

RECURSO DE REPOSICIÓN CONTRA LA RESOLUCIÓN NO. 78562 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 2014 DESFIJADO EL EDICTO EL 23 DE ENERO DE 2015.

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-144136- -00006-0000

Fecha: 2015-02-05 15:04:05 Dep. 2003 G.TRAB.VIA.GUI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 39

Ref: Expediente No. 13-144136

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
“QUINAZOLINCARBOXAMIDA AZETIDINAS”**

Solicitante: MERCK PATENT GMBH

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **MERCK PATENT GMBH**, domiciliada en Frankfurter Strasse 250, 64293, Darmstadt, Hesse, Alemania, atentamente manifiesto a usted que interpongo recurso de reposición contra la Resolución **No. 78562**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio, mediante la cual se niega la patentabilidad de la totalidad de las reivindicaciones de la solicitud de patente de la referencia.

A continuación me permito fundamentar el recurso en el siguiente hecho:

- Mediante Resolución **No. 78562**, se niega la patentabilidad de las reivindicaciones 1 a 6 de la presente invención basándose en la alegada falta de nivel inventivo de las mismas.
- En vista de lo que establece la Resolución Impugnada, se puede apreciar que las reivindicaciones 1 a 6 fueron negadas debido a que no describen características que les proporcionen nivel inventivo frente a la combinación del documento **WO2010/093419 (D1)** y los conocimientos básicos de una persona versada en el área de la técnica de compuestos medicinales.

Por esta razón, mediante el presente escrito se pretende ilustrar de una manera clara las razones por las cuales la presente solicitud contiene características diferenciadoras con respecto al estado de la técnica presentado. Adicionalmente se solicita amablemente la suspensión temporal del proceso de solicitud de patente en vista de los artículos 46 y 47 D 486.

A continuación se presenta la siguiente argumentación que justifica lo previamente enunciado:

1. El Examinador determina que la reivindicación independiente 1 no posee nivel inventivo por las siguientes dos razones:
 - a. El documento D1 divulga un compuesto en donde grupos distintos a la azetidina (e.g. NH₂, NH, NHC(o)-CH₃) están unidos por un etilo.
 - b. La reivindicación 1 presenta una fórmula Markush demasiado general que permite una infinidad de combinaciones posibles, a las cuales no es posible demostrarles la obtención del efecto técnico deseado, ni se encuentran soportadas por los ejemplos de la solicitud.
2. Como fue sustentado en el radicado No. 13-144136- -00003-0000 (respuesta al oficio No. 6689), se reitera que 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.
3. La Oficina Europea de Patentes (EPO) en el artículo 56, EPC (European Patent Convention 1973), define la restricción de nivel inventivo de la misma manera en que lo define la decisión 486

EPC: *"Artículo 56: Una invención se considerará como una actividad inventiva si, teniendo en cuenta el estado de la técnica, no es obvio para una persona experta en la técnica (...)"* (Traducción al Español de la versión original disponible en: <http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/1973/e/ar56.html>)

Decisión 486: *"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."*

4. Nótese que inicialmente se había rechazado la invención ante la EPO por nivel inventivo frente a los documentos relevantes encontrados en el Reporte de Búsqueda Internacional (ISR) (Adjunta) WO 2010/093419 A1 y WO 2009/010139 A2. El documento D1 citado por el Examinador hace parte de los documentos anteriores.
5. Se presentó ante la EPO un set de reivindicaciones (adjunto al presente mensaje) que contiene las mismas características técnicas esenciales que el presentado en el radicado 13-144136- -00003-0000 (respuesta al oficio No. 6689).
6. La EPO, en pág. 3, párrafo 1 de la comunicación oficial al solicitante (adjunta al presente mensaje) determina lo siguiente:
“Las reivindicaciones presentadas recientemente superan las objeciones con respecto al artículo 56 EPC y la Regla 43(4) EPC”.
7. En vista de lo anterior, se puede apreciar que la reivindicación 1 modificada en el radicado 13-144136- -00003-0000 es considerada con nivel inventivo ante una legislación similar a la regulada en Colombia, no sólo ante el documento D1 citado por el Examinador, sino también ante un segundo documento.
8. La única limitante en el proceso de patentabilidad de la solicitud ante la EPO es una modificación a la descripción en relación al Art. 94 (3) EPC. Sin embargo el Examinador Colombiano acepta la redacción actual de la solicitud, llamando la atención a que los ejemplos proporcionados no son suficientes para demostrar el alcance de la invención.
9. En vista de lo anterior se solicita amablemente al Examinador que conceda la suspensión la tramitación de la solicitud de patente en vista de los artículos 46 y 47 D. 486, en un plazo no superior a 3 meses en tanto a que el solicitante cuente con una copia de título de protección de la solicitud europea. Para mayor claridad se presentan a continuación los fragmentos relevantes de los artículos citados:

“Artículo 46.- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención.

Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

(...)

c) copia de la patente u otro título de protección que se hubiese concedido con base en esa solicitud extranjera;

e) copia de cualquier resolución o fallo por el cual se hubiese anulado o invalidado la patente u otro título de protección concedido con base en la solicitud extranjera.

(...)

Artículo 47.- A pedido del solicitante, la oficina nacional competente podrá suspender la tramitación de la solicitud de patente cuando algún documento que deba presentarse conforme a los literales b) y c) del artículo 46 aún no se hubiese obtenido o estuviese en trámite ante una autoridad extranjera.”

10. En caso de que el Examinador no considere pertinente la solicitud de suspensión anterior, y que reitere en que la reivindicación independiente 1 aún presenta una falta de nivel inventivo, se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio en el que se añade una reivindicación independiente adicional. En caso de que sea aceptada la solicitud de suspensión, por favor hacer caso omiso del nuevo capítulo reivindicatorio.
11. El compuesto de la reivindicación independiente adicional es presentada en el ejemplo 5 de la descripción, por lo que no se incurre en una ampliación de materia.
12. Debido a que el compuesto de la nueva reivindicación independiente no presenta múltiples variaciones, se supera la objeción del Examinador en relación a que una fórmula Markush demasiado general permite una infinidad de combinaciones posibles, a las cuales no es posible demostrarles la obtención del efecto técnico deseado, ni se encuentran

soportadas por los ejemplos de la solicitud. El efecto técnico alcanzado está claramente expuesto en el Ejemplo 5.

13. Adicionalmente, se reitera que el Examinador no objetó dicho ejemplo en el Oficio 6689.

14. El compuesto de la nueva reivindicación independiente ya se encuentra en fase de pruebas clínicas.

Conclusión

En consecuencia, atentamente me permito solicitar a ese Despacho, se sirva **tener en cuenta los argumentos aquí expuestos** y con base en ellos, revocar la decisión contenida en la Resolución impugnada No. **78562** y suspender la tramitación de la solicitud de patente o conceder el privilegio de patente solicitado para las reivindicaciones de la presente invención, toda vez que **ya se ha demostrado que las misma cumplen con los requisitos de claridad, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial** que exige la normativa Andina en materia de patentes.

Anexos

- Set de reivindicaciones aceptado por nivel inventivo por la EPO.
- Comunicación oficial de la EPO al solicitante en la que acepta que el capítulo reivindicatorio cumple con Nivel Inventivo.
- Nuevo Capítulo reivindicatorio opcional de la solicitud.
- Recibo de caja No. 15-009083 por concepto de modificación al capítulo reivindicatorio.

Atentamente,



Luz Helena Adarve Gómez

C.C. 41.575.435 de Bogotá

T. P. 14.884 del CSJ

ABM/ P-705

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 009083

Bogotá D.C., Enero 23 de 2015 - 11:22:02

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA

NI 830.083.491

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636809585	23/01/2015	1.635.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	132.000.00	132.000.00
				\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-144136-00006-0000

Fecha: 2015-02-05 15:04:05 Dep. 2003 G.TRAB.VIA.GUI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 39

CARDENAS & CARDENAS

ABOGADOS

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

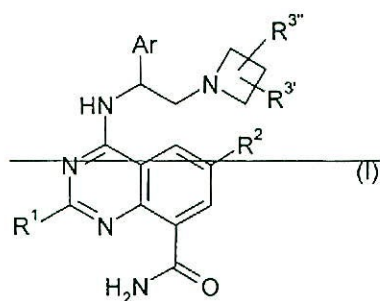
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 23 de 2015 - 11:22:05

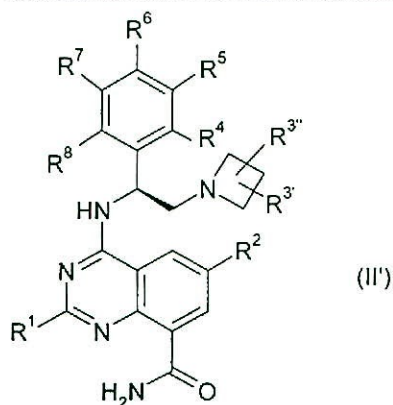
**Set de reivindicaciones aceptado por nivel
inventivo por la EPO.**

Claims

1. A compound of ~~Formula (II')~~ Formula (I)



Formatiert: Englisch (USA)



and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, wherein:

R^1, R^2 are H,

R^1 is H or LA;

R^2 is Hal, O(LA), N(LA)(LA)', CONH(LA), Ar, CONH₂ or A;

$R^3, R^{3'}$ independently are H, LA or Hal,

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 independently are H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH₂, NH(LA),

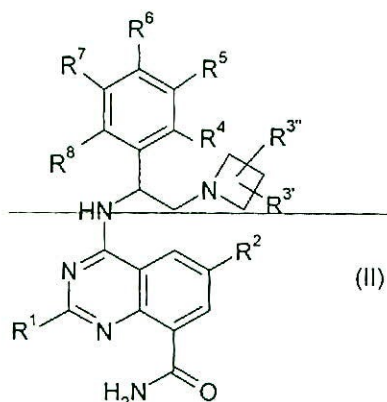
N(LA)₂, NO₂, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH₂, CONH(LA),

CON(LA)₂, NHCO(LA), NHCONH(LA), NHCONH₂, NHSO₂(LA), CO(LA),

SO₂NH₂, SO₂(LA) or SO₂Hal,

- 5 R^5, R^6 together with the phenyl group they are attached to, may form a 9 or 10 membered bicyclic ring system, in which 1 or 2 of the non-phenyl carbon atoms may be independently replaced by NH, O or S, in which the cycle formed by R^5 and R^6 may be unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal or LA.
- 10 One of R^5, R^6, R^7 may be $Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NHSO_2(Ar1), CO(Ar1)$ or $SO_2(Ar1)$, while the other two of R^5, R^6, R^7 are not $Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), CONH(Ar1), NHCO(Ar1), NHCONH(Ar1), NHSO_2(Ar1), CO(Ar1)$ or $SO_2(Ar1)$.
- 15 Ar is a mono- or bicyclic aromatic homo- or heterocycle having 0, 1, 2, 3 or 4 N, O and/or S atoms and 5, 6, 7, 8, 9, or 10 skeleton atoms, which may be unsubstituted or, independently of one another, mono-, di- or trisubstituted by Hal, A, $Ar1, OH, SH, OA, O(Ar1), NH_2, NHA, NH(Ar1), NA_2, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COOA, CONH_2, CONHA, CONH(Ar1), CONA_2, NHCOA, NHCO(Ar1), NHCONHA, NHCONH(Ar1), NHCONH_2, NHSO_2A, NHSO_2(Ar1), COA, CO(Ar1), SO_2NH_2, SO_2A, SO_2(Ar1)$ and/or SO_2Hal , and in which a ring N-atom may be substituted by an O-atom to form an N-oxide group, and in which in the case of a bicyclic aromatic cycle one of the two rings may be partly saturated,
- 20 Ar1 is a monocyclic aromatic homo- or heterocycle having 0, 1, 2 or 3 N, O and/or S atoms and 5 or 6 skeleton atoms, which may be unsubstituted or, independently of one another, mono-, di- or trisubstituted by Hal, LA, OH, SH, O(LA), $NH_2, NH(LA), N(LA)_2, NO_2, CN, OCN, SCN, COOH, COO(LA), CONH_2, CONH(LA), CON(LA)_2, NHCO(LA), CHO, CO(LA), SO_2NH_2, SO_2(LA)$ and/or SO_2Hal ,
- 25 A is unbranched or branched linear or cyclic alkyl having 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 C atoms, in which one or two CH_2 groups may be replaced by an O or S atom and/or by an $NH, CO, NHCO, NHCONH, N(LA), CONH, NHCO$ or $CH=CH$ group, and in which 1-3 H atoms may be replaced by Hal, and in which one or two CH_3 groups may be replaced by OH, SH, $NH_2, NH(LA), N(LA)_2, NHCOOH, NHCONH_2$ or CN,
- 30 LA is unbranched or branched, linear alkyl having 1, 2, 3 or 4 C atoms, wherein 1, 2 or 3 H atoms may be replaced by Hal, e.g. methyl, ethyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, 1,1,1-trifluoroethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl, and
- 35 Hal is F, Cl or Br.

2. The compound according to Claim 1, which is defined by Formula (II),



and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios.

wherein:

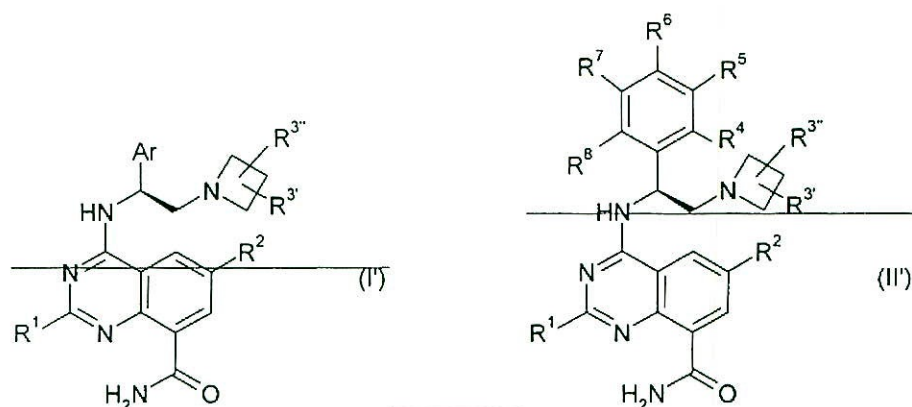
R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 — independently are H, Hal, LA, OH, SH, O(LA), NH_2 , $NH(LA)$, $N(LA)_2$, NO_2 , CN, OCN, SCN, COOH, $COO(LA)$, $CONH_2$, $CONH(LA)$, $GON(LA)_2$, $NHCO(LA)$, $NHCONH(LA)$, $NHCONH_2$, $NHSO_2(LA)$, $CO(LA)$, SO_2NH_2 , $SO_2(LA)$ or SO_2Hal ;

R^5, R^6 — together with the phenyl group they are attached to, may form a 9 or 10 membered bicyclic ring system, in which 1 or 2 of the non-phenyl carbon atoms may be independently replaced by NH, O or S, in which the cycle formed by R^5 and R^6 may be unsubstituted or mono- or disubstituted by Hal or LA;

One of R^5, R^6, R^7 — may be Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO_2(Ar1)$, $CO(Ar1)$ or $SO_2(Ar1)$, while the other two of R^5, R^6, R^7 are not Ar1, O(Ar1), NH(Ar1), $CONH(Ar1)$, $NHCO(Ar1)$, $NHCONH(Ar1)$, $NHSO_2(Ar1)$, $CO(Ar1)$ or $SO_2(Ar1)$;

and the remaining substituents have the meanings indicated for Formula (I).

3. The compound according to Claims 1 or 2, which is defined by Formulae (I') or (II').



and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, wherein all substituents have the meanings indicated for Formulae (I) or (II).

24. The compound according to Claims 2 or 13, which conforms to Formulae (I) or (II), or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, in which the residues not designated in greater detail have the meaning indicated for Formula (II'), but in which

in Subformula 1

R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 independently are H, F, Cl, Br, OH, LA, O(LA), CN, C(Hal)₃, OC(Hal)₃,

in Subformula 2

R^1, R^2 are H,

in Subformula 32

$R^3, R^{3'}$ independently are H, OH or F,

in Subformula 34

R^4, R^8 independently are H, F or Cl,

in Subformula 45

R^5, R^7 independently are H, F, Cl, Br, CN, methoxy or CF₃,

- in Subformula 56
 R^5, R^6 together with the phenyl group they are attached to,
form benzo-1,2-dioxolyl, of which the carbon atom bridging the two
oxygen atoms may be unsubstituted, or mono- or disubstituted by F
or methyl,
- in Subformula 67
 R^6 is H, F, Cl or CF_3 ,
- in Subformula 78
 R^5, R^6 independently are H, F, Cl, Br, methyl, CHF_2 or CF_3 ,
- in Subformula 98
 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$ are H,
- in Subformula 940
 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^7, R^8$ are H,
 R^5, R^6 are independently H, F, Cl, Br, methyl, CHF_2 or CF_3 ,
- in Subformula 104
 $R^1, R^2, R^3, R^{3'}, R^4, R^8$ are H,
 R^5 is Br, methyl, CHF_2 or CF_3 ,
 R^6 is F, Cl or CF_3 ,
 R^7 is H or F,
- in Subformula 112
 R^1, R^2, R^4, R^8 are H,
 R^3 is F, or methyl,
 $R^{3'}$ is H,
 R^5 is Br, methyl, CHF_2 or CF_3 ,
 R^6 is F, Cl or CF_3 ,
 R^7 is H or F,
35. The compound according to Claim 1, wherein the compound is selected from the
group consisting of:

- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
5 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,4-difluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-
carboxylic acid amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-fluoro-5-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-
10 carboxylic acid amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chloro-4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic
acid amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-bromophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
amide;
15 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic
acid amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-cyanophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
20 amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-bromophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
amide;
25 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2-fluoro-4-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic
acid amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,4-difluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,6-difluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
30 amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chloro-4-trifluoromethylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-
carboxylic acid amide;
4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,4,5-trifluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
amide;

- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,3,4-trifluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(1-benzo[1,3]dioxol)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 5 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-phenyl-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-1-(3-chlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-cyano-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 10 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2-chloro-4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2-chloro-5-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(2,5-di-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
- 15 amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 20 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-
- 25 carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-1-(4-Chloro-phenyl)-2-(3,3-difluoro-azetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-1-(3,4-Difluoro-phenyl)-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 30 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-isopropylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-carbamoylphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-isopropoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid
- 35 amide;

- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,4,5-trifluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,5-difluoro-4-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 5 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-cyano-4-fluorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3,4-difluoro-5-methoxyphenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-fluoro-4,5-dichlorophenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-
- 10 carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-methoxy-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 15 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-difluoromethyl-4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-6-fluoro-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-(3-methyl-azetidin-1-yl)-ethylamino]-
- 20 quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-6-methoxy-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-2-(2-methyl-azetidin-1-yl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 25 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-1-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(3-cyano-4-fluoro-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-chloro-3-fluoro-phenyl)-ethylamino]-6-fluoro-quinazoline-8-
- 30 carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-Azetidin-1-yl-1-(4-benzoylamino-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;
- 4-[(S)-2-(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-1-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-quinazoline-8-carboxylic acid amide;

and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios.

46. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 35, and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, as active ingredient, together with a pharmaceutically acceptable carrier.

57. A compound of any of claims 1 to 35, and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, for use as a medicament.

68. A compound of any of claims 1 to 35, and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, for treating hyperproliferative diseases.

79. The compound of claim 68, and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, wherein the hyperproliferative disease is ~~selected from the group consisting of cancer, inflammation, pancreatitis or kidney disease, pain, benign hyperplasia of the skin, restenosis, prostate, diseases related to vasculogenesis or angiogenesis, tumor angiogenesis, skin diseases selected from psoriasis, eczema, and sclerodema, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma and Kaposi's sarcoma.~~

8. The compound of claim 7, and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, wherein the cancer is selected from a group consisting of brain, lung, colon, epidermoid, squamous cell, bladder, gastric, pancreatic, breast, head, neck, renal, kidney, liver, ovarian, prostate, colorectal, uterine, rectal, oesophageal, testicular, gynecological, or thyroid cancer, or melanoma, hematologic malignancies such as acute myelogenous leukemia, multiple myeloma, chronic myelogenous leukemia, myeloid cell leukemia, glioma, Kaposi's sarcoma.

94. Set (kit) consisting of separate packs of

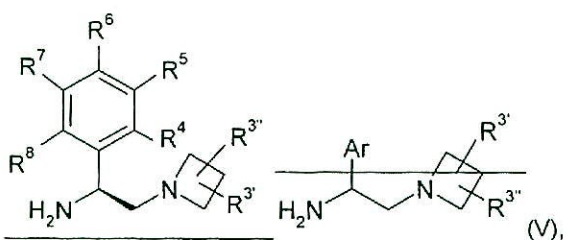
a) an effective amount of a compound according to any of Claims 1 to 35 and/or its stereoisomers or tautomers, or pharmaceutically acceptable salts of each of the foregoing, including mixtures thereof in all ratios, and

b) an effective amount of a further medicament active ingredient.

5

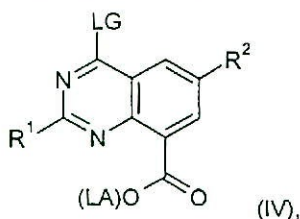
1045. Process for the manufacture of compounds of Formula (II'), wherein LG is a leaving group, and the remaining substituents have the meaning as defined for Formula (II') in Claim 1,

wherein a compound of Formula (V)

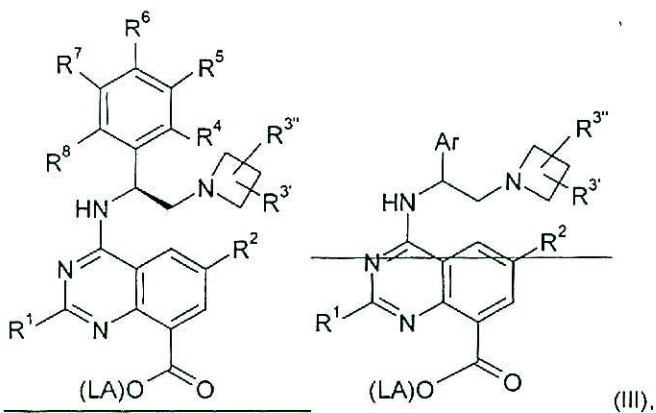


10

is reacted with a compound of Formula (IV)



to yield a carboxylic ester compound of Formula (III),



15

which is then converted to a carboxamide compound of Formula (II').

Comunicación oficial de la EPO al solicitante en la que acepta que el capítulo reivindicatorio cumple con Nivel Inventivo.



European Patent Office
80298 MUNICH
GERMANY
Tel: +49 89 2399 0
Fax: +49 89 2399 4465



Merck Patent GmbH
64271 Darmstadt
ALLEMAGNE

Formalities Officer
Name: Heim, Patrick
Tel: +49 89 2399 - 6070
or call
+31 (0)70 340 45 00

Substantive Examiner
Name: Lewis, Sara
Tel: +49 89 2399 - 2837

Application No.
11 785 338.2 - 1452

Ref

Date
24.10.2014

Applicant
Merck Patent GmbH

Communication pursuant to Article 94(3) EPC

The examination of the above-identified application has revealed that it does not meet the requirements of the European Patent Convention for the reasons enclosed herewith. If the deficiencies indicated are not rectified the application may be refused pursuant to Article 97(2) EPC.

You are invited to file your observations and insofar as the deficiencies are such as to be rectifiable, to correct the indicated deficiencies within a period

of 4 months

from the notification of this communication, this period being computed in accordance with Rules 126(2) and 131(2) and (4) EPC. One set of amendments to the description, claims and drawings is to be filed within the said period on separate sheets (R. 50(1) EPC).

If filing amendments, you must identify them and indicate the basis for them in the application as filed. Failure to meet either requirement may lead to a communication from the Examining Division requesting that you correct this deficiency (R. 137(4) EPC).

Failure to comply with this invitation in due time will result in the application being deemed to be withdrawn (Art. 94(4) EPC).

Date 24.10.2014

Sheet 2

Application No.: 11 785 338.2



Lewis, Sara
Primary Examiner
For the Examining Division

Enclosure(s): 1 page/s reasons (Form 2906)

Datum
Date 24.10.2014
Date

Blatt
Sheet 1
Feuille

Anmelde-Nr:
Application No: 11 785 338.2
Demande n°:

The examination is being carried out on the **following application documents**

Description, Pages

1-63 as published

Claims, Numbers

1-10 received on 03-09-2014 with letter of 03-09-2014

Drawings, Sheets

1/1 as published

The newly filed claims overcome the objections with respect to Article 56 EPC and Rule 43(4) EPC. The applicant is requested to bring the description into conformity with the amended set of claims. Examples 45, 47 and 51 fall outside the scope of the present formula (II') and should either be labelled reference examples or deleted. References in the description to methods of treatment according to the invention should be removed.

Fair copies of any amendments should be filed in the form of replacement pages. The applicant should clearly identify all amendments made, and indicate upon which passage of the original application these amendments are based.

Care should be taken during revision, especially of the introductory portion and any statements of problem or advantage, not to add subject-matter which extends beyond the content of the application as originally filed (Article 123(2) EPC).

Reporte de Búsqueda Internacional (ISR)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/005691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/093419 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SUTTON AMANDA E [US]; RICHARDSON THOMAS E [US]) 19 August 2010 (2010-08-19) cited in the application page 22 examples 2, 4-7, 12, 14, 82, 96, 185, 279, 511, 621, 698 -----	1-15
A	WO 2009/010139 A2 (MERCK PATENT GMBH [DE]; EGGENWEILER HANS-MICHAEL [DE]; SIRRENBURG CHRI) 22 January 2009 (2009-01-22) claim 1 -----	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 December 2011

Date of mailing of the international search report

16/12/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/005691

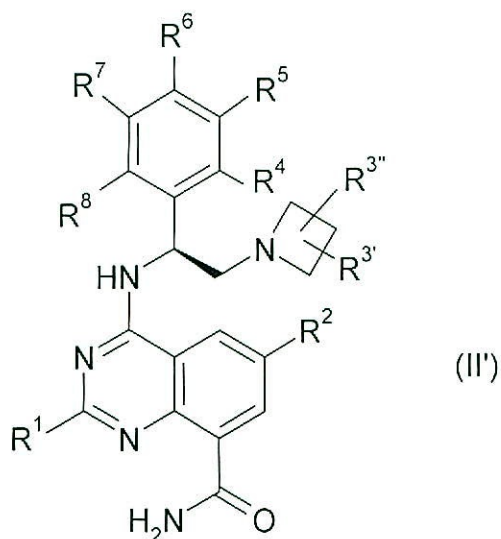
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010093419	A1	19-08-2010	AR 075396 A1 30-03-2011
		CA 2751886 A1 19-08-2010	
		EP 2396307 A1 21-12-2011	
		WO 2010093419 A1 19-08-2010	

WO 2009010139	A2	22-01-2009	AR 067506 A1 14-10-2009
		AU 2008278032 A1 22-01-2009	
		CA 2694475 A1 22-01-2009	
		CN 101743229 A 16-06-2010	
		DE 102007032739 A1 15-01-2009	
		EA 201000098 A1 30-06-2010	
		EP 2164833 A2 24-03-2010	
		JP 2010533132 A 21-10-2010	
		KR 20100044846 A 30-04-2010	
		US 2010234324 A1 16-09-2010	
		WO 2009010139 A2 22-01-2009	

**Nuevo Capítulo reivindicatorio opcional de la
solicitud.**

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

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 CF_3 ,

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 CF_3 ,

en la subfórmula 7

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

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, 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.

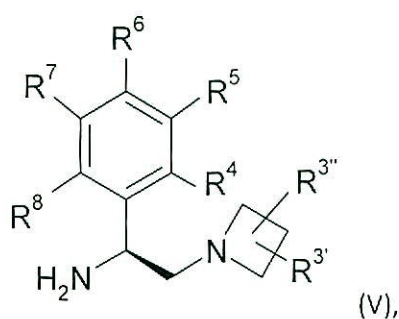
5. ~~Set (kit) que consiste en envases separados de~~

~~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~~

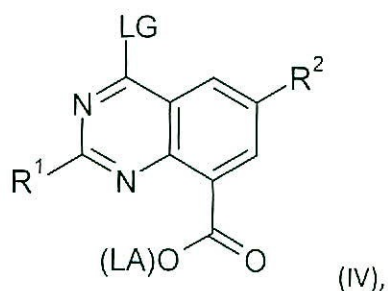
~~b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.~~

6. ~~5.~~ 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,

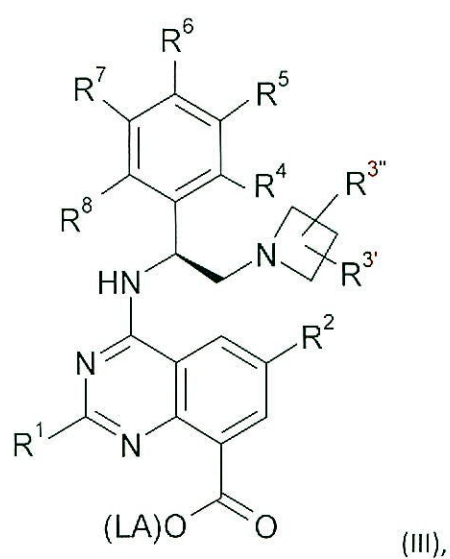
en donde un compuesto de la Fórmula (V)



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

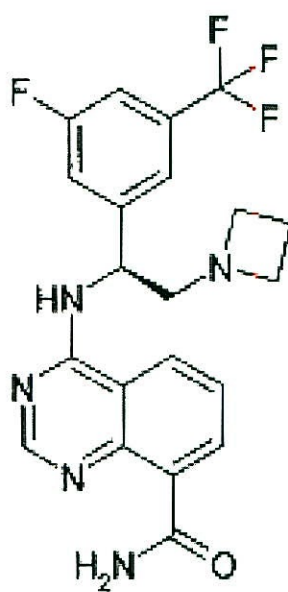


para obtener un compuesto de éster carboxílico de la Fórmula (III),



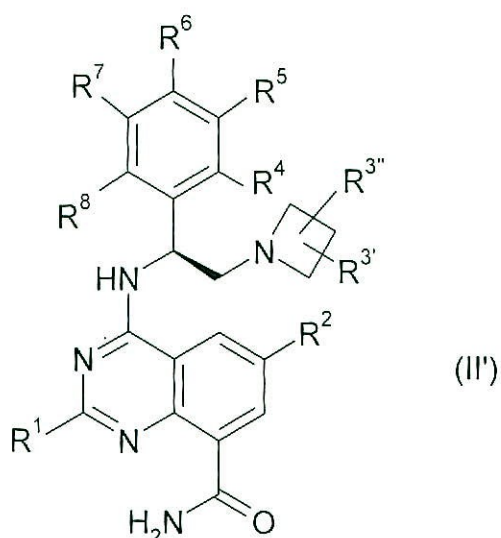
que luego se convierte en un compuesto de carboximida de la Fórmula (II').

6. Un compuesto de acuerdo a la Fórmula:



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 , $NH(LA)$, |

$N(LA)_2$, 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

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 CF_3 .

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 CF_3 ,

en la subfórmula 7

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

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, 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;

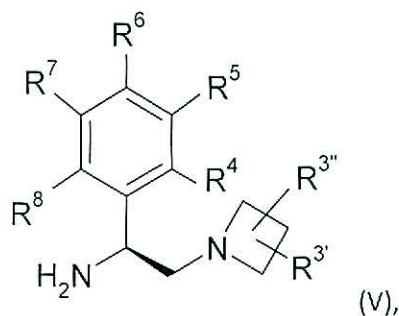
amida del ácido 4-[(S)-2-azetidin-1-il-1-(4-benzoilamino-fenil)-etilamino]-quinazolin-8-carboxílico;

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

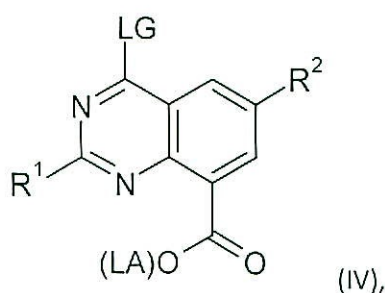
y/o sus estereoisómeros o tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

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. 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,

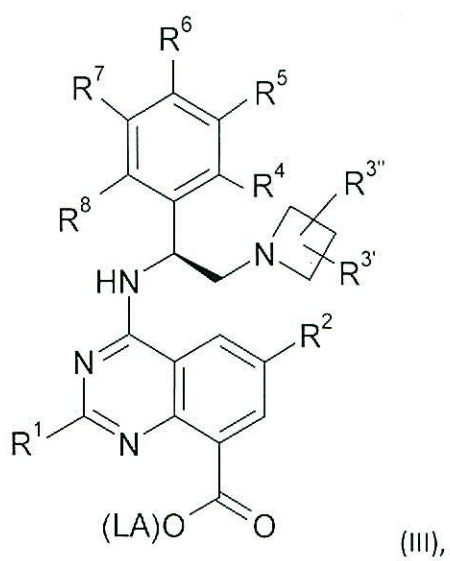
en donde un compuesto de la Fórmula (V)



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').

6. Un compuesto de acuerdo a la Fórmula:

