

221

LLORED A & CIA. S. A.

ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062939- -00001-0000

Fecha: 2008-06-09 17:15:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlcco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE QUINAZOL
MACROCICLICOS Y SU USO COMO MTKI".-Clase C07D 498/08;
A61K 31/529.-Expediente número 07-062.939.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente de 21 de Junio de 2007.
2. De conformidad con lo dispuesto en el Artículo 5.2.12 de la Circular Externa No. 03 de 28 de Abril de 2003, y estando dentro del plazo de seis meses contados desde la fecha de la publicación de la solicitud en la Gaceta de la Propiedad Industrial número **583** de 18 de Diciembre de 2007, solicito a ese Despacho proceder a realizar el examen de patentabilidad de la presente invención.
3. Me permito recordar a usted, que tal como se informó en el Petitorio de la invención, la presente solicitud corresponde a Capítulo I.
4. Anexo me permito acompañar recibo número 08-43.636, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que dicho examen causa.

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

222

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062939- -00001-0000

Fecha: 2008-06-09 17:15:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 43,636
FECHA : JUNIO 3 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	VR. PAGO
ILLUREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756095	03/06/2008	6,621,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTID	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50805-01-01	SOLICITUDES	
		95 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
		TOTAL :	420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-62939

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **583** DE

FECHA **18 DE DICIEMBRE DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL **14 DE MARZO DE 2008**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



D1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 05-119403

54. TÍTULO "MACROCICLOS DERIVADOS DE LA QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61k 31/529 // A61P35/00

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTIVA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53,215

22. BOGOTÁ, D.C. 24 NOV 2005

S/plan
11 05 06
(SS)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Recepción: 3119433 Folios: 343
 Fecha (C): 2004-11-24 16:24:35
 Trámite: 011 PCT-ENTRADA 370 FASE NAC 411 PRELIMINAR
 Comentario: 600 DIVISION DE NUESTROS DEPARTAMENTOS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

27-DEC-05

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Dirección: Turnhoutseweg 30 B-2340, Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución: Bélgica.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredaccmacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredaccmacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Freyne Eddy Jean Edgard; Perera Timothy Pistro Suran; Buljinsten Peter Jacobus Johannes Antonius; Willems Marc; Diele Gaston Stanislas Marccla; Embrecht Werner Constant Johan; Ten Holte Peter; Rombout Frederik Jan Rita y Schultz-Fademrecht Carsten.

Dirección: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica y Via Mari 2, 4 00040 Torvalencia/Martin Pecceroto (Rome), Italia.

Nacionalidad o Domicilio: Bélgica o Italia.

⑤

PCT (66)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/005821Fecha: 25/05/04Publicación Internacional No. WO 2004/105765 A1Fecha: 09/12/04

⑥

Título (54)

"MACROCICLOS DERIVADOS DE LA QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIFROLIFERATIVOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/529 // A61P 35/00.

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

27/05/03

PCT/EP03/05723

EP

15/09/03

PCT/EP03/10288

EP

18/12/03

PCT/EP03/51081

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 88.681Fecha: 17/11/05

MACROCICLOS DERIVADOS DE LA QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

La invención se refiere a macrociclos derivados de la quinazolina que se encontró que poseen actividad antiproliferativa, tal como actividad anti-cancerosa y son útiles en métodos de tratamiento del organismo humano o animal, por ejemplo en la elaboración de medicamentos para uso en trastornos hiperproliferativos tales como la aterosclerosis, restenosis y cáncer. La invención también se refiere a procesos de elaboración de dichos derivados de la quinazolina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en la manufactura de medicamentos usados para lograr un efecto anti-proliferativo.

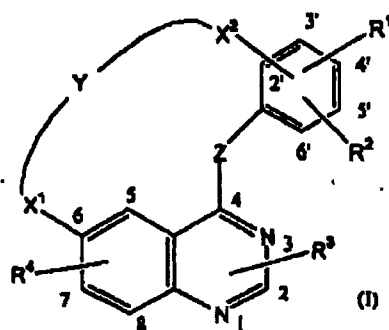
En particular, se encontró que los compuestos de la presente invención son capaces de inhibir las enzimas tirosina quinasas, llamadas también tirosina quinasas. Las tirosina quinasas son una clase de enzimas que catalizan la transferencia del fosfato terminal del adenosintrifosfato al grupo hidroxilo fenólico de un residuo de tirosina presente en la proteína blanco. Es sabido que diversos oncogenes, involucrados en la transformación de una célula en una célula tumoral maligna, codifican las enzimas tirosina quinasa incluyendo ciertos factores receptores tales como EGF, FGF, IGF-IR, IR, PFGF y VEGF. Esta familia de tirosina quinasas del receptor y en particular de la familia EGF de tirosina quinasas de receptor están presentes con frecuencia en cánceres humanos habituales tales como el cáncer de mama, cáncer pulmonar no microcítico, incluyendo adenocarcinomas y cáncer de pulmón de células escamosas, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago, cáncer de próstata, leucemia, y cáncer de ovario, bronquial o pancreático, que son ejemplos de trastornos de proliferación de células.

En consecuencia, se ha reconocido que la inhibición selectiva de tirosina quinasas será valiosa en el tratamiento de trastornos relacionados con la proliferación celular. Apoyo a favor de este punto de vista es provisto por el

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto que posee la fórmula



las formas N-óxidos, las sales de adición aceptables para uso farmacéutico y las formas estereoquímicamente isómeras del mismo, donde:

Z representa O, CH₂, NH o S; en particular Z representa NH;

Y representa -alquilo C₃-C₈-, -alquenilo C₃-C₈-, -alquinilo C₃-C₈-, -alquilo C₃-C₇-CO-NH- sustituido en forma optativa con amino, mono- o di(alquil C₁-₄)amino o alquilocarbonilamino C₁₋₄-, -alquenil-C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino o alquilocarbonilamino C₁₋₄-, -alquinil-C₃₋₇-CO-NH- opcionalmente sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁-₄)amino o alquilocarbonilamino C₁₋₄-, -alquiloxi-C₁₋₅-alquilo C₁₋₅-, -alquil-C₁₋₅-NR¹³-alquilo C₁₋₅-, -alquil-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil-C₁₋₅-CO-NR¹⁵-alquilo C₁₋₅-, -alquil-C₁₋₅-CO-NH-, -alquil-C₁₋₅-NH-CO-, -alquil-C₁₋₃-NH-CS-Het²⁰-, -alquil-C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, -alquil-C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃-, -CO-NH-alquilo C₁₋₅-, -NH-CO-alquilo C₁₋₅-, -CO-alquilo C₁₋₇-, -alquil-C₁₋₇-CO-, -alquil-C₁₋₅-CO-alquilo C₁₋₅-, -alquil-C₁₋₂-NH-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, -alquil-C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁶R¹⁹-CO-, -alquil-C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquil-C₁₋₃-CO-, -alquil-C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo C₁₋₃- o -NR²²-CO-alquil-C₁₋₃-NH-;

X¹ representa una unión directa, O, -O-alquil-C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹¹-, -NR¹¹-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂;

X² representa una unión directa, O, -O-alquilo C₁₋₂-, CO, -CO-alquilo C₁₋₂-, NR¹²-, -NR¹²-alquilo C₁₋₂-, -CH₂-, -O-N=CH- o -alquilo C₁₋₂;

R^1 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxil, formilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , halo-fenil-carbonilamino-,

alcoxi C_{1-6} sustituido con halo,

alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil o halo;

R^2 representa hidrógeno, ciano, halo, hidroxil, hidroxycarbonilo-, Het^{16} -carbonilo-, alquiloxy-carbonilo C_{1-4} -, alquyl-carbonilo C_{1-4} -, aminocarbonilo-, mono o di(alquyl- C_{1-4})aminocarbonilo-, Het^1 , formilo, alquilo C_{1-4} -, alquilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} -, cicloalquiloxy C_{3-6} -, alcoxi C_{1-6} , Ar^5 , Ar^1 -oxi-, dihidroxiborano, alcoxi C_{1-6} sustituido con halo,

alquilo C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil o NR^5R^6 ,

alquyl-carbonilo C_{1-4} donde dicho alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxil o alquiloxy C_{1-4} -;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquiloxy C_{1-4} -, amino-, mono- o di(alquyl- C_{1-4})amino, alquylsulfonilo C_{1-4} - o fenilo;

R^4 representa hidrógeno, hidroxil, Ar^3 -oxi, Ar^4 -alquiloxy C_{1-4} -, -alquiloxy C_{1-4} -, alquenoxy C_{2-4} , sustituidos de manera opcional con Het^{12} , o R^4 representa alquiloxy C_{1-4} sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de alquiloxy C_{1-4} -, hidroxil, halo, Het^2 -, NR^7R^8 -, -carbonil- NR^8R^{10} o Het^3 -carbonilo-;

R^5 y R^6 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^7 y R^8 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , Het^8 , aminosulfonilo-, mono- o di(alquyl- C_{1-4})-aminosulfonilo-, hidroxialquilo

C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-, hidroxycarbonil-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁹-carbonilalquilo C₁₋₄-, Het¹⁰-carbonilo-, polihidroxi-alquilo C₁₋₄-, Het¹¹-alquilo C₁₋₄- o Ar²-alquilo C₁₋₄-;

R⁹ y R¹⁰ se selecciona cada uno de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-, Het⁴-, hidroxi-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o polihidroxi-alquilo C₁₋₄-;

R¹¹ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het⁵-, Het⁶-alquil-C₁₋₄-alquenilcarbonilo C₂₋₄-, sustituido en forma opcional con Het⁷-alquil-C₁₋₄-aminocarbonilo-, alquenilsulfonilo C₂₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo sustituido en forma opcional con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxil, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, alquiloxi-C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁶-alquilo C₁₋₄-, fenilalquiloxi-C₁₋₄-carbonilo-, Het¹⁷-, alquenil-C₂₋₄-carbonilo- sustituido de manera opcional con Het¹⁸-alquilaminocarbonilo-, alquenilsulfonilo-C₂₋₄-, alquiloxi-C₁₋₄-alquilo C₁₋₄- o fenilo sustituido con uno o cuando sea posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxil, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹³-, Het¹⁴-alquilo C₁₋₄- o fenilo sustituido de manera opcional con uno o cuando sea posible con dos o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, hidroxil, amino o alquiloxi C₁₋₄-;

R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan de manera independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄-, Het¹⁵-alquilo C₁₋₄-, alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄-;

R¹⁶ y R¹⁷ en forma independiente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₄-, sustituidos de manera opcional con fenilo, indolilo, metilsulfuro, hidroxil, tiol, hidroxifenilo, aminocarbonilo, hidroxycarbonilo, amino, imidazolo o guanidino;

R¹⁸ y R¹⁹ cada uno de manera independiente representan hidrógeno o alquilo C₁₋₄-, sustituidos de manera opcional con fenilo, indolilo, metilsulfuro,