

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-144136- -00003-0000

Fecha: 2014-09-03 14:46:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Ref: Expediente No. 13-144136

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
"QUINAZOLINCARBOXAMIDA AZETIDINAS"**

Solicitante: MERCK PATENT GMBH

Luz Helena Adarve Gómez, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderado de **MERCK PATENT GMBH**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta a los Oficios **No. 6689** que fueron notificados por fijación en lista el 10 de Junio de 2014.

1. Respecto a la Excepción a la Patentabilidad (Art 20 – D 486 literales (a) – (d))

Con respecto a las reivindicaciones 8, 9, 12 y 13 que no son patentables dado que se refieren a una secuencia de aplicación, se le informa al Examinador que las reivindicaciones 8, 9, 12 y 13 fueron eliminadas.

2. Respecto a las Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 – D 486)

Con respecto a las reivindicaciones 7, 10 y 11, que hacen referencia a un uso, se le informa al Examinador que han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.

3. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 6 del oficio No. **6689**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- Las reivindicaciones 1 y sus dependientes no son concisas porque mencionan términos y expresiones como "homo o heterociclo aromático"

mono o biciclo”, “que pueden estar mono, di o trisustituido con”, entre otros. Esta reivindicación y sus dependientes mencionan que R2 es: Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA),Ar,CONH2 o A pero sólo hay un ejemplo el N° 50 en donde es F, para las demás posibilidades reclamadas no hay soporte en la descripción, se debe incluir en la reivindicación R2 es H, acorde a lo soportado con los ejemplos.

- Las reivindicaciones 1 y sus dependientes no se encuentran debidamente soportadas en la descripción puesto que en las realizaciones preferidas sólo hace referencia aparentemente a la preparación y actividad de los compuestos ejemplificados 1-53 , lo cual no evidencia la actividad de todos los compuestos sino que se hace una generalización de manera especulativa. Se sugiere restringir la solicitud de acuerdo al tipo de compuestos que ha sido sintetizado y probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados en el capítulo descriptivo con ensayos de actividad. Teniendo en cuenta la descripción en los ejemplos se encuentra:

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
R1	H, no hay ejemplos con LA
R2	H, F
R3'	H, F, metilo,
R3"	H, F, metilo,
Ar	fenilo sustituido por Cl, F, Br, trifluorometilo, CN, metoxi, trifluorometoxi, biciclo, benzoilamino -NHC(O)-fenil, metil, isopropilo, isopropoxi, -C(OO)NH2, y benzo 1, 3 dioxo.
Ar1	fenilo
A	metil, isopropilo
Hal	Cl, F, Br

El solicitante debe definir específicamente la materia y el alcance de la invención a través de las características técnicas esenciales que se encuentren enteramente soportadas en la descripción.

- En la reivindicación 14 se reclama un kit de partes el cual se encuentra conformado por una cantidad efectiva del compuesto con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y "otro ingrediente activo medicamentoso". El segundo ingrediente no se define de manera clara u concisa. Se requiere al

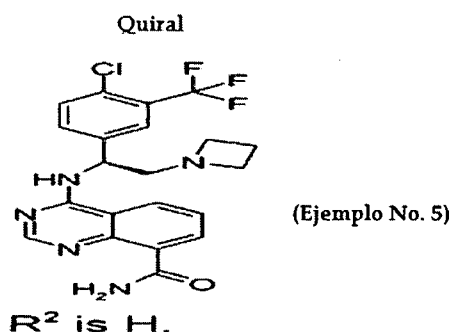
solicitante definir el segundo activo de manera precisa y que tenga pleno sustento en la descripción.

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Para superar la objeción por falta de concisión del examinador, se substituyó en las Reivindicaciones 1-6, la Fórmula (I) de la Reivindicación 1 por la fórmula (II') de la Reivindicación 3 original. Además, se adoptaron las definiciones de R1 y R2 a partir de la Reivindicación inicial 4, de la sub-fórmula 2, y se adoptaron las definiciones de R4-R8 de la Reivindicación inicial 2, lo que limita considerablemente el alcance de las reivindicaciones.

Esta modificación fue necesaria ya que debido a un error de redacción en la definición original de la Fórmula (I), R2 no puede ser H tal y como se evidencia en la mayoría de los compuestos presentados como ejemplos, incluyendo el compuesto en desarrollo de la presente invención.



En consecuencia, las reivindicaciones originales 2 y 3 han sido eliminadas, en la nueva Reivindicación 2 la sub-fórmula original de 2 ha sido eliminada, en la nueva sub-fórmula 2 "R3, R3" = OH " fue eliminada y las subfórmulas restantes en la nueva Reivindicación 2 fueron renumeradas. Asimismo, en la nueva Reivindicación 3 dos compuestos ya no están comprendidos en la nueva Reivindicación 1 y fueron eliminados, y las fórmulas (V) y (III) en el nuevo proceso de la Reivindicación 09 fueron adaptados a la Fórmula (II) de la nueva Reivindicación 1.

Es relevante aclarar que todas las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio encuentran sustento en la memoria descriptiva y los ejemplos de la misma.

- Aunque el Examinador objeta el kit reclamado en la reivindicación 14 (nueva reivindicación 5), se desea aclarar respetuosamente que la misma cumple con el requisito de claridad dado que enuncia que contendrá una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3, los cuales están perfectamente delimitados en dichas reivindicaciones, y una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso, término perfectamente claro para una persona versada en la materia.

4. Respecto a las Objeciones a la descripción (Art. 28 D 486)

En el numeral 6 del oficio No. **6689**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad del capítulo descriptivo:

La descripción no es clara porque la información que contiene (en los ejemplos) sólo divulga un ejemplo el N° 50 donde R2 es F, todos los demás en R2 son H., pero en la reivindicación 1 no se menciona que R2 sea H, sino HAL, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), AR, CONH2 o A.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias acorde a lo soportado en la descripción.

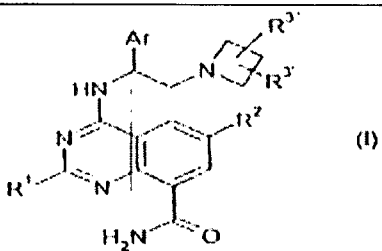
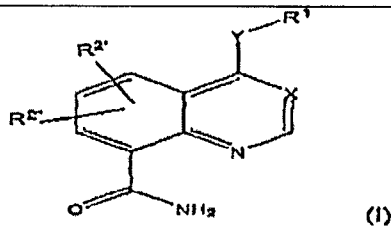
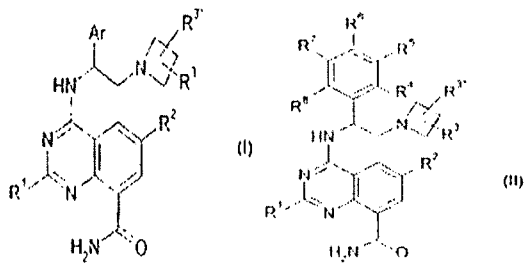
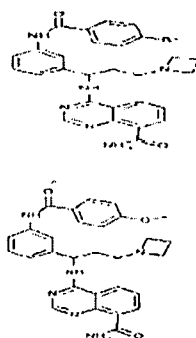
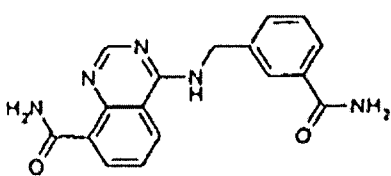
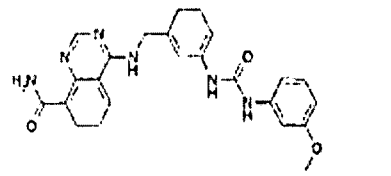
Como fue mencionado anteriormente, el capítulo reivindicatorio modificado incluye compuestos que se encuentran debidamente soportados en la memoria descriptiva y los ejemplos incluidos en ella.

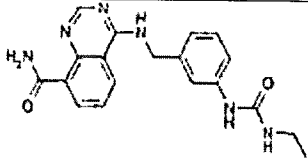
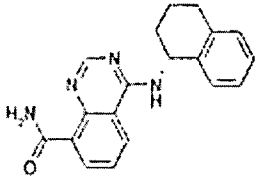
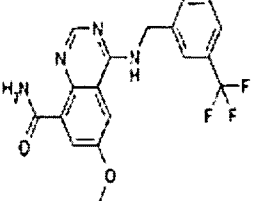
5. Con respecto a la Determinación del Estado de la Técnica y al Examen de Patentabilidad

Nivel inventivo

En los numerales 7, 8 y 9 del oficio citado, ese Despacho concluye la reivindicación 11 carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas del documento **WO 2010/093419 (D1)**.

El señor Examinador considera que el nivel inventivo de la presente invención, en la reivindicación 1, está afectada por D1. En este sentido, el Examinador presenta la siguiente comparación:

Características esenciales	D1
 (I)	 (I)
 (II)	 Compuesto 332 (pág. 75) Compuesto 698(pág. 145)
R1:H o LA	H
NH	Y:NH, O o ausente
Ar: es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0,1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7. 8. 9 ó 10 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, Ar1, OH. SH. OA, O(Ar1). NH2. NHA, NH(Ar1), NA2. N02. CN. OCN, SCN, COOH, COOA. CONH2. CONHA, CONH(Ar1), 15 CONA2, NHCOA, NHCO(Ar1). NHCONHA, MHCONH(Ar1). NHCONH2, NHSO2A, NHSO2(Ar1), COA, CO(Ar1), SO2NH2, SO2A, SO2(Ar1) y/o SO2Hal, y en donde un átomo de N del anillo puede estar sustituido con un átomo de O para formar un grupo de N-óxido, y en donde en el caso de un ciclo	R1: L1-R4: etenil sustituido por Ar Ar es mono aromático que puede estar sustituido por NHCOA; Ar: fenilo (pág. 9) sust. Cl, F, Br. trifluorometilo.CN.metoxi, trifluorornetoxi, biciclo, benzoilamino, NHCO(Ar1); Fenilo sust. Por CONH2  Fenilo sust. Por NHC(O)-NH-Ar1  Fenilo sust. Por NHCONHA

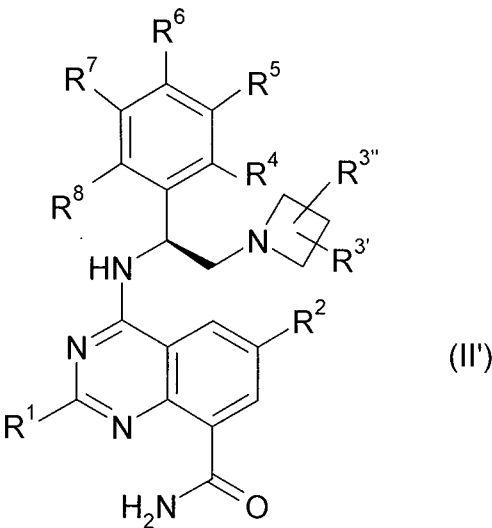
aromático bicíclico en los dos anillos puede estar parcialmente saturado.	 bicíclico que tiene 0 átomos de N.O y/o S  Fenilo sust. Por Hal 
LA: alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de C. donde 1 a 3 H se pueden reemplazar por metil, etil, trifluorometil, difluorometil. 1,1,1-trifluoro etil, propil, isobutil, isopropil, butil, isobutil, sec-butilo terbutil.	LA: alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de C.
R2:Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA),Ar,CONH2 o A	Hal (F, Cl, Br o I.), A, O(A) donde A es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH2 pueden estar reemplazados por un átomo de O o S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH- y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal. y en donde uno o dos grupos CH3 pueden estar reemplazados por OH, SH, NH2, NH(LA), N(LA)2, NHCOOH, NHCONH2 o CN; Ar donde Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 o

	10 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal. A, Ar1, OH, SH, OA. O(Ar1), NH2, NHA, NH(Ar1), NA2, N02. CN. OCN, SCN. COOH. COOA, CONH2, CONHA, CONH(Ar1), 15 CONA2, NHCOA, NHCO(Ar1), NHCONHA, NHCONH(Ar1), NHC0NH2, NHSO2A, NHSO2(Ar1), COA. CO(Ar1), SO2NH2, SO2A. SO2(Ar1) y/o SO2Hal, y en donde un átomo de N del anillo puede estar sustituido con un átomo de O para formar un grupo de N-óxido, y en donde en el caso de un ciclo aromático bicíclico en los dos anillos puede estar parcialmente saturado.
R3' y R3'': independientemente H, LA o Hal	H
Ar1: es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH. O(LA), NH2, NH(LA), N(LA)2. N02. CN. OCN, SCN, COOH, COO(LA), C0NH2, CONH(LA), CON(LA)2. NHCO(LA). CHO. CO(LA). S02NH2. S02(LA) y/o S02Hal.	es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0. 1. 2 ó 3 átomos de N. O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH. O(LA). NH2, NH(LA), N(LA)2, N02, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA). C0NH2, CONH(LA). CON(LA)2, NHCO(LA), CHO. CO(LA), SO2NH2, SO2(LA) y/o SO2Hal.
A es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6. 7 u 8 átomos de C. en donde uno o dos grupos CH2 pueden estar reemplazados por un átomo de O o S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -	A: es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3. 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C. en donde uno o dos grupos CH2 pueden estar reemplazados por un átomo de O o S y/o por un grupo -NH-, -CO-, -

NHCOO-, - NHCONH-, -N(LA)-, - CONH-, -NHCO- 0 -CH=CH- y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y en donde uno o dos grupos Cl 13 pueden estar reemplazados por OH, SH, NH2, NH(LA), N(LA)2, NHCOOH, NHCONH2 o CN.	NHCOO-, - NHCONH-, -N(LA)-, - CONH-, -NHCO- 0 -CH=CH- y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y en donde uno o dos grupos CH3 pueden estar reemplazados por OH, SH, NH2, NH(LA), N(LA)2, NHCOOH, NHCONH2 o CN.
Hal: F, Cl o Br	Hal: F, Cl, Br o I.

Para superar los argumentos presentados por el Examinador, se ha modificado la reivindicación 1 para enfatizar las características esenciales de la presente invención que la hacen claramente diferente y con nivel inventivo de la definida en D1, sin que haya lugar a ampliación de materia, pues dichas características se encontraban divulgadas en la solicitud inicialmente presentada. A continuación ilustramos la nueva reivindicación 1:

1. Un compuesto de la Fórmula (II')



y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:

- R^1, R^2 son H,
- R^3, R^3 son, de modo independiente, H, LA o Hal,
- R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 son, de modo independiente H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$,

CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) o SO₂Hal.

*R*⁵, *R*⁶ pueden formar, junto con el grupo de fenilo al que están unidos, un sistema de anillos bicíclicos de 9 o 10 miembros, en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono no fenilo pueden estar reemplazados, de modo independiente, por NH, O u S, en donde el ciclo formado por *R*⁵ y *R*⁶ puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con Hal o LA,

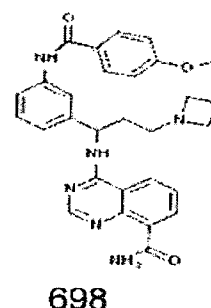
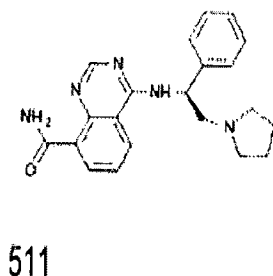
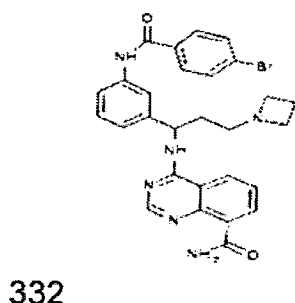
uno de *R*⁵, *R*⁶, *R*⁷ puede ser Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NHSO(Ar1), CO(Ar1) o SO₂(Ar1), mientras que los otros dos de *R*⁵, *R*⁶, *R*⁷ no son Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NHSO(Ar1), CO(Ar1) o SO₂(Ar1),

Ar1 es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA), N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) y/o SO₂Hal,

LA es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y

Hal es F, Cl o Br.

Ahora bien, es relevante aclarar que la presente invención es una selección de la propia solicitud previa de patente del solicitante D1, citada por el Examinador. Adicionalmente, cabe señalar que las presentes reivindicaciones no son una selección evidente a partir de D1 ya que al mirar en retrospectiva D1; es decir, ya conociendo sobre la invención, los compuestos estructuralmente más relacionados en D1, es decir, el potencial "punto de apoyo" para una persona versada en la materia para llegar a los presentes compuestos, son los ejemplos Nos. 332, 511 y 698 dispuestos en la Tabla 2 del documento citado D1.



Los Compuestos 332 y 698 ambos contienen un anillo de azetidina que está conectado a la estructura del núcleo a través de un enlazador de etilo, mientras que el Compuesto 511 contiene un anillo de pirrolidina conectado a la estructura del núcleo a través de un enlazador de metilo. Asimismo, los tres compuestos son inhibidores de la p70S6K, pero son aún más fuertes inhibidores de la Quinasa Aurora B, tal y como puede observarse en la Tabla 2 del documento citado D1.

Como se indica en la Página 4, Párrafo 3 de la presente descripción, se ha demostrado que la inhibición de la Quinasa Aurora B causa que la neutropenia actúe como dosis limitante de toxicidad, tal y como fue reflejado en varios ensayos clínicos efectuados, resultando ello en una nueva ventana terapéutica. Por lo tanto, el objetivo subyacente de la presente invención ha sido reducir significativamente la actividad inhibidora de Aurora B, manteniendo o incluso mejorando la actividad de inhibidora de p70S6K (página 4, 5to y 6to Párrafo).

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que un acortamiento del enlazador de etilo por uno del grupo metileno a un enlazador de metilo, así como también la disminución del tamaño del anillo de cinco (5) a cuatro (4) miembros, lo cual a primera vista parece una modificación menor, resulta que no sólo reduce significativamente p70S6K IC50 sino que también da lugar a un enorme aumento en la selectividad inhibidora de p70S6K sobre Aurora B.

En este orden de ideas, favor encuentre adjunto a este memorial de respuesta, una tabla comparativa que muestra dos pares de compuestos, en donde la única diferencia radica en la longitud del enlazador de alquilo, o en el tamaño del anillo, respectivamente. Sin embargo, en ambos casos, un aumento de la especificidad por un factor de más de diez (10) podría ser alcanzado.

Al tomar una mirada ingenua al documento citado D1, es decir, sin conocer sobre la presente invención, un experto en la materia no habría recurrido a los pocos compuestos de acetidina o pirrolidina sustituidos en absoluto, ya que

hay ejemplos mucho más prometedores entre los más de setecientos (700) compuestos de D1 en términos de especificidad de p70S6K / Aur B, tales como los compuestos 77, 245, 429, ente otros.

Teniendo en cuenta lo anterior, se afirma que el nuevo capítulo reivindicatorio cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo frente al documento del estado del arte citado D1, como es exigido por la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

6. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del examinador.

De otra parte, los argumentos expuestos en el numeral 5 del presente escrito, ponen de manifiesto de una manera clara y contundente, que lo revelado en las nuevas reivindicaciones de la presente solicitud, resulta completamente NOVEDOSO E INVENTIVO sobre las enseñanzas del estado del arte más cercano representado por el documento D1, toda vez que nada dentro de dichos documentos revela en forma directa o al menos llega a sugerir las quinazolinocarboxamida azetidinas, descrito en la invención. Por consiguiente, no se puede derivar la inexistencia de los requisitos de ley para la concesión del privilegio de patentabilidad.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 6 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la

invención, mediante la emisión de un segundo examen de fondo, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

7. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.
- Tabla comparativa entre dos pares de compuestos de la presente invención versus la referencia D1.

8. Pétición

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de fondo sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el Examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,

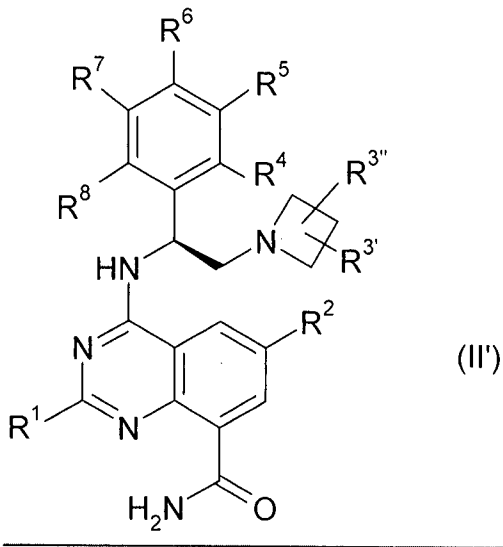


Luz Helena Adarve Gómez
C.C. 41.575.435 de Bogotá
T. P. 14.884 del CSJ

NPV
f. p-705

Nuevo Capítulo Reivindicatorio con Marcas de Corrección

1. Un compuesto de la Fórmula (II')



y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:

R^1, R^2 son H,

R^3, R^3 son, de modo independiente, H, LA o Hal,

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 son, de modo independiente H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, $CONH(LA)$, $CON(LA)_2$, $NHCO(LA)$, $NHCONH(LA)$, $NHCONH_2$, $NHSO_2(LA)$, CO(LA), SO_2NH_2 , $SO_2(LA)$ o SO_2Hal .

R^5, R^6 pueden formar, junto con el grupo de fenilo al que están unidos, un sistema de anillos bicíclicos de 9 o 10 miembros, en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono no fenilo pueden estar reemplazados, de modo independiente, por NH, O u S, en donde el ciclo formado por R^5 y R^6 puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con Hal o LA,

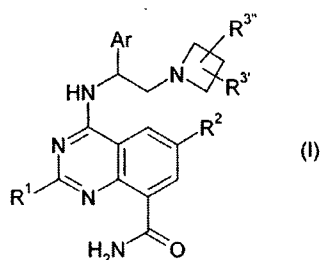
uno de R^5, R^6, R^7 puede ser Ar1, O(Ar1), $NH(Ar1)$, $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO(Ar1)$, CO(Ar1) o $SO_2(Ar1)$, mientras que los otros dos de R^5, R^6, R^7 no son Ar1, O(Ar1), $NH(Ar1)$, $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO(Ar1)$, CO(Ar1) o $SO_2(Ar1)$,

Ar1 es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, $CONH(LA)$, $CON(LA)_2$, $NHCO(LA)$, CHO, CO(LA), SO_2NH_2 , $SO_2(LA)$ y/o SO_2Hal ,

LA es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y

Hal es F, Cl o Br

Un compuesto de la fórmula (I)



y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:

R1 es H o LA;

R2 es Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, CONH2 o A;

R3', R3'' son, de modo independiente, H, LA o Hal,

Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 ó 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, A, Ar1, OH, SH, OA, O(Ar1), NH2, NHA, NH(Ar1), NA2, NO2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH2, CONHA, CONH(Ar1), CONA2, NHCOA, NHCO(Ar1), NHCONHA, NHCONH(Ar1), NHCONH2, NHSO2A, NHSO2(Ar1), COA, CO(Ar1), SO2NH2, SO2A, SO2(Ar1) y/o SO2Hal, y en donde un átomo de N del anillo puede estar sustituido con un átomo de O para formar un grupo de N óxido, y en donde en el caso de un ciclo aromático bicíclico en los dos anillos puede estar parcialmente saturado,

Ar1 es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH2, NH(LA), N(LA)2, NO2, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH2, CONH(LA), CON(LA), NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO2NH2, SO2(LA) y/o SO2Hal,

A es alquilo lineal o cíclico no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH2 pueden estar reemplazados por un átomo de O o S y/o por un grupo NH, CO, NHCO, NHCONH, N(LA), CONH, NHCO o CH=CH y en donde 1-3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y en donde uno o dos grupos CH3 pueden estar reemplazados por OH, SH, NH2, NH(LA), N(LA), NHCOOH, NHCONH2 o CN,

LA es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1, 1-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, y

Hal es F, Cl o Br.

2. . El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se ajusta a la fórmula (II') o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde los residuos no designados con mayor detalles tienen el significado indicado para la fórmula (II'), pero en donde

en la subfórmula 1

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 son de modo independiente, H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)₃, OC(Hal)₃

en la subfórmula 2

$R^3, R^{3''}$ son, de modo independiente, H o F

en la subfórmula 3

R^4, R^8 son, de modo independiente, H, F o Cl

en la subfórmula 4

R^5, R^7 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, CN, metoxi o CF₃

en la subfórmula 5

R^5, R^6 forman, junto con el grupo fenilo al que están unidos, , nezo-1,2-dioxolilo, del cual el átomo de carbono que une en puente a los dos átomos de oxígeno puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con F o metilo,

en la subfórmula 6

R^6 es, H, F, Cl o CF₃

en la subfórmula 7

R^5, R^6 son, de modo independiente H, F, Cl Br, metilo, CHF₂ o CF₃

en la subfórmula 8

$R^1, R^2, R^3, R^{3''}, R^4, R^7, R^8$ son H

en la subfórmula 9

$R^1, R^2, R^3, R^{3''}, R^4, R^7, R^8$ son H

R^5, R^6 son, de modo independiente H, F, Cl Br, metilo, CHF₂ o CF₃

en la subfórmula 10

$R^1, R^2, R^3, R^{3''}, R^4, R^8$ son H

R^5 es, Br, metilo, CHF_2 o CF_3 ,

R^6 es, F, Cl o CF_3 ,

R^7 es, H o F,

en la subfórmula 11

R^1, R^2, R^4, R^8 son H

$R^{3'}$ es, F o metilo,

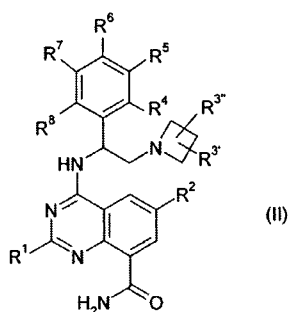
$R^{3''}$ es, H,

R^5 es, Br, metilo, CHF_2 o CF_3 ,

R^6 es, F, Cl o CF_3 ,

R^7 es, H o F.

1. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se define por la fórmula



y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 son, de modo independiente, H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH $_2$, CONH(LA), CON(LA) $_2$, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH $_2$, NHSO $_2$ (LA), CO(LA), SO $_2$ NH $_2$, SO $_2$ (LA) o SO $_2$ Hal,

R^5, R^6 pueden formar, junto con el grupo de fenilo al que están unidos, un sistema de anillos bicíclicos de 9 ó 10 miembros, en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono no fenilo pueden estar reemplazados, de modo independiente, por NH, O o S, en donde el ciclo formado por RS y R6 puede no estar sustituido o puede estar mono o disustituido con Hal o LA,

Uno de R^5, R^6, R^7 puede ser Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NHSO $_2$ (Ar1), CO(Ar1) o SO $_2$ (Ar1), mientras que los otros dos de R^5, R^6, R^7 no son Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NHSO $_2$ (Ar1), CO(Ar1) o SO $_2$ (Ar1), y los demás sustituyentes tienen los significados indicados para la fórmula (1).

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-5- trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cianofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-fluoro-4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,6-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,3,4-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(1benzo[1,3]dioxol)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-fenil-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-ciano-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-clor-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-clor-5-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,5-di-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-carbamoilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4,5-diclorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(2-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fuoro-azetidin-1-il)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

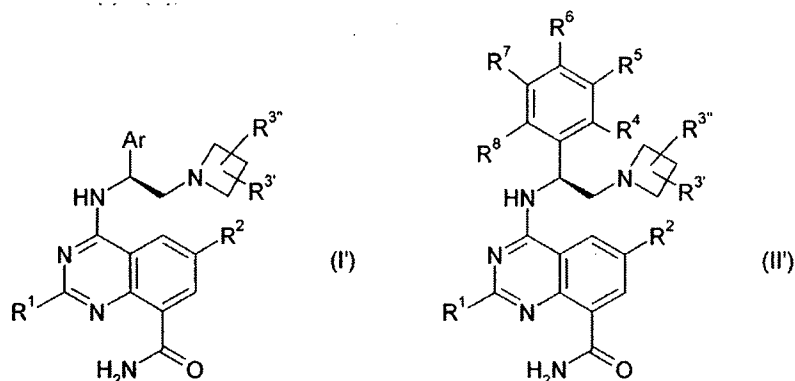
amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-benzoilamino-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-(3, Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. ~~El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que se define por las fórmulas (I') o (II'),~~



~~y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde todos los sustituyentes tienen los significados indicados para las fórmulas (I) o (II).~~

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, como ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

3. ~~4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 ó 3, que se ajusta las fórmulas (II) o (II') o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula (II), pero en donde~~

~~en la subfórmula 1~~

~~R4, R5, R6, R7, R8 son, de modo independiente, H, F, Cl, Sr, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)3, OC(Hal)3,~~

~~en la subfórmula 2~~

~~R1, R2 son H~~

~~en la subfórmula 3~~

~~R3', R3'' son, de modo independiente, H, OH o F,~~

~~en la subfórmula 4~~

~~R4, R8 son de modo independiente, H, F o Cl~~

~~En la subfórmula 5~~

~~R5, R7 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, CN, metoxi o CF3~~

~~En la subfórmula 6~~

~~R5, R6 forman, junto con el grupo fenilo al que están unidos, benzo-1,2-dioxolilo, del cual el átomo de carbono que une en puente a los dos átomos de oxígeno puede no estar sustituido o puede estar mono o disustituido con F o metilo,~~

~~En la subfórmula 7~~

~~R6 es H, F, Cl o CF3,~~

~~En la subfórmula 8~~

~~R5, R6, son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo, CHF2 o CF3,~~

~~En la subfórmula 9~~

R1, R2, R3', R3'', R4, R7, R8 son H,

En la subfórmula 10

R1, R2, R3', R3'', R4, R7, R8 son H,

R5, R6 son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, metilo, CHF2 o CF3,

En la subfórmula 11

R1, R2, R3', R3'', R4, R8 son H,

R5 es Br, metilo, CHF2 o CF3,

R6 es F, Cl, o CF3,

R7 es H o F,

en la subfórmula 12

R1, R2, R4, R8 son H,

R3' es F o metilo,

R3'' es H,

R5 es Br, metilo, CHF2 o CF3,

R6 es F, Cl o CF3,

R7 es H o F.

5. Set (kit) que consiste en envases separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y

b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

4. ~~El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(3,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(4-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

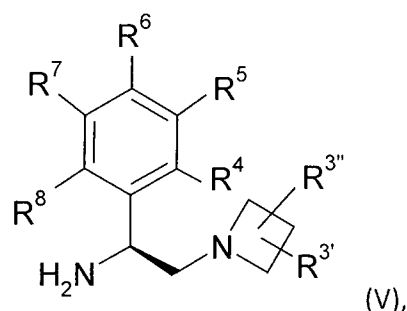
~~amida del ácido 4 [(S)-2 azetidin-1-il-1-(3-cianofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-fluoro-4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,6-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,3,4-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(1-benzo[1,3]dioxol)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-fenil-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-ciano-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,5-di-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-1-(3,4-difluoro-fenil)-2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-carbamoilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;~~

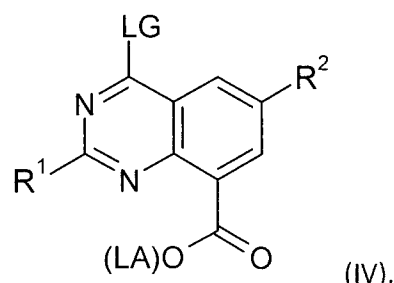
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4,5-trifluorofenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4,5-diclorofenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]6-fluoroquinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-metil-azetidin-1-il)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]6-metoxiquinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(2-metil-azetidin-1-il)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-(3-fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]6-fluoroquinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-benzilamino-fenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
~~amida del ácido 4-[(S)-2-(3-fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]quinazolin-8-carboxílico;~~
 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

6. Proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (II'), en donde LG es un grupo saliente, y los demás sustituyentes tienen un significado definido para la Fórmula (II') en la reivindicación 1,

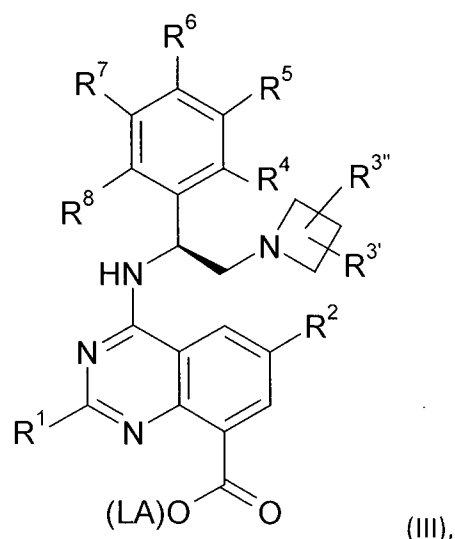
en donde un compuesto de la Fórmula (V)



se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula (IV)



para obtener un compuesto de éster carboxílico de la Fórmula (III),

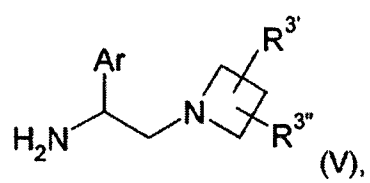


que luego se convierte en un compuesto de carboximida de la Fórmula (II').

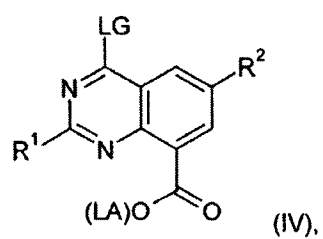
Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, como ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para usar como un medicamento.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para tratar enfermedades hiperproliferativas.

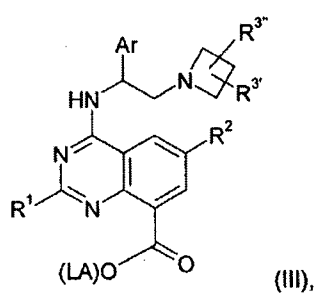
8. ~~El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades cutáneas seleccionadas de psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.~~
9. ~~Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas.~~
10. ~~Uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades cutáneas seleccionadas de psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.~~
11. ~~Un método para tratar enfermedades hiperproliferativas, que comprende la administración a un sujeto de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.~~
12. ~~El método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad está seleccionada del grupo que consiste en cáncer, inflamación, pancreatitis o enfermedad renal, dolor, hiperplasia benigna de piel, reestenosis, próstata, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, enfermedades cutáneas seleccionadas de psoriasis, eczema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la premadurez, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma y sarcoma de Kaposi.~~
13. ~~Set (kit) que consiste en envases separados de~~
 - a. ~~una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,~~
 - y
 - b. ~~una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.~~
14. ~~Proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I), en donde LG es un grupo saliente, y los demás sustituyentes tienen un significado definido para la fórmula (1) en la reivindicación 1,~~
~~en donde un compuesto de la fórmula (V)~~



se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (IV)



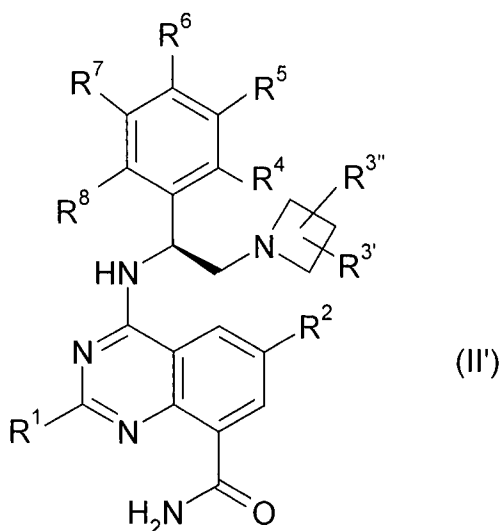
para obtener un compuesto de éster carboxílico de la fórmula (III),



que luego se convierte en un compuesto de carboxamida de la fórmula (I).

NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un compuesto de la Fórmula (II')



y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde:

- | | |
|---------------------------|---|
| R^1, R^2 | son H, |
| R^3, R^3 | son, de modo independiente, H, LA o Hal, |
| R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 | son, de modo independiente H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , NH(LA), $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), $CONH_2$, $CONH(LA)$, $CON(LA)_2$, $NHCO(LA)$, $NHCONH(LA)$, $NHCONH_2$, $NHSO_2(LA)$, CO(LA), SO_2NH_2 , $SO_2(LA)$ o SO_2Hal . |
| R^5, R^6 | pueden formar, junto con el grupo de fenilo al que están unidos, un sistema de anillos bicíclicos de 9 o 10 miembros, en donde 1 ó 2 de los átomos de carbono no fenilo pueden estar reemplazados, de modo independiente, por NH, O u S, en donde el ciclo formado por R^5 y R^6 puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con Hal o LA, |
| uno de R^5, R^6, R^7 | puede ser Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO(Ar1)$, CO(Ar1) o $SO_2(Ar1)$, mientras que los otros dos de R^5, R^6, R^7 no son Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO(Ar1)$, CO(Ar1) o $SO_2(Ar1)$, |
| Ar1 | es un homo- o heterociclo aromático monocíclico que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N, O y/o S y 5 ó 6 átomos del esqueleto, que puede no estar sustituido o, de modo independiente entre sí, puede estar mono-, di- o trisustituido con Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , NH(LA), |

N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA), CON(LA)₂, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO₂NH₂, SO₂(LA) y/o SO₂Hal,

LA es alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 ó 4 átomos de C, en donde 1, 2 ó 3 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal, y

Hal es F, Cl o Br

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se ajusta a la fórmula (II') o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, en donde los residuos no designados con mayor detalles tienen el significado indicado para la fórmula (II'), pero en donde

en la subfórmula 1

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ son de modo independiente, H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)₃, OC(Hal)₃

en la subfórmula 2

R³, R^{3''} son, de modo independiente, H o F

en la subfórmula 3

R⁴, R⁸ son, de modo independiente, H, F o Cl

en la subfórmula 4

R⁵, R⁷ son, de modo independiente, H, F, Cl, Br, CN, metoxi o CF₃,

en la subfórmula 5

R⁵, R⁶ forman, junto con el grupo fenilo al que están unidos, , nezo-1,2-dioxolilo, del cual el átomo de carbono que une en puente a los dos átomos de oxígeno puede no estar sustituido o puede estar mono- o disustituido con F o metilo,

en la subfórmula 6

R⁶ es, H, F, Cl o CF₃,

en la subfórmula 7

R⁵, R⁶ son, de modo independiente H, F, Cl Br, metilo, CHF₂ o CF₃,

en la subfórmula 8

R¹, R², R^{3'}, R^{3''}, R⁴, R⁷, R⁸ son H

en la subfórmula 9

$R^1, R^2, R^{3'}, R^{3''}, R^4, R^7, R^8$ son H

R^5, R^6 son, de modo independiente H, F, Cl Br, metilo, CHF_2 o CF_3 ,

en la subfórmula 10

$R^1, R^2, R^{3'}, R^{3''}, R^4, R^8$ son H

R^5 es, Br, metilo, CHF_2 o CF_3 ,

R^6 es, F, Cl o CF_3 ,

R^7 es, H o F,,

en la subfórmula 11

R^1, R^2, R^4, R^8 son H

$R^{3'}$ es, F o metilo,

$R^{3''}$ es, H,

R^5 es, Br, metilo, CHF_2 o CF_3 ,

R^6 es, F, Cl o CF_3 ,

R^7 es, H o F.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-5- trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cianofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-bromofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-fluoro-4-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,6-difluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,3,4-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(1benzo[1,3]dioxol)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-fenil-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-il)-1-(3-clorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-ciano-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-clor-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2-clor-5-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(2,5-di-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-cloro-4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-carbamoilfenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-isopropoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4,5-trifluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-fluoro-4,5-diclorofenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-difluorometil-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(3-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluorometil-fenil)-2-(2-metil-azetidin-1-il)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-(3-Fuoro-azetidin-1-il)-1-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-benzoilamino-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

amida del ácido 4-[(S)-2-(3, Fluoro-azetidin-1-il)-1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, como ingrediente activo, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

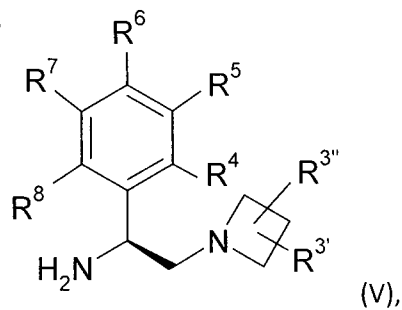
5. Set (kit) que consiste en envases separados de

a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y

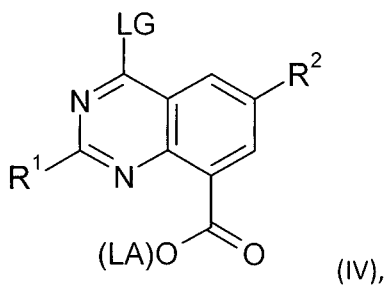
b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

6. Proceso para la preparación de compuestos de la Fórmula (II'), en donde LG es un grupo saliente, y los demás sustituyentes tienen un significado definido para la Fórmula (II') en la reivindicación 1,

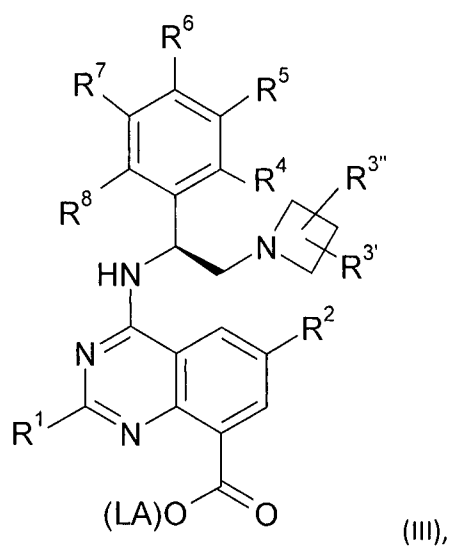
en donde un compuesto de la Fórmula (V)



se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula (IV)

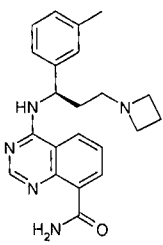
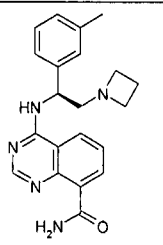
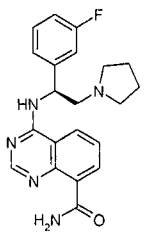
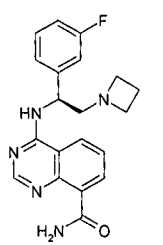


para obtener un compuesto de éster carboxílico de la Fórmula (III),



que luego se convierte en un compuesto de carboximida de la Fórmula (II').

Tabla Comparativa de Datos

	Compuesto	IC ₅₀ p70S6K [nm]	IC ₅₀ Aur B [nm]	Selectividad p70S6K / Aur B
Referencia		170	110	0.65
Invención		3.2	35	10.9
Referencia		24	45	1.9
Invención		1.6	45	28.1