

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-062939- -00005-0000

Fecha: 2011-10-31 17:15:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Re: PI.JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.-Solicitud de Patente de Invención
en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE QUINAZOL
MACROCÍCLICOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN".-Clase C07D 498/08; A61K 31/529.-Expediente número
07-062.939.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 12 de Agosto de 2011.
2. Con el fin de responder a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2169** en relación con la Claridad del capítulo reivindicatorio y el requisito de Novedad, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES**

De conformidad con las objeciones expuestas en el Concepto Técnico arriba mencionado, el señor Examinador ha establecido que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado no cumple con el requisito de claridad, toda vez que:

(i) *"La reivindicación 1 carece de concisión debido a que comprende un número demasiado alto de alternativas posibles dentro de la misma.*

La expresión "caracterizado adicionalmente en que ya sea" (f. 242), en la reivindicación 1 no es clara, ya que no se entiende si los sustituyentes de Y, R⁴ y Het², son solo los divulgados luego de dicha expresión o corresponden a los presentados previamente. Adicionalmente, esta expresión y condición de los compuestos no se encuentra sustentada en la descripción".

A partir de las objeciones anteriormente señaladas, así como de la lectura de los comentarios proporcionados por el señor Examinador en respuesta a los argumentos expuestos por el solicitante en su respuesta de 17 de Mayo de 2011, es completamente claro que la principal razón para objetar la claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado corresponde a la presencia en la reivindicación

1 de la expresión "*caracterizado adicionalmente en que ya sea*", de acuerdo con la cual los compuestos reivindicados se caracterizan **adicionalmente** en la forma como ha sido señalada en relación con ciertos grupos sustituyentes específicos.

En este sentido, me permito señalar que la clara intención de la expresión arriba mencionada es la de **adicionar una condición limitante al alcance de la reivindicación 1**, de acuerdo con la cual aquellos compuestos que no satisfagan los requerimientos listados después de la porción "*caracterizado adicionalmente en que ya sea*" están, obviamente, por fuera del alcance de la reivindicación.

Ahora bien, el señor Examinador ha señalado en repetidas oportunidades en su Concepto Técnico que la expresión bajo discusión y el contenido de la misma, carecen de sustento en la memoria descriptiva de la solicitud, por lo cual no puede ser aceptada como un elemento válido dentro del capítulo reivindicatorio. Sobre este hecho particular, el solicitante se permite señalar al señor Examinador que la condición de exclusión anteriormente mencionada ha sido plenamente revelada en el texto de la solicitud como fue originalmente presentado, tal como se puede apreciar en la línea 32 de la página 9 de la solicitud PCT/EP2005/056609 (correspondiente a la publicación internacional WO 2006/061417), en donde se ha empleado la expresión "*further characterized in that either*" para establecer que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) descrita en la invención se caracterizan adicionalmente por presentar ciertas restricciones particulares entre las que se encuentran las incluidas en la reivindicación 1 modificada mediante mi respuesta de 17 de Mayo de 2011.

En relación con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que debido a aspectos de la traducción del texto original al español, la expresión correspondiente a la anteriormente señalada aparece en la línea 10 de la página 17 del texto presentado ante esa Oficina como "*adicionalmente en donde ya sea*", siendo posiblemente ésta la razón por la que se ha afirmado en el Concepto Técnico No. **2169** que la modificación realizada carece de sustento en el texto de la solicitud.

Sin embargo, con el fin de corroborar que dicha limitación si fue contemplada y expuesta en el texto de la invención originalmente presentado, me permito dirigir la atención del señor Examinador al contenido de las páginas 17 a 19 del texto en español de la solicitud, en las que se revelan las limitaciones que caracterizan adicionalmente la materia tal como se encuentra actualmente reivindicada, particularmente en la línea 11 de la página 17 en donde se presenta la definición adicional del sustituyente Y tal como fue introducida en la reivindicación 1 modificada. Algo similar sucede con la definición adicional para el sustituyente R⁴, la cual corresponde a una restricción de las opciones que se encuentran listadas en las líneas 20 a 24 de la página 17; la definición adicional para R⁸ que corresponde a una

restricción de las opciones listadas en el primer párrafo de la página 18, y la definición para Het² la cual corresponde a una restricción de las opciones listadas de la línea 13 de la página 18 a la línea 9 de la página 19 de la memoria descriptiva inicialmente presentada.

De conformidad con todo lo anterior, y de la manera más respetuosa, el solicitante se permite manifestar al señor Examinador que no entiende las razones por las cuales afirma en su Concepto Técnico de manera categórica que *"esta expresión y condición de los compuestos no se encuentra sustentada en la descripción"*, toda vez que tal como ha sido demostrado, a partir de la lectura de la información contenida en la memoria descriptiva es claro que sí existe un sustento explícito en el texto de la solicitud para la limitación introducida en la reivindicación 1 modificada y que es objeto de la presente discusión.

No obstante lo anterior, con el fin de proporcionar una alternativa que permita comprender en forma más clara la limitación que ha sido introducida por el solicitante y que diferencia en forma efectiva el objeto de la solicitud de las enseñanzas del estado de la técnica, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante ha decidido modificar la redacción de la condición de exclusión de forma tal que la misma corresponde ahora a la siguiente expresión:

"caracterizado adicionalmente en que el compuesto satisface el requisito de que si Y no es -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, entonces R⁴ representa alquiloxi de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquiloxi de C₁₋₄-alquiloxi de C₁₋₄, NR³⁷R³⁸-carboniloxi, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, o Het²;
en donde

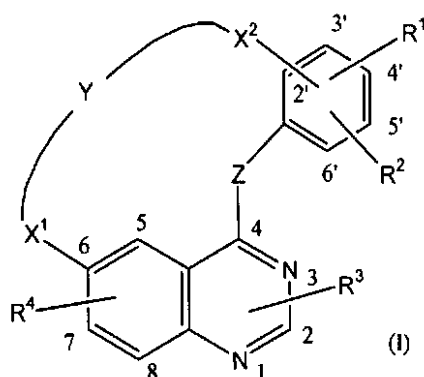
R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, NR²⁵R²⁶, alquilcarboniloxi de C₁₋₄;

Het² representa un heterociclo seleccionado de piperazinilo sustituido con mono- o di(alquilo de C₁₋₄) aminocarbonilo;

o Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está opcionalmente sustituido con mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo".

Tal como se mencionó anteriormente, el sustento para esta modificación se puede encontrar en las páginas 17 a 19 de la memoria descriptiva en español inicialmente presentada, así como en las páginas 9 a 11 del documento original PCT/EP2005/056609. Adicionalmente, me permito resaltar que las modificaciones arriba expuestas han sido realizadas por el solicitante tomando en consideración las observaciones realizadas por el señor Examinador respecto de la falta de claridad del capítulo reivindicatorio modificado, y en particular de la condición limitante que se introdujo previamente, de forma tal que la reivindicación 1 ahora modificada deberá leerse en adelante como sigue:

"1. Un compuesto que tiene la fórmula



las formas de N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas, en donde

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O u -O-alquilo-C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, -CO-alquilo-C₁₋₂-, NR¹² o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, o halo;

R² representa hidrógeno, ciano, halo, o alquilo de C₂₋₆;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ o R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, NR³⁷R³⁸-carbonilo, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, o Het²-;

R⁷ representa hidrógeno, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄;

R⁸ representa alquilo de C₁₋₄; mono- o di(alquilo de C₁₋₄)aminocarbonilo; o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄-; o R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, NR²⁵R²⁶, alquilo de C₁₋₄, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄;

R⁹ representa hidrógeno;

R¹⁰ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con alquilsulfonilo de C₁₋₄;

R¹² representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄;

R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo;

R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno seleccionados en forma independiente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o Het¹⁵-alquilo de C₁₋₄;

R¹⁶ y R¹⁷ representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con cicloalquilo de C₃₋₆; o R¹⁶ y R¹⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R²³ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con Het²⁵; R²³ también puede representar hidrógeno cuando R¹⁶ y R¹⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxí y alquilo de C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilcarbonilo de C_{1-4} , o alquiloxicarbonilo de C_{1-4} ;

R^{37} y R^{38} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4} ;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperazinilo, o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho Het^2 está sustituido opcionalmente con mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo o alquilo de C_{1-4} - $NR^{27}R^{28}$;

Het^{15} cada uno en forma independiente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dicho Het^{15} está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, amino o alquilo de C_{1-4} ;

Het^{25} representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C_{1-4} , hidroxí-alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} o polihidroxí-alquilo de C_{1-4} ;

Ar^6 representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro;

caracterizado adicionalmente en que el compuesto satisface el requisito de que si Y no es -alquilo- C_{1-2} - NR^{23} -CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, entonces R^4 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , $NR^{37}R^{38}$ -carbonilo, NR^7R^8 , NR^9R^{10} -carbonilo, o Het^2 ;

en donde

R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, alquilcarbonilo de C_{1-4} ;

Het^2 representa un heterociclo seleccionado de piperazinilo sustituido con mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo;

o Het^2 representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está opcionalmente sustituido con mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo".

De conformidad con lo anterior, el solicitante se permite resaltar al señor Examinador, dada la confusión que al parecer representaba la interpretación de la expresión objetada, que los significados de Y, R^4 y Het^2 no se ven ampliados o modificados por la condición de exclusión incluida, toda vez que el significado de Y en dicha condición simplemente corresponde a una de las cinco posibilidades previamente listadas en la definición dada para este mismo grupo sustituyente al comienzo de la reivindicación 1, siendo ésta una situación análoga para los significados de los sustituyentes R^4 y Het^2 , los cuales también corresponden a posibilidades particulares dentro de las previamente definidas para los tañes grupos.

En este sentido, y tal como lo podría apreciar una persona versada en la materia que leyera la reivindicación 1 como ha sido ahora modificada, es claro que la presencia del condicionamiento incluido en la reivindicación 1 no significa que el significado de los grupos Y, R⁴ y Het² corresponda al señalado en una parte u otra de la reivindicación, sino que cuando se presenta un significado particular para Y (dentro de los ya previamente establecidos) entonces R⁴ **no puede tomar** ciertos valores, o lo que es lo mismo, que únicamente cuando Y **no tiene un significado particular**, entonces R⁴ puede corresponder a ciertas opciones específicas (que también fueron previamente señaladas).

Ahora bien, de otra parte el señor Examinador ha manifestado en su Concepto Técnico que la reivindicación 1 tampoco es clara debido a que "*comprende un número demasiado alto de alternativas posibles dentro de la misma*", a pesar de las importantes y significativas restricciones introducidas por el solicitante mediante su memorial de 17 de Mayo de 2011.

Sobre este particular, me permito manifestar que el solicitante no está de acuerdo con el señor Examinador, toda vez que las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1 originalmente presentada fueron hechas **de acuerdo con los ejemplos proporcionados en la memoria descriptiva**, de forma tal que se limitaron fuertemente todos los significados de los posibles sustituyentes que conforman la fórmula general (I). En relación con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador nuevamente a las modificaciones realizadas por el solicitante, de conformidad con las cuales:

- a) Se ha restringido la definición de Y a cuatro alternativas únicamente, a saber: **-alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, y -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-**; eliminando las siguientes opciones: -alqueno de C₂₋₉-, -alquilo-C₁₋₅-alquilo-C₁₋₅-, -alquilo-C₁₋₆-NH-CO-, -NH-CO-alquilo-C₁₋₆-, -CO-alquilo-C₁₋₇-, -alquilo-C₁₋₇-CO-, -alquilo-C₁₋₆-CO-alquilo-C₁₋₆-, -alquilo-C₁₋₂-CO-NH-CR¹⁸R¹⁹-CO-, -alquilo-C₁₋₂-CO-NR²⁰-alquilo-C₁₋₃-CO-, -alquilo-C₁₋₂-NR²¹-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-, -NR²²-CO-alquilo-C₁₋₃-NH-, -alquilo-C₁₋₃-NH-CO-Het²⁰-, -alquilo-C₁₋₂-CO-Het²¹-CO-, o -Het²²-CH₂-CO-NH-alquilo-C₁₋₃-;
- b) Se ha restringido la definición de X¹ a O y -O-alquilo-C₁₋₂-únicamente;
- c) Se ha restringido la definición de X² a **un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, -CO-alquilo-C₁₋₂-, NR¹² o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-** únicamente, eliminando las siguientes posibilidades: O, -O-alquilo-C₁₋₂-, CO, y -O-N=CH-;
- d) Se ha restringido la definición de R¹ a hidrógeno o halo únicamente;
- e) Se ha restringido la definición de R² a hidrógeno, ciano, halo, o alquilo de C₂₋₆ únicamente;
- f) Se ha restringido la definición de R³ a hidrógeno únicamente;

- g) Se ha restringido la definición de R^4 a **alquiloxi de C_{1-4} o alquiloxi de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquiloxi de C_{1-4} , alquiloxi de C_{1-4} -alquiloxi de C_{1-4} , $NR^{37}R^{38}$ -carbonilo, NR^7R^8 , NR^9R^{10} -carbonilo, o Het^2** , eliminando las siguientes posibilidades: $-Ar^4$ -alquiloxi de C_{1-4} , o que R^4 represente alquiloxi de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de halo, Het^5 -carbonilo, Het^3 -carbonilo, Het^{13} -oxi;
- h) Se ha restringido la definición de R^8 a **alquiloxicarbonilo de C_{1-4} ; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquiloxi de C_{1-4} ; o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, alquilcarbonilo de C_{1-4} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} únicamente, eliminando las opciones de cicloalquilo de C_{3-6} ; Het^6 -carbonilo; Het^7 -aminocarbonilo; Het^8 ; Het^9 -oxicarbonilo; Het^{10} -sulfonilo; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxilo; o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de aminocarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxi de C_{1-4} -alquiloxi de C_{1-4} , y Het^{11} ;**
- i) Se ha restringido la definición de R^9 a hidrógeno únicamente;
- j) Se ha restringido la definición de R^{10} a alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} únicamente;
- k) Se ha restringido la definición de R^{12} a hidrógeno o alquilo C_{1-4} únicamente;
- l) Se ha restringido la definición de R^{13} a Ar^6 -sulfonilo únicamente;
- m) Se han restringido las definiciones de R^{14} y R^{15} en forma independiente a hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , o Het^{15} -alquilo de C_{1-4} ;
- n) Se han restringido las definiciones de R^{16} y R^{17} en forma independiente a hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} ; o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;
- o) Se ha restringido la definición de R^{23} a alquilo de C_{1-4} sustituido con Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} únicamente;
- p) Se han restringido las definiciones de R^{27} y R^{28} en forma independiente a hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilcarbonilo de C_{1-4} , o alquiloxicarbonilo de C_{1-4} únicamente;
- q) Se han restringido las definiciones de R^{37} y R^{38} en forma independiente a hidrógeno o alquilo de C_{1-4} únicamente;
- r) Se ha restringido la definición de Het^2 a un heterociclo seleccionado de piperazino, o 1,1-dioxotiomorfolino donde dicho Het^2 está sustituido opcionalmente con mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo o $NR^{27}R^{28}$ -alquilo de C_{1-4} únicamente;

s) Se ha restringido la definición de Het¹⁵ a un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C₁₋₄ únicamente;

t) Se ha restringido la definición de Het²⁵ a morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, alquilo-oxi-C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄ o polihidroxilo-alquilo de C₁₋₄;

u) Se ha restringido la definición de Ar⁶ a fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro; y

v) Se han eliminado los grupos R¹¹, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁹, R⁴⁰, Het¹, Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹, Het¹⁰, Het¹¹, Het¹², Het¹³, Het¹⁴, Het¹⁶, Het²⁰, Het²¹, Het²², Het²³, Het²⁴, Ar⁴ y Ar⁵ de la reivindicación 1 modificada.

Tal como el señor Examinador podrá apreciar, el solicitante no solamente restringió en forma considerable el significado de los sustituyentes Y, X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R²³, R²⁷, R²⁸, R³⁷, R³⁸, Het², Het¹⁵, Het²⁵, y Ar⁶ con base en la información proporcionada mediante los ejemplos aportados en la descripción, sino que además y como consecuencia de dichas restricciones, eliminó la presencia de 37 grupos sustituyentes que hacían parte del alcance de protección originalmente solicitado, limitando así de manera significativa dicho alcance de forma tal que sea aún más claro y corresponda a una generalización razonable y justa de la materia que se desea proteger a la luz de los ejemplos dados en la descripción.

Como consecuencia de lo anterior, me permito manifestar que gracias a la aclaración dada por el solicitante respecto de la naturaleza y el sustento de la condición limitante incluida en la reivindicación 1 y la modificación que en relación con la redacción de dicha condición se ha hecho, así como los argumentos arriba señalados respecto de la significativa limitación que fue previamente realizada sobre la reivindicación 1 con el fin de superar las observaciones planteadas en el Concepto Técnico No. **0085**, es completamente claro que las objeciones expuestas en el Concepto Técnico No. **2169** acerca de la falta de claridad de la reivindicación 1 han sido debidamente atendidas y superadas.

Sobre este particular, me permito señalar una vez más que las anteriores modificaciones **no amplían** en forma alguna el alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, ya que corresponden a una clara limitación del alcance de protección pretendido con respecto a la materia inicialmente reivindicada, siendo ésta una restricción que tiene un sustento adecuado en la memoria descriptiva, tal como se señaló previamente.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio tal como ha sido modificado es totalmente claro en la definición y alcance del objeto de la invención, superando de ésta forma las observaciones manifestadas en el Concepto Técnico No. **2169** en relación con la claridad de la solicitud, cumpliendo así con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD – NOVEDAD**

Finalmente, el señor Examinador ha mantenido la objeción de falta de Novedad de la presente invención por la existencia de las enseñanzas de la solicitud de patente colombiana CO 2005/119403, argumentando nuevamente para ello que *"D1 divulga derivados macrocíclicos de quinazolina, los cuales poseen actividad antiproliferativa, tal como una actividad anti-cáncer y que son útiles en la preparación de medicamentos para tratar trastornos hiperproliferativos tales como aterosclerosis, restenosis y cáncer"*, manifestando ahora en respuesta a los argumentos del solicitante que *"las restricciones realizadas no le restituyen la novedad a los compuestos divulgados previamente en D1. Adicionalmente, la solicitud sigue siendo una generalidad expresada mediante una fórmula Markush, cuyos elementos estaban comprendidos en la anterioridad y que limitar de forma somera el alcance de la solicitud no la hace nueva"*.

En relación con el análisis del requisito de Novedad realizado por el señor Examinador, me permito dirigir su atención inicialmente al hecho de que ya que es claro que las reivindicaciones han sido realmente limitadas mediante los requisitos adicionales impuestos en relación con los sustituyentes Y y R⁴, es también claro que la tabla comparativa proporcionada por el señor Examinador en relación con la materia de la referencia D1 y de la presente solicitud, como parte del análisis de patentabilidad realizado, no resulta aplicable, tal como me permito demostrar a continuación.

En efecto, el señor Examinador ha indicado en la columna de la derecha que R⁴ corresponde a alquiloxi C1-4 o alquiloxi C1-4 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de: alquiloxi C1-4, hidroxí, NR7R8, NR9R10-carbonil, Het2-; y que Y corresponde a alquilo C3-9, alquilo C1-5-NR13-alquilo C1-5, alquilo C1-5-NR14CO-alquilo C1-5, alquilo C1-2-NH-CO-CR16R17-NH-, señalando en este sentido que tales significados son equivalentes a los proporcionados por el solicitante para esos mismos grupos sustituyentes en los compuestos de la invención.

Sobre este particular, me permito manifestar que dicha comparación no corresponde a la realidad de la materia reivindicada tal como ha sido limitada por el solicitante, **toda vez que estas dos amplias definiciones para los grupos en mención no pueden coexistir en un compuesto de la fórmula general (I) de**

acuerdo con la condición limitante incluida en la reivindicación 1. De acuerdo con lo anterior, es claro que si Y se define tan ampliamente como ha sido señalado en la tabla comparativa, entonces R⁴ **debe** ser un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido tal como ha sido definido en la condición limitante. De igual forma, si el grupo R⁴ se define tan ampliamente como ha sido hecho en la tabla comparativa, entonces Y **debe** ser - alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-.

En otras palabras, esta caracterización adicional de carácter limitante le indica a la persona versada en la materia que al menos uno de Y o R⁴ es bien sea Y como - **alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-** o R⁴ como un grupo **alquiloxi de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente**, lo que significa que **al menos una de estas restricciones está presente en los compuestos de acuerdo con la forma como han sido definidos en la reivindicación 1.**

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que ninguno de los compuestos en D1 presenta una restricción de forma tal que cumpla con la condición impuesta sobre los compuestos de la presente invención, situación que se puede comprender mejor mediante el siguiente ejemplo: tomemos como referencia el compuesto 25 del documento D1, en donde, de acuerdo con la nomenclatura de la reivindicación 1, Y = alquilo C₃₋₉, X¹ = O, X² = O, R¹, R² y R³ = H y R⁴ = alquiloxi C₁₋₄ **no sustituido**.

De acuerdo con lo anterior, un compuesto como el compuesto 25 de D1 no cumple con los requerimientos de la presente invención, toda vez que Y = alquilo C₃₋₉ y R⁴ = alquiloxi C₁₋₄ **no sustituido** y, por lo tanto, no está cubierto por el alcance de la presente solicitud, puesto que de acuerdo con la restricción impuesta al final de la reivindicación 1 cuando Y es cualquier grupo diferente a -**alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-**, entonces el grupo R⁴ **debe corresponder a alquiloxi de C₁₋₄ sustituido** con al menos uno de los sustituyentes listados al final de la reivindicación 1.

De manera análoga, cuando el grupo R⁴ no tiene el significado de **alquiloxi de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente**, entonces el grupo Y debe corresponder a -**alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-**, siendo ésta una condición estructural que de ninguna forma se observa o presenta en las enseñanzas del documento citado.

Adicionalmente, me permito señalar que tal como fue demostrado en las páginas precedentes, la condición limitante incluida en la reivindicación 1 **fue efectiva y explícitamente señalada por el solicitante en el texto de la descripción, es decir, corresponde sin lugar a dudas a una característica técnica diferenciadora y propia de la presente invención** que de ninguna forma fue contemplada o revelada en las enseñanzas de D1, por lo que dicha condición **sí proporciona Novedad a la materia objeto reivindicada**, ya que corresponde a un elemento técnico que no fue anticipado por D1 y que diferencia los compuestos de la

solicitud en estudio de los compuestos del estado de la técnica que **no cumplen** con dicha condición.

