

C.F.
A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATÚRA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

0488811

54. **TITULO** DERIVADOS DE QUINAZOLINA, PROCESOS PARA SU PREPARACION, COMPOSICIONES
QUE LOS CONTIENEN Y METODOS DE TRATAMIENTO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

A 61 k 31/512

71. **SOLICITANTE**

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE. SUECIA

74. **APODERADO**

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 84060811 20030220

Folios: 93

Fecha (ACB): 2004-03-08 16:53:39

Trámite : C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2220 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200

Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 170.322 TP 1003

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Andrew Peter Thomas, Elaine Sophie Elizabeth Stokes, Laurent Francois Andre Hennequin

Dirección: Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 4TG, Reino Unido;
Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK 10 4TG, Reino Unido; Z.I. La Pompelle,
BP 1050, 51689 Reims Cedex 2, Francia (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: REINO UNIDO Y FRANCIA (Respectivamente)

5 Título (54): DERIVADOS DE QUINAZOLINA. PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN
COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y METODOS DE TRATAMIENTO

6 Clasificación Internacional (51)

7 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☐NO ☐

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐12 meses ☐18 meses ☐Otro ☐

9 Comprobante de pago No. 04-66.790

Fecha 01-09-2004

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

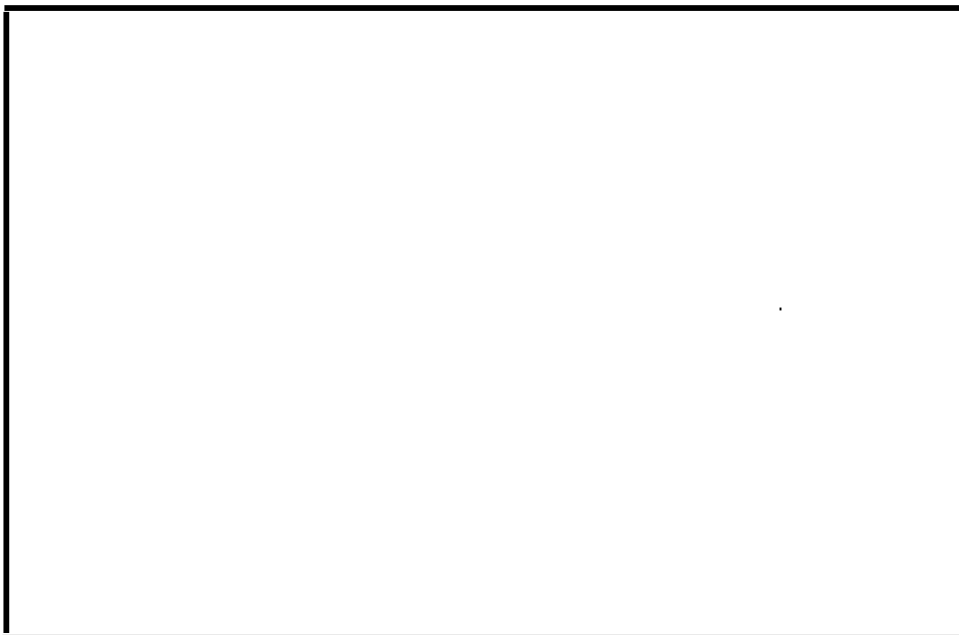
A
2

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (**Documento de Poder con Cesión**).
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170.322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

M

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 8488811 0000000 Folios: 90
Fecha (IMP): 2004-09-08 16:53:39
Tramite : DER PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

MIT : 860176000-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA r 04 - 66,790
FECHA : AGOSTO 24 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12685625	24/08/2004	4,220,000.00

***** CONCEPTO *****

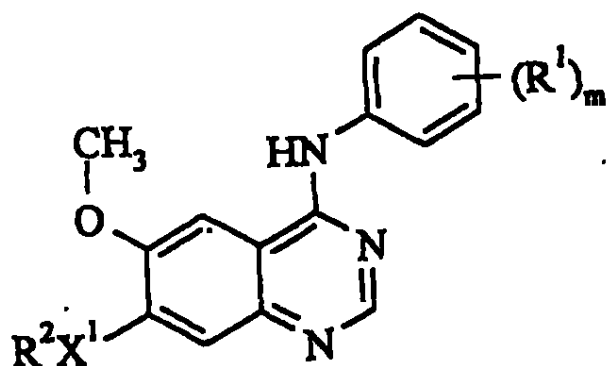
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

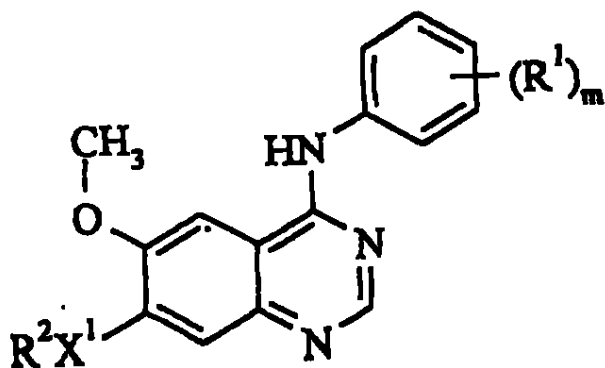
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4x



(I)



(I)

S
φ

COMPUESTOS QUÍMICOS

La presente invención se relaciona con derivados de quinazolina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo, métodos para el tratamiento de estados de enfermedad asociados con angiogenesis y/o incrementada permeabilidad vascular, con su utilización como medicamentos y su utilización en la fabricación de medicamentos para utilización en la producción de efectos reductores antiangiogénicos y/o de permeabilidad vascular en animales de sangre caliente tales como humanos.

La angiogenesis normal juega un papel importante en una variedad de procesos que incluyen desarrollo embrionario, heridas y varios componentes de la función reproductora femenina. La angiogenesis indeseable o patológica se ha asociada con estados de enfermedad que incluye retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi y haemangioma (Fan et al, 1995, Tendencias de Farmacol. Cienc. 16: 57-66; Folkman, 1995, Medicina Natural 1: 27-31). se considera que la alteración de la permeabilidad vascular juega un papel en los procesos fisiológicos tanto normales como patológicos (Cullinan-Bove y otros, 1993, Endocrinología 133: 829-837; Senger y otros, 1993, Revistas de Cáncer y Metástasis, 12:303-324). Varios polipéptidos con actividad promotora del crecimiento de células endoteliales in vitro se han identificado incluyendo, factores de crecimiento de fibroblastos ácidos y básicos (AFGF & BFGF) y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). En virtud de la expresión restringida de sus receptores, la actividad del factor de crecimiento de VEGF, en contraste con el de FGFS, es relativamente específico hacia las células endoteliales. Reciente evidencia indica que el VEGF es un

6
X

estimulante importante de angiogenesis tanto normal y patológica (Jakeman y otros, 1993, *Endocrinología*, 133: 848-859; Kolch y otros, 1995, *Investigación y Tratamiento del Cáncer de Seno*, 36:139-155) y permeabilidad vascular (Connolly y otros, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024). El antagonismo de la acción de VEGF mediante secuestro de VEGF con anticuerpo puede dar como resultado la inhibición del crecimiento de tumores (Kim y otros, 1993, *Naturaleza* 362: 841-844).

Las kinases de tyrosine receptoras (RTKS) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana de plasma de las células. Estas moléculas transmembrana consisten característicamente de un dominio extracelular de enlace-ligando conectado a través de un segmento en la membrana de plasma a un dominio intracelular de kinase tyrosine. El enlace del ligando al receptor da como resultado la estimulación de la actividad de receptor y asociada kinase tyrosine que lleva a la fosforilación de residuos de tyrosine tanto en el receptor como en otras moléculas intracelulares. Estos cambios en fosforilación de tyrosine inicia una cascada de señalización que lleva a una variedad de respuestas celulares. Hasta la fecha, por lo menos diez y nueve distintas subfamilias RTK, definidas por homología de secuencia de aminoácidos, se han identificado. Una de estas subfamilias está actualmente compuesta por el receptor de kinase tyrosine similar a *fms*, *Fit* o *Flt1*, el receptor que contiene el dominio de inserto de kinase, KDR (también referido como *Fik-1*), y otro receptor de kinase tyrosine similar a *fms*, *Flt4*. Dos de estos RTKS, *Fit* y *KDIZ* relacionados, han mostrado enlazar a VEGF con alta afinidad (De Vries y otros, 1992, *Ciencia* 255: 989-991; Terman y otros, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586). El enlace de VEGF a estos receptores expresados en las células heterólogas se ha

27
X

asociado con cambios en el estado de fosforilación de tyrosine de las proteínas celulares y flujos de calcio.

Derivados de quinazolina que son inhibidores de VEGF receptor tyrosine kinase se describen en las Publicaciones de Solicitudes de Patentes Internacionales Nos. WO 97/30035 y WO 98/13354. En WO 97/30035 y WO 98/13354 se describen compuestos que poseen actividad contra VEGF receptor tyrosine kinase mientras poseen alguna actividad contra EGF receptor tyrosine kinase.

Los compuestos de la presente invención se encuentran dentro de la amplia divulgación general de WO 97/30035 y WO 98/13354. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención poseen muy buena actividad inhibitoria contra VEGF receptor tyrosine kinase. Los compuestos de la presente invención, los cuales han sido probados, muestran actividad in vivo contra un rango de tumores xeno injertados en ratones. Los compuestos de la presente invención poseen un perfil toxicológico benéfico cuando se prueban durante 14 días en ratas. Los compuestos de la presente invención poseen muy buena actividad inhibitoria contra VEGF receptor tyrosine kinase, muestran actividad in vivo contra un rango de tumores xeno injertados en ratones poseen un perfil toxicológico benéfico cuando se prueban durante 14 días en ratas.

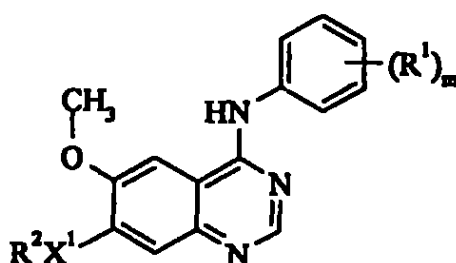
Los compuestos de la presente invención inhiben los efectos del VEGF, una propiedad de valor en el tratamiento de estados de enfermedad asociados con angiogenesis y/o incrementada permeabilidad vascular tal como cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, haemangioma, nefropatías agudas y crónicas, ateroma, reestenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, excesiva formación de

8/

llagas y adhesiones, endometriosis, sangrado disfuncional uterino y enfermedades oculares con proliferación de vasos de la retina.

Los compuestos de la presente invención poseen buena actividad contra VEGF receptor tyrosine kinase mientras poseen alguna actividad contra EGF receptor tyrosine kinase. Adicionalmente, algunos compuestos de la presente invención, poseen potencia sustancialmente mayor contra VEGF receptor tyrosine kinase que contra el EGF receptor tyrosine kinase o FGF R1 receptor tyrosine kinase. Aunque no se desea estar ligado a consideraciones teóricas dichos compuestos pueden por ejemplo ser de interés en tratar tumores que se asocian con VEGF, especialmente aquellos tumores que dependen del VEGF para su crecimiento. Se considera adicionalmente que estos compuestos pueden ser de interés en el tratamiento de estados de tumores asociados tanto con VEGF como EGF, especialmente donde un paciente sufre de una condición donde los tumores están presentes que son dependientes de tanto VEGF como EGF para su crecimiento.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula I:



(I)

donde:

m es un entero de 1 a 3;

9
+2

R^1 representa halógeno o C_{1-3} alquil;

X^1 representa -O-;

R^2 se selecciona a partir de uno de los siguientes tres grupos:

1) C_{1-3} alquil R^3 (donde R^3 es piperidin-4-il que puede llevar uno o dos sustituyentes seleccionados a partir de hidroxil, halógeno, C_{1-4} alquil, C_{1-4} hidroxialquil y C_{1-4} alcoxi,

2) C_{2-3} alquenal R^3 (donde R^3 es como se definió anteriormente);

3) C_{2-3} alquini R^3 (donde R^3 es como se definió anteriormente);

y donde cualquier grupo alquil, alquenal o alquini puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxil, halógeno y amino;

o una sal de él o una prodroga de él.

Preferiblemente m es 2.

Preferiblemente el grupo fenil que lleva $(R^1)_m$ se selecciona a partir de un grupo 2-fluoro-4-metilfenil, 4-cloro-2,6-difluorofenil, 4-bromo-2,6-difluorofenil, 4-cloro-2-fluorofenil y 4-bromo-2-fluorofenil.

Más preferiblemente el grupo fenil que lleva $(R^1)_m$ se selecciona a partir de 4-cloro-2-fluorofenil y 4-bromo-2-fluorofenil.

Más preferiblemente aún el grupo fenil que lleva $(R^1)_m$ es 4-bromo-2-fluorofenil.

Preferiblemente R^2 es C_{2-3} alquini R^3 (donde R^3 es como se definió anteriormente).

Más preferiblemente R^2 es C_{2-3} alquini R^3 (donde R^3 es como se definió anteriormente).

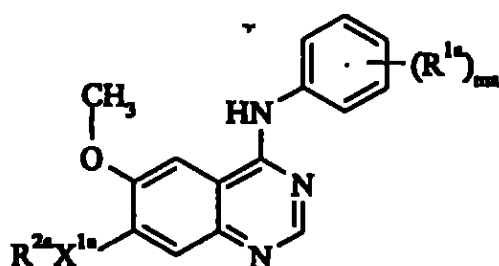
Particularmente R^2 es piperidin-4-ilmetil en el cual el anillo de piperidina puede llevar uno o más sustituyentes tal como se definió anteriormente.

Más particularmente R^2 es piperidin-4-ilmetil en el cual el anillo de piperidina puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados a partir de C_{1-4} alquil.

Especialmente R^2 es 1-metilpiperidin-4-ilmetil.

10
737

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un derivado de quinazolina de la fórmula II:



(II)

donde:

m es un entero de 1 a 3;

R^{1a} representa halógeno o C₁₋₃alquil;

X^{1a} representa -O-;

R^{2a} se selecciona a partir de uno de los siguientes tres grupos:

- 1) C₁₋₅alquilR³ (donde R³ es como se definió anteriormente);
- 2) C₂₋₅alquenilR³ (donde R³ es como se definió anteriormente);
- 3) C₂₋₅alquenilR³ (donde R³ es como se definió anteriormente);

o una sal de él o una prodroga de él.

Preferiblemente m es 2.

Preferiblemente el grupo fenil que lleva (R^{1a})_m se selecciona a partir de un grupo 2-fluoro-4-metilfenil, 4-cloro-2,6-difluorofenil, 4-bromo-2,6-difluorofenil, 4-cloro-2-fluorofenil y 4-bromo-2-fluorofenil.

Más preferiblemente el grupo fenil que lleva (R^{1a})_m se selecciona a partir de 4-cloro-2-fluorofenil y 4-bromo-2-fluorofenil.

Más preferiblemente aún el grupo fenil que lleva (R^{1a})_m es 4-bromo-2-fluorofenil.

Preferiblemente R^{2a} es C₁₋₅alquilR³ (donde R³ es como se definió anteriormente).

4 11
X

Más preferiblemente R^{2a} es C_{1-5} alquil R^3 (donde R^3 es como se definió anteriormente).

Particularmente R^{2a} es piperidin-4-ilmetil donde el anillo piperidina puede llevar uno o más sustituyentes tal como se definió anteriormente.

Más particularmente R^{2a} es piperidin-4-ilmetil donde el anillo piperidina puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados a partir de C_{1-4} alquil.

Especialmente R^{2a} es 1-metilpiperidin-4-ilmetil.

Preferidos compuestos de la presente invención incluyen:

4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi) quinazolina,

4-(2-fluoro-4-metilanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi) quinazolina,

4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi) quinazolina,

4-(4-cloro-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi) quinazolina,

4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi) quinazolina,

4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(2-fluoro-4-metilanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-cloro-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina, y

4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina,

y sus sales especialmente sus sales de hidrocloruro.

Compuestos más preferidos de la presente invención incluyen:

4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi) quinazolina,

1/12
X

**4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,**

**4-(4-cloro-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,**

**4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,**

4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,

4-(4-cloro-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina, y

4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina, y sus sales especialmente sus sales de hidrocioruro.

Compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen:

4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina,

4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina,

4-(4-cloro-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina, y

4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina, y

sus sales especialmente sus sales de hidrocioruro.

**Compuestos más particularmente preferidos de la presente invención
incluyen:**

4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina y

4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina,

y sus sales especialmente sus sales de hidrocioruro.

✓ 13
X

Un compuesto especialmente preferido de la presente invención es
4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina
y sus sales especialmente sus sales de hidrocloruro.

Para evitar la duda debe entenderse que donde en esta especificación un grupo se califica como "definido anteriormente" o "definido aquí anteriormente" el dicho grupo comprende la primera que se presenta y más amplia definición así como cada una y todas las definiciones preferidas para ese grupo. Y una convención similar se aplica a "definido posteriormente" o "definido aquí posteriormente".

En esta especificación a menos que se establezca de otra forma el término "alquil" incluye grupos alquil tanto de cadena recta como ramificada pero referencias a grupos alquil individuales tales como "propil" son específicos únicamente para la versión de cadena recta. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos. A menos que se establezca de otra forma el término "alquil" se refiere ventajosamente a cadenas con 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente 1-3 átomos de carbono. El término "alcoxi" tal como se utiliza aquí, a menos que se establezca de otra forma incluyen grupos "alquil" -O- donde "alquil" es tal como se definió anteriormente. El término "arilo" tal como se utiliza aquí a menos que se establezca de otra forma incluye la referencia a un grupo C₆₋₁₀arilo que puede, si se desea, llevar uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, alquil, alcoxi, nitro, trifluorometil y ciano, (donde alquil y alcoxi son tal como se definió anteriormente). El término "ariloxi" tal como se utiliza aquí a menos que se establezca de otra forma incluye grupos "arilo" -O- donde "arilo" es tal como se definió anteriormente. El término "sulfoniloxi" tal como se utiliza aquí se refiere

14
X

a grupos alquilsulfoniloxi y arilsulfoniloxi donde "alquil" y "arilo" son tal como se definió anteriormente. El término "alcanoilo" tal como se utiliza aquí a menos que se establezca de otra forma incluye grupos formilo y alquil C=O donde "alquil" es como se definió anteriormente, por ejemplo C₂alcanoilo es etanoilo y se refiere a CH₃C=O, C alcanoilo es formilo y se refiere a CHO. En esta especificación a menos que se establezca de otra forma el término "alquenil" incluye grupos alquenil de cadena tanto recta como ramificada pero referencias a los grupos alquenil individuales tal como 2-butenil son específicos únicamente para la versión de cadena recta. A menos que se establezca de otra forma el término "alquenil" se refiere ventajosamente a cadenas con 2 a 5 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono. En esta especificación a menos que se establezca de otra forma el término "alquinil" incluye grupos alquinil de cadena tanto recta como ramificada pero referencias a grupos alquinil individuales tales como 2-butinil son específicas únicamente para la versión de cadena recta. A menos que se establezca de otra forma el término "alquinil" ventajosamente se refiere a cadenas con 2 a 5 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono.

En la fórmula I, tal como se definió anteriormente, el hidrógeno estará presente en las posiciones 2, 5 y 8 del grupo quinazolina.

Dentro de la presente invención deberá entenderse que un compuesto de la fórmula I o sus sal puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de las formulas dentro de esta especificación pueden representar únicamente una de las posibles formas tautoméricas. Deberá entenderse que la invención comprende cualquier forma tautomérica que inhibe la actividad de VEGF receptor tyrosine

kinase y no está limitada meramente a cualquier forma tautomérica utilizada dentro de los dibujos de las fórmulas.

También deberá entenderse que algunos compuestos de la fórmula I y sus sales pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Deberá entenderse que la invención comprende todas estas formas solvatadas que inhiben la actividad de VEGF receptor tyrosine kinase.

Para evitar cualquier duda deberá entenderse que en un compuesto de la fórmula I cuando R^2 es, por ejemplo, un grupo de fórmula C_{2-5} alquenil R^3 es la fracción C_{2-5} alquenil la que se enlaza a X^1 y una convención análoga se aplica a otros grupos. Cuando R^2 es un grupo 1- R^3 prop-1-en-3-il es el primer carbono al cual está unido el grupo R^3 y es el tercer carbono que está enlazado a X^1 , similarmente cuando R^2 es un grupo 2- R^3 pent-3-en-5-il es el segundo carbono al cual el grupo R^3 está unido y es el quinto carbono que está enlazado a X^1 , y una convención análoga se aplica a otros grupos.

Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse en forma de una prodroga que se rompe en el cuerpo humano o animal para dar un compuesto de la fórmula I. Ejemplos de prodrogas incluyen ésteres hidrolizables in vivo de un compuesto de la fórmula I.

Varias formas de prodrogas se conocen en el arte. Para ejemplos de dichos derivados de prodroga ver:

12 16
X

a) **Diseño de Prodrogas**, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y **Métodos en Enzimología**, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, y otros (Academic Press, 1985);

b) **Un Texto del Diseño y Desarrollo de Drogas**, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Diseño y Aplicación de Prodrogas", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

c) H. Bundgaard, **Advanced Drug Delivery Reviews**, 8, 1-38 (1992);

d) H. Bundgaard, y otros, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 77, 285 (1988); y

e) N. Kakeya, y otros, **Chem Pharm Bull**, 12, 692 (1984).

Un éster hidrolizable in vivo de un compuesto de Fórmula I que contiene un grupo hidroxil incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamidicos) y éteres a-aciloxialquil y compuestos relacionados los cuales como resultado de la hidrólisis in vivo de la rotura del éster para dar el(los) grupo(s) pariente(s) hidroxil. Ejemplos de éteres a-aciloxialquil incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección de grupos que firman éster hidrolizable in vivo para hidroxil incluyen alcanilo, benzoil, fenilacetil y benzoil y fenilacetil sustituidos, alcóxicarbonil (para dar ésteres de carbonato de alquil), dialquilcarbamoil y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoil (para dar carbarnatos), dialquilaminoacetil y carboxiacetil. Ejemplos de sustituyentes sobre benzoil incluyen morfolino y piperazina

17

enlazados a partir de un átomo de nitrógeno del anillo vía un grupo metileno en la posición 3- o 4- del anillo benzoil.

La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmula I como se definió anteriormente así como sus sales. Las sales para utilización en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden, por ejemplo, incluir sales de adición ácida de los compuestos de fórmula I como se definieron anteriormente que son suficientemente básicas para formar dichas sales. Dichas sales de adición ácida incluyen por ejemplo sales con ácidos inorgánicos u orgánicos llevando a aniones farmacéuticamente aceptables tales como haluros de hidrógeno (especialmente ácido clorhídrico o hidrobromico de entre los cuales se prefiere particularmente el ácido clorhídrico) o con ácido-sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Adicionalmente donde los compuestos de fórmula I son suficientemente ácidos, las sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse con una base inorgánica u orgánica que lleva a un catión farmacéuticamente aceptable. Dichas sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen por ejemplo una sal de metal alcalino, tal como sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Un compuesto de la fórmula I, o su sal, y otros compuestos de la invención (como se define posteriormente) pueden prepararse mediante cualquier proceso conocido que sea aplicable para la preparación de

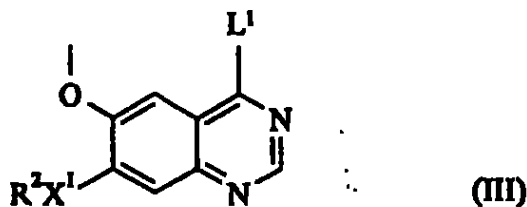
18

compuestos químicamente relacionados. Dichos procesos incluyen, por ejemplo, aquellos ilustrados en las Solicitudes de Patente Europeas, Publicación Nos. 0520722, 0566226, 0602851 y 0635498 y en las Solicitudes Internacionales de Patente Publicación Nos. WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354. Dichos procesos, se proporcionan como una adicional característica de la invención y se describen posteriormente. Materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándares de química orgánica. La preparación de dichos materiales de partida se describe dentro de los Ejemplos no limitativos que se acompañan. Alternativamente necesarios materiales de partida se obtienen mediante procedimientos análogos a aquellos ilustrados que están dentro de la experiencia ordinaria de un químico orgánico.

Consecuentemente los siguientes procesos (a) a (d) y (i) a (iv) constituyen adicionales características de la presente invención.

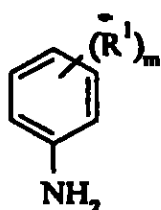
Síntesis de los Compuestos de Fórmula I

(a) Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula III:



(donde R² y X¹ son tal como se definieron anteriormente y L¹ es una fracción desplazable), con un compuesto de la fórmula IV:

19 2



(IV)

(donde R^1 y m son tal como se definieron aquí anteriormente) para obtener así los compuestos de la fórmula I y sus sales. Una conveniente fracción desplazable L^1 es, por ejemplo, un halógeno, alcoxi (preferiblemente C_{1-4} alcoxi), grupo ariloxi o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, metano sulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi.

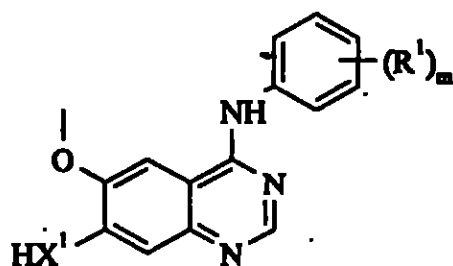
La reacción se efectúa ventajosamente en presencia de ya sea un ácido o una base. Dicho ácido es, por ejemplo, un ácido anhidro inorgánico tal como cloruro de hidrógeno. Dicha base es, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, collidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o por ejemplo, un metal alcalino o un carbonato o hidróxido de metal alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente dicha base es, por ejemplo, un hidrido de metal alcalino, por ejemplo hidrido de sodio, o un metal alcalino o amida de metal alcalinotérreo, por ejemplo amida de sodio o amida de sodio bis(trimetilsilil). La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un solvente o diluyente inerte; por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, 2-propanol o acetato de etilo, a solvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxan, un solvente aromático hidrocarburo tal como tolueno, o un solvente dipolar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se efectúa convenientemente a una

20 

temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 150°C, preferiblemente en el rango de 20 a 80°C.

El compuesto de la invención puede obtenerse a partir de este proceso en forma de una base libre o alternativamente puede obtenerse en forma de una sal con el ácido de la fórmula $H-L^1$ donde L^1 tiene el significado definido aquí anteriormente. Cuando se desea obtener la base libre a partir de la sal, la sal puede tratarse con una base tal como se definió aquí anteriormente utilizando un procedimiento convencional.

(b) Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden prepararse mediante la reacción, convenientemente en presencia de una base tal como se definió aquí anteriormente, de un compuesto de la fórmula V:



(V)

(donde m , X^1 y R^1 son tal como se definieron anteriormente) con un compuesto de fórmula VI:

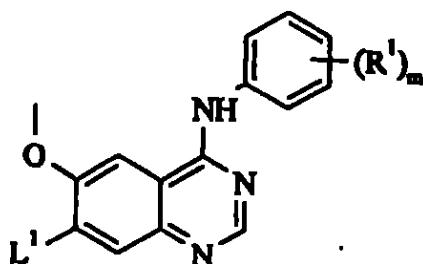


(donde R^2 y L^1 son tal como se definieron anteriormente); L^1 es una fracción desplazable por ejemplo un halógeno o grupo sulfonilo tal como un grupo bromo o metanosulfonilo. Convenientemente L^1 es un grupo $O-P^+(Y)_3$ (donde Y es butil o fenil) y en dichos casos el compuesto de

17
21
22

fórmula VI se forma convenientemente in situ. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base (tal como se definió aquí anteriormente en el proceso (a)) y ventajosamente en presencia de un solvente o diluyente inerte (tal como se definió aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el rango, por ejemplo 10 to 150°C, convenientemente a alrededor de 50°C.

(c) Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VII:



(VII)

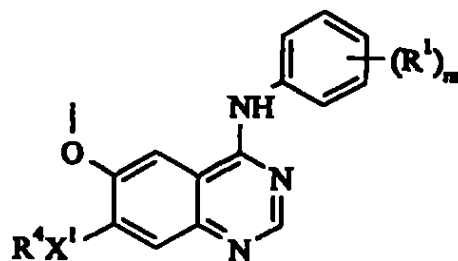
con un compuesto de la fórmula VIII:



(donde L^1 , R^1 , R^2 , en y X^1 son todos tal como se definieron anteriormente). La reacción puede efectuarse convenientemente en presencia de una base (tal como se definió aquí anteriormente en el proceso (a)) y ventajosamente en presencia de un solvente o diluyente inerte (tal como se definió aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el rango, por ejemplo 10 a 150°C, convenientemente a alrededor de 100°C.

28
22

(d) Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden prepararse mediante la desprotección de un compuesto de la fórmula IX:



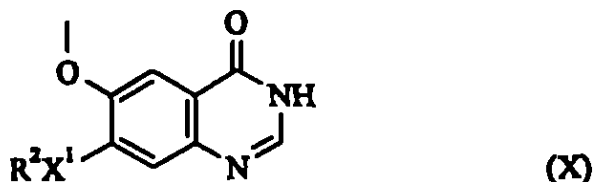
(IX)

donde R^1 , m y X^1 son todos tal como se definieron anteriormente, y R^4 representa un grupo protegido R^2 donde R^2 es como se definió anteriormente pero lleva adicionalmente uno o más grupos de protección P^2 . La escogencia del grupo de protección P^2 está dentro del conocimiento estándar de un químico orgánico, por ejemplo aquellos incluidos en pruebas estándares tales como "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica" T.W. Greene y R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991. Preferiblemente P^2 es un grupo de protección tal como un carbamato (alcoxycarbonil) (tal como, por ejemplo, tert-butoxycarbonil, tert-amiloxycarbonil, ciclobutoxycarbonil, propoxycarbonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil, isopropoxycarbonil, allyloxycarbonil o benziloxycarbonil). Más preferiblemente P^2 es tert-butoxycarbonil. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de un ácido. Dicho ácido es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfónico trifluorometano. La reacción puede efