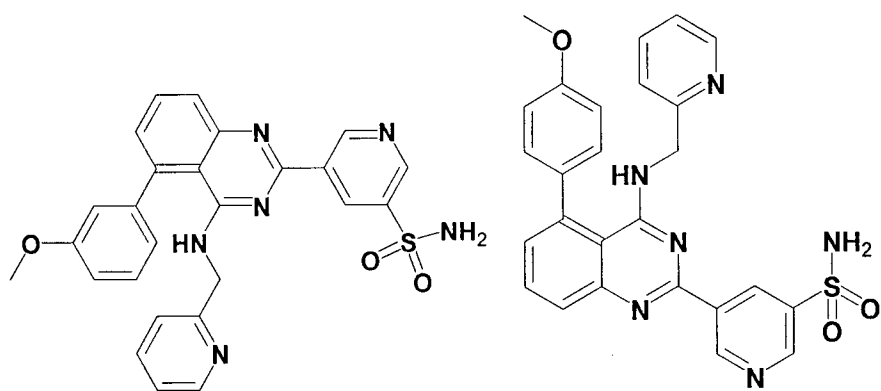
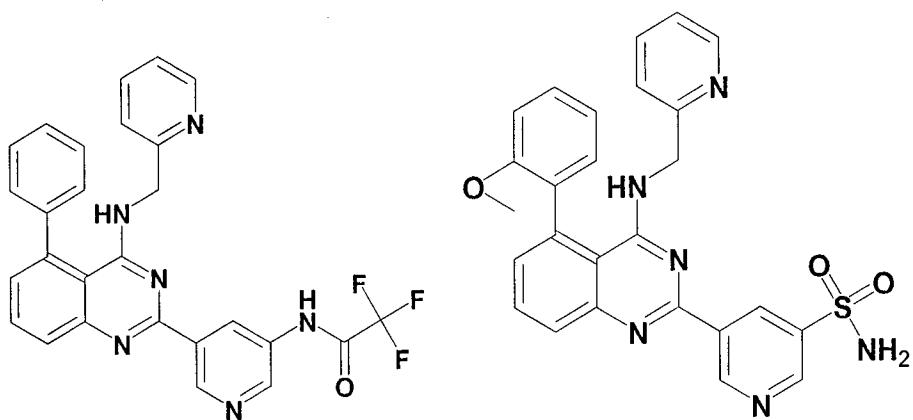