De otra parte, el señor Examinador ha manifestado en su Concepto Técnico que *"la solicitud sigue siendo una generalidad expresada mediante una fórmula Markush, **cuyos elementos estaban comprendidos en la anterioridad y que limitar de forma somera el alcance de la solicitud no la hace nueva**",* siendo ésta una afirmación que no puede ser compartida por el solicitante, dado que tal como se ha demostrado anteriormente, la limitación realizada sobre la solicitud no corresponde a una restricción "somera" tal como ha sido calificada por el señor Examinador, ya que dicha limitación **es** en efecto una característica técnica estructural adicional que todos los compuestos de la invención **deben** cumplir y que no fue considerada dentro de las revelaciones de la referencia citada y, por lo tanto, proporciona la novedad requerida al objeto de la presente invención frente a las enseñanzas de D1, carentes por completo de tal información.

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención del señor Examinador a las consideraciones contenidas en el Manual Andino de Patentes, preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente invención se ajusta al sentir de los países Andinos en lo que se relaciona con la novedad de las invenciones. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que *"Para determinar la novedad de la invención, **se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención**. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).

En este sentido, es claro que el señor Examinador fallaría en su análisis de novedad de la presente invención porque está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características técnicas estructurales esenciales de los compuestos de fórmula (I) tal como han sido ahora reivindicados. Es decir, el señor Examinador estaría considerando una referencia que, si bien se desarrolla en el mismo campo de aplicación, no constituye una anticipación relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud.

Adicionalmente, el mismo manual establece *"Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. **Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva**"*² (resaltado fuera de texto).

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junlo de 2004, Lima, Perú, página 65.
² Ibid, página 66.

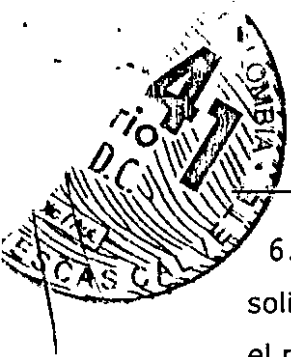
Es completamente claro entonces que el documento citado en relación con el requisito de novedad no revela todas las características técnicas esenciales de la invención reivindicada, características que son específicas de la solicitud y que además resultan importantes para poder definir correctamente el alcance de la materia reclamada y diferenciarla de las enseñanzas del arte previo, razones por las cuales la referencia citada no puede afectar la Novedad de la invención.

Finalmente, me permito señalar que el hecho de que tanto D1 como la solicitud bajo estudio estén dirigidas a proteger fórmulas Markush no puede corresponder a un argumento válido para afirmar que la materia reivindicada en la presente solicitud se encontraba ya comprendida en el estado de la técnica, toda vez que tal como ya se ha señalado, dicho estado de la técnica es completamente silencioso respecto de una característica estructural que sirve para definir y diferenciar la materia objeto de la solicitud de todo cuanto se conocía previamente en el estado del arte.

De conformidad con el anterior análisis, es claro entonces que dadas las restricciones que han sido realizadas por parte del solicitante a las definiciones de los sustituyentes que hacen parte de la fórmula (I) de la reivindicación 1 modificada, particularmente en relación con los grupos Y y R⁴, se incluye dentro de la materia reclamada una condición limitante que define y condiciona estructuralmente a los compuestos de la invención, de forma tal que no solo se evita cualquier tipo de superposición o coincidencia con los compuestos que se pueden derivar de la fórmula general (I) del documento D1, sino que además se proporciona una característica técnica diferenciadora que claramente no había sido enseñada previamente en el arte citado, superando de esta forma las objeciones expuestas en el Concepto Técnico No. **2169** en contra del requisito de Novedad de la presente solicitud.

En consecuencia, dados los diversos cambios efectuados sobre el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, es posible afirmar que la materia objeto de la presente invención tal como ha sido ahora reclamada cumple con los requisitos de Claridad y Novedad exigidos en los Artículos 30 y 16, respectivamente, de la Decisión Andina 486 de 2000, superando así en forma clara y contundente las objeciones que al respecto fueron señaladas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2169**, de forma tal que se pueda avanzar en el presente trámite en forma positiva para los intereses del solicitante.

5. Anexo me permito presentar copia de las nuevas páginas 135 a 143 correspondientes al nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza al actualmente presentado, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

6. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: C.C. 39.690.713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

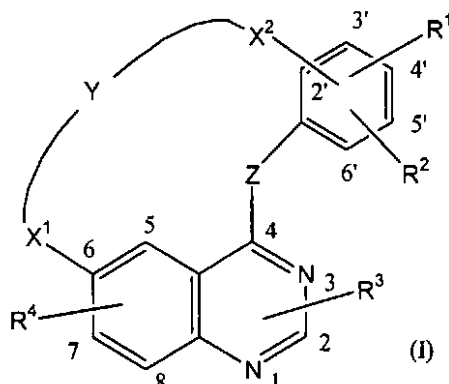
21 OCT 201
Bogotá D.C. ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén.
FIRMA DE LA (EL) COMPARECIENTE



Imp. Keady
Módulo Bogotá
C.C. 1.015.739.013
Voto.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



las formas de N-óxidos, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas de las mismas, en donde

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O u -O-alquilo-C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, -CO-alquilo-C₁₋₂-, NR¹² o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno, o halo;

R² representa hidrógeno, ciano, halo, o alquilo de C₂₋₆;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ o R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, NR³⁷R³⁸-carbonilo, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, o Het²-;

R^7 representa hidrógeno, hidroxi-alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} ;

R^8 representa alquilocarbonilo de C_{1-4} ; mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo; o alquilcarbonilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con alquilo de C_{1-4} ; o R^8 representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , $NR^{25}R^{26}$, alquilcarbonilo de C_{1-4} , hidroxi-alquilo de C_{1-4} ;

R^9 representa hidrógeno;

R^{10} representa alquilo de C_{1-4} sustituido con alquilsulfonilo de C_{1-4} ;

R^{12} representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo;

R^{14} y R^{15} son cada uno seleccionados en forma independiente de hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , o Het^{15} -alquilo de C_{1-4} ;

R^{16} y R^{17} representa cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} ; o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} sustituido con Het^{25} ; R^{23} también puede representar hidrógeno cuando R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , aminocarbonilo, mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo, alquilcarbonilo de C_{1-4} , alquilocarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , hidroxi y alquilo de C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C_{1-4} , alquilsulfonilo de C_{1-4} , alquilcarbonilo de C_{1-4} , o alquilocarbonilo de C_{1-4} ;

R^{37} y R^{38} cada uno en forma independiente representa hidrógeno, o alquilo de C_{1-4} ;

Het² representa un heterociclo seleccionado de piperazinilo, o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo o alquilo de C_{1-4} -NR²⁷R²⁸;

Het¹⁵ cada uno en forma independiente representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo o pirrolidinilo donde dicho Het¹⁵ está opcionalmente sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino o alquilo de C_{1-4} ;

Het²⁵ representa morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piperidinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C_{1-4} , hidroxilo-alquilo de C_{1-4} , alquilo- C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} o polihidroxilo-alquilo de C_{1-4} ;

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro;

caracterizado adicionalmente en que el compuesto satisface el requisito de que si Y no es -alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-, entonces R⁴ representa alquilo de C_{1-4} sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} , alquilo- C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , NR³⁷R³⁸-carbonilo, NR⁷R⁸, NR⁹R¹⁰-carbonilo, o Het²;

en donde

R⁸ representa alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , NR²⁵R²⁶, alquilcarbonilo de C_{1-4} ;

Het² representa un heterociclo seleccionado de piperazinilo sustituido con mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo;

o Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está opcionalmente sustituido con mono- o di(alquilo de C_{1-4})aminocarbonilo.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O, -O-alquilo-C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, -alquilo-C₁₋₂-, CO-alquilo de C₁₋₂ o NR¹²-alquilo-C₁₋₂-;

R¹ representa hidrógeno o halo;

R² representa hidrógeno, halo o alquilo de C₂₋₆;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄, NR⁷R⁸ o Het²;

R⁷ representa hidrógeno, hidroxialquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄;

R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C₁₋₄, alquilcarbonilo de C₁₋₄ o NR²⁵R²⁶;

R¹² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo;

R¹⁴ y R¹⁵ cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R¹⁶ y R¹⁷ cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C₃₋₆ o R¹⁶ y R¹⁷

tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R²³ representa alquilo de C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con Het²⁵; R²³ también puede representar hidrógeno cuando R¹⁶ y R¹⁷ tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C₃₋₆;

R²⁵ y R²⁶ cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ o alquilcarbonilo de C₁₋₄;

R²⁷ y R²⁸ cada uno en forma independiente representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, alquilsulfonilo de C₁₋₄, alquiloxicarbonilo de C₁₋₄ o alquilcarbonilo de C₁₋₄;

Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo que está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₄-NR²⁷R²⁸; o Het² representa piperazinilo sustituido con alquilo de C₁₋₄-NR²⁷R²⁸;

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperazinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄; o

Ar⁶ representa fenilo sustituido opcionalmente con nitro;

adicionalmente caracterizado en que ya sea

Y representa -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; o

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, NR⁷R⁸ o Het².

3. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2 donde:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O, -O-alquilo-C₁₋₂-;

X^2 representa un enlace directo, -alquilo- C_{1-2} - o NR^{12} -alquilo- C_{1-2} ;

R^1 representa hidrógeno o halo;

R^2 representa hidrógeno, halo, alquino de C_{2-6} ;

R^3 representa hidrógeno;

R^4 representa alquilo de C_{1-4} , o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo de C_{1-4} , alquilo de C_{1-4} -alquilo de C_{1-4} , NR^7R^8 o Het²;

R^7 representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^8 representa alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilsulfonilo de C_{1-4} , o $NR^{25}R^{26}$;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo;

R^{14} y R^{15} representan hidrógeno;

R^{16} y R^{17} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con cicloalquilo de C_{3-6} o R^{16} y R^{17} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} que está opcionalmente sustituido con Het²⁵;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

Het² representa 1,1-dioxotiomorfolinilo, o piperazinilo donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con alquilo de C_{1-4} - $NR^{27}R^{28}$;

Het²⁵ representa un heterociclo seleccionado de morfolinilo o piperazinilo donde dicho heterociclo está sustituido opcionalmente con alquilo de C₁₋₄, hidroxialquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄ o polihidroxialquilo de C₁₋₄;

Ar⁶ representa fenilo sustituido opcionalmente con nitro;

adicionalmente caracterizado en que ya sea

Y representa -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-; o

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de alquilo de C₁₋₄, alquilo de C₁₋₄, NR⁷R⁸ o Het².

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones

1 a 3, caracterizado además porque:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C₃₋₉, -alquilo-C₁₋₅-NR¹³-alquilo-C₁₋₅, -alquilo-C₁₋₅-NR¹⁴-CO-alquilo-C₁₋₅, o -alquilo-C₁₋₂-NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O o -O-alquilo-C₁₋₂-;

X² representa un enlace directo, alquilo-C₁₋₂-, o NR¹²-alquilo-C₁₋₂;

R¹ representa hidrógeno o halo;

R² representa halo;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquilo de C₁₋₄ o alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o donde sea posible, dos o más sustituyentes seleccionados de Het², NR⁷R⁸, hidroxialquilo de C₁₋₄-alquilo de C₁₋₄;

R⁷ representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R⁸ representa alquilo de C₁₋₄ sustituido con NR²⁵R²⁶ o alquilsulfonilo de C₁₋₄;

R¹² representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R¹³ representa Ar⁶-sulfonilo;

R^{14} y R^{15} representan hidrógeno;

R^{16} y R^{17} representan hidrógeno, alquilo de C_{1-4} o R^{16} y R^{17} tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} ;

R^{25} y R^{26} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^{27} y R^{28} cada uno en forma independiente representa hidrógeno o alquilcarbonilo C_{1-4} ;

Het² representa piperazinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo donde dicho Het² está sustituido opcionalmente con alquiloxicarbonilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-4} -NR²⁷R²⁸;

Ar⁶ representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones

1 a 3, caracterizado además porque:

Z representa NH;

Y representa -alquilo de C_{3-9} , -alquilo- C_{1-5} -NR¹³-alquilo- C_{1-5} - o -alquilo- C_{1-2} -NR²³-CO-CR¹⁶R¹⁷-NH-;

X¹ representa O;

X² representa un enlace directo o NR¹²-alquilo- C_{1-2} -;

R¹ representa hidrógeno;

R² representa halo;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa alquiloxi de C_{1-4} o alquiloxi de C_{1-4} sustituido con alquiloxi de C_{1-4} -alquiloxi de C_{1-4} -;

R^{12} representa hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ;

R^{13} representa Ar^6 -sulfonilo;

R^{16} y R^{17} tomados en conjunto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de C_{3-6} ;

R^{23} representa alquilo de C_{1-4} ;

Ar^6 representa fenilo que está sustituido opcionalmente con nitro.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el sustituyente X^2 está en posición 2', el sustituyente R^1 representa hidrógeno o halo y está en posición 4', el sustituyente R^2 representa halo y está en posición 5', el sustituyente R^3 está en posición 2 y el sustituyente R^4 en posición 7 de la estructura de fórmula (I).

7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad efectiva inhibidora de cinasa de un compuesto como el que se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.