

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

268

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-048225-00002-0000
Fee: 2006-10-03 16:41:34 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEMI
Eve: 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE
QUINAZOLINONA AMIDA COMO INHIBIDORES DE
ENFERMEDAD MEDIADA POR CITOCINA".-Clase
C07D 239/91.-Expediente número 06-048.225.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 11 de Agosto de 2006.

2. Por medio del presente atentamente manifiesto a usted que, debidamente autorizado por mi representado, modifíco el título de la solicitud con el fin de dar respuesta al requerimiento solicitado por el señor Examinador, para que quede como sigue:

**"DERIVADOS DE QUINAZOLINONA AMIDA COMO
INHIBIDORES DE ENFERMEDAD MEDIADA POR CITOCINA"**

3. Anexo me permito presentar a usted:

- (a) Nueva página 1 correspondiente al nuevo Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención en el cual se ha modificado el título de la solicitud;
- (b) Nueva página 2, que reemplaza la originalmente presentada bajo el mismo número, de la descripción en la cual se ha modificado el título de la solicitud;

- (c) Nuevo extracto en sus dos formas y tarjeta de propietario, **que reemplazan los originalmente presentados**, el cual incluye el nuevo título.

4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

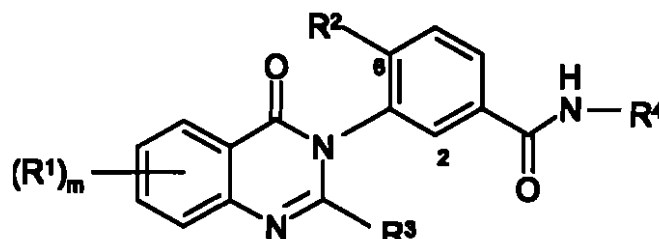
Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

**DERIVADOS DE QUINAZOLINONA AMIDA COMO INHIBIDORES DE
ENFERMEDAD MEDIADA POR CITOCINA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos de Formula I



en donde m es 0-2 y cada R^1 es un grupo tal como hidroxí, halógeno, trifluorometilo, heterocíclico y heterocíclico; R^2 es halogeno, trifluorometilo o alquilo(C_{1-6}), R^3 es hidrógeno, halógeno o alquilo(C_{1-6}); y R^4 es cicloalquilo(C_{3-6}); o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por citocinas.

DERIVADOS DE QUINAZOLINONA AMIDA COMO INHIBIDORES DE ENFERMEDAD MEDIADA POR CITOCINA

Esta invención se refiere a derivados de amida, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos los cuales son útiles como inhibidores de enfermedad mediada por citocina. La invención también se refiere a procesos para la fabricación de dichos derivados de amida, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos derivados de amida y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo por virtud de la inhibición de enfermedad mediada por citocina.

Los derivados de amida revelados en la presente invención son inhibidores de la producción de citocinas tales como el Factor de Necrosis de Tumor (de aquí en adelante TNF), por ejemplo $\text{TNF}\alpha$, y varios miembros de la familia de las interleucinas (de aquí en adelante IL), por ejemplo IL-1, IL-6 y IL-8. De acuerdo con lo anterior, los derivados de amida de la invención serán útiles en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas en las cuales ocurre la producción excesiva de las citocinas, por ejemplo la producción excesiva de $\text{TNF}\alpha$ o IL-1. Se sabe que las citocinas son producidas por una amplia variedad de células tales como los monocitos y macrófagos y que dan origen a una variedad de efectos fisiológicos los cuales se cree son importantes en enfermedad o condiciones médicas tales como inflamación e inmunoregulación. Por ejemplo, el $\text{TNF}\alpha$ y la IL-1 han sido implicados en la cascada de señalamiento celular que se cree contribuye a la patología de estados de enfermedad tales como las enfermedades inflamatorias y alérgicas y la toxicidad inducida por citocina. También es sabido que, en ciertos sistemas celulares, la producción de $\text{TNF}\alpha$ precede y media la producción de otras citocinas tales como la IL-1.

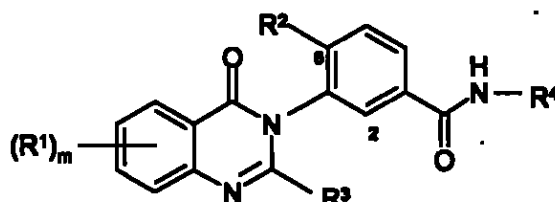
Los niveles anormales de las citocinas también han sido implicados en, por ejemplo, la producción de eicosanoides fisiológicamente activos tales como las prostaglandinas y los leucotrienos, la estimulación de la liberación de enzimas proteolíticas tales como la colagenasa, la activación del sistema inmne, por ejemplo mediante la estimulación de las células auxiliares T, la activación de la actividad de osteoclasto que conduce a la resorción de calcio, la estimulación de la liberación de proteoglucanos desde, por ejemplo,

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06-048.225 (22) Fecha de solicitud: 19-05-06 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 0324790.5 24-10-03 GB		(51) Int Cl: C07D 239/91 (71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB (72) Inventor(es) BROWN, Dearg, Sutherland y NASH, Ian, Alun. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-05-06 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 22-10-04 No. de solicitud PCT/GB2004/004474		(87) Publicación internacional Fecha: 12-05-05 N° publicación: WO 2005/042502 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE QUINAZOLINONA AMIDA COMO INHIBIDORES DE ENFERMEDAD MEDIADA POR CITOCINA			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la Fórmula I



en donde m es 0, 1 ó 2;

R¹ es halógeno, hidroxil, clano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), alcanolio(C₂₋₆), alquiltio(C₁₋₆), alquilosulfonilo(C₁₋₆), alquilosulfonilo(C₁₋₆), hidroxi-alcoxi(C₂₋₆), amino-alcoxi(C₂₋₆), clano-alcoxi(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alcoxi(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alcoxi(C₂₋₆), carbamoil-alcoxi(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), di[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆), carbamoil-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), hidroxi-alquilamino(C₂₋₆), clano-alquilamino(C₂₋₆), halógeno-alquilamino(C₂₋₆), amino-alquilamino(C₂₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilamino(C₂₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilamino(C₂₋₆), heteroarilo, heteroaril-alquilo(C₁₋₆), heteroariloxi, heteroaril-alcoxi(C₁₋₆), heteroarilamino, heterociclilo, heterociclil-alquilo(C₁₋₆), heterocicliloxi, heterociclil-alcoxi(C₁₋₆) y heterocicliloamino,

y en donde cualquier grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo en un sustituyente R¹ puede opcionalmente tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno, alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆),

alquinilo(C₂₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆)-alcoxi(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆), carboxi, alcocarbonilo(C₁₋₆), alcocarbonilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), N-alquilcarbamoil(C₁₋₆), N,N-di-[alquil(C₁₋₆)]carbamoil, alcanoil(C₂₋₆), amino, alquilamino(C₁₋₆), di-[alquil(C₁₋₆)]amino, halógeno-alquilo(C₁₋₆), hidroxi-alquilo(C₁₋₆), alcoxi(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆), clano-alquilo(C₁₋₆), carboxi-alquilo(C₁₋₆), amino-alquilo(C₁₋₆), alquilamino(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆) y di-[alquil(C₁₋₆)]amino-alquilo(C₁₋₆),



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

274

Industria y Comercio

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA **PATENTE DE INVENCION** **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** **DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud: 06-048.225

(22) Fecha de solicitud: 19-05-06

(51) Clasificación Internacional: C07D 239/91

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) BROWN, Dearg , Sutherland y NASH, Ian, Alun.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0324790.5	24-10-03	GB

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-05-06

(87) Publicación Internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 12-05-05

Fecha de presentación de la solicitud: 22-10-04

N° publicación: WO 2005/042502 A1

No. de solicitud PCT/GB/2004/004474

(54) Título: DERIVADOS DE QUINAZOLINONA AMIDA COMO INHIBIDORES DE ENFERMEDAD MEDIADA POR CITOCINA