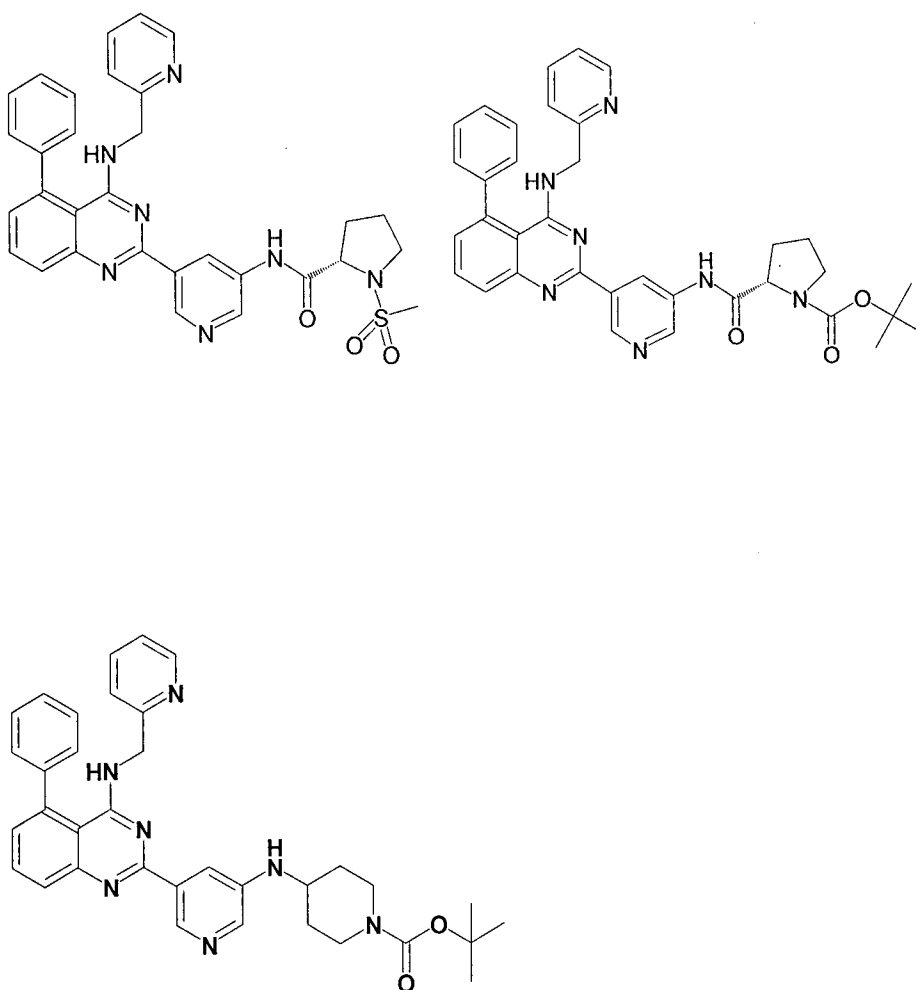










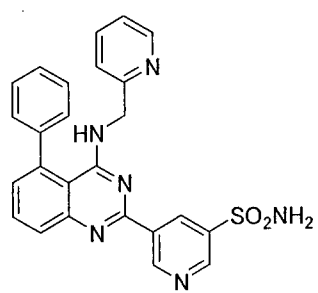


6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que comprende al menos otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona de agentes antiarrítmicos, bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiplaquetarios,

agentes antihipertensores, agentes antitrombóticos/antitrombolíticos, anticoagulantes, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes antidiabéticos, miméticos tiroideos, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y glicósidos cardíacos.

8. Un compuesto, donde el compuesto es



o una sal del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 8 o una sal de la misma.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, que comprende además al menos otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona de agentes antiarrítmicos, bloqueantes de los canales de calcio, agentes antiplaquetarios, agentes antihipertensores, agentes antitrombóticos/antitrombolíticos, anticoagulantes, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes antidiabéticos, miméticos tiroideos, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y glicósidos cardíacos.



US008575184B2

(12) **United States Patent**
Johnson et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,575,184 B2**
(45) **Date of Patent:** **Nov. 5, 2013**

(54) **QUINAZOLINES AS POTASSIUM ION CHANNEL INHIBITORS**

(75) Inventors: **James A. Johnson**, Pennington, NJ (US); **John Lloyd, Yardley**, PA (US); **Heather Finlay**, Skillman, NJ (US); **Ji Jiang**, West Windsor, NJ (US); **James Neels**, Newtown, PA (US); **Naveen Kumar Dhondi**, Kamareddy (IN); **Prashantha Gunaga**, Jambu Savari Dinne (IN); **Abhisek Banerjee**, Howrah (IN)

(73) Assignee: **Bristol-Myers Squibb Company**, Princeton, NJ (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **13/393,328**

(22) PCT Filed: **Sep. 1, 2010**

(86) PCT No.: **PCT/US2010/047430**
§ 371 (c)(1),
(2), (4) Date: **Feb. 29, 2012**

(87) PCT Pub. No.: **WO2011/028741**
PCT Pub. Date: **Mar. 10, 2011**

(65) **Prior Publication Data**
US 2012/0232068 A1 Sep. 13, 2012

Related U.S. Application Data
(60) Provisional application No. 61/239,452, filed on Sep. 3, 2009.
(51) **Int. Cl.**
A01N 43/54 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
C07D 239/72 (2006.01)
C07D 401/00 (2006.01)
(52) **U.S. Cl.**
USPC **514/266.2; 514/266.1; 544/283; 544/284**
(58) **Field of Classification Search**
USPC **544/283, 284; 514/266.1, 266.2**
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**
U.S. PATENT DOCUMENTS
5,324,839 A 6/1994 Clemence et al.
5,457,105 A 10/1995 Barker
5,475,001 A 12/1995 Barker
5,478,938 A 12/1995 Clemence et al.
5,569,658 A 10/1996 Barker
5,580,870 A 12/1996 Barker et al.
5,616,582 A 4/1997 Barker
5,654,307 A 8/1997 Bridges et al.
5,679,683 A 10/1997 Bridges et al.
5,707,989 A 1/1998 Himmelsbach et al.

5,955,464 A 9/1999 Barker
6,084,095 A 7/2000 Bridges et al.
6,184,226 B1 2/2001 Chakravarty et al.
6,248,771 B1 6/2001 Shenoy et al.
6,265,410 B1 7/2001 Bridges et al.
6,391,874 B1 5/2002 Cockerill et al.
6,455,534 B2 9/2002 Bridges et al.
6,476,031 B1 11/2002 Chakravarty et al.
6,521,620 B1 2/2003 Bridges et al.
6,596,726 B1 7/2003 Bridges et al.
6,605,615 B2 8/2003 Medina et al.
6,713,484 B2 3/2004 Bridges et al.
6,828,320 B2 12/2004 Cockerill et al.
7,678,802 B2 3/2010 Gonzalez et al.
7,713,983 B2 5/2010 Gonzalez et al.
2003/0220357 A1 11/2003 Bankston et al.
2004/0014774 A1 1/2004 Myers et al.
2004/0044204 A1 3/2004 Mederski et al.
2004/0248890 A1 12/2004 Gonzalez et al.
2005/0096327 A1 5/2005 Caprathe et al.
2005/0220784 A1 10/2005 Chakravarty et al.
2006/0019974 A1 1/2006 Mederski et al.
2006/0025406 A1 2/2006 Zembower et al.
2007/0049559 A1 3/2007 Pfeiffer et al.
2007/0293667 A1 12/2007 Mederski et al.
2008/0293739 A1 11/2008 Trede
2008/0306093 A1 12/2008 Servent et al.
2010/0160316 A1 6/2010 Gonzalez et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

CN 101575333 11/2009
WO WO 95/15758 6/1995
WO WO 96/09294 3/1996
WO WO 97/03069 1/1997
WO WO 97/23462 7/1997
WO WO 98/29397 7/1998

(Continued)

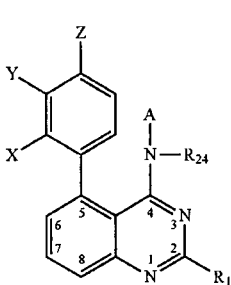
OTHER PUBLICATIONS

Patent Abstracts of Japan—JP 06263744; “Production of 2,4-Diaminoquinazolines” Pub Date: Sep. 20, 1994.

Primary Examiner — Paul V. Ward
(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Mary K. VanAtten; Terence J. Bogie

(57) **ABSTRACT**

A compound of formula (I) wherein A, X, Y, Z, R₁ and R₂₄ are described herein. The compounds are useful as inhibitors of potassium channel function and in the treatment and prevention of arrhythmia, I_{Kur}-associated disorders, and other disorders mediated by ion channel function.



40 Claims, No Drawings

US 8,575,184 B2
Page 2

(56)	References Cited		WO	WO 2005/087742	9/2005
			WO	WO 2005/121149	12/2005
	FOREIGN PATENT DOCUMENTS		WO	WO 2006/004722	1/2006
			WO	WO 2006/061642	6/2006
			WO	WO 2006/071095	7/2006
WO	WO 01/21596	3/2001	WO	WO 2006/089150	8/2006
WO	WO 01/83456	11/2001	WO	WO 2006/100310	9/2006
WO	WO 02/24667	3/2002	WO	WO 2006/105063	10/2006
WO	WO 02/062767	8/2002	WO	WO 2007/066127	6/2007
WO	WO 2004/017950	3/2004	WO	WO 2007/071055	6/2007
WO	WO 2004/030671	4/2004	WO	WO 2007/104560	9/2007
WO	WO 2004/030672	4/2004	WO	WO 2008/003702	1/2008
WO	WO 2004/056801	7/2004	WO	WO 2008/023357	2/2008
WO	WO 2004/056812	7/2004	WO	WO 2008/030120	3/2008
WO	WO 2004/069145	8/2004	WO	WO 2008/045529	4/2008
WO	WO 2004/078733	9/2004	WO	WO 2009/006141	1/2009
WO	WO 2004/111057	12/2004	WO	WO 2009/137797	11/2009
WO	WO 2005/003100	1/2005	WO	WO 2009/143246	11/2009
WO	WO 2005/007672	1/2005	WO	WO 2011/029054	3/2011
WO	WO 2005/080377	9/2005	WO	WO 2011/082337	7/2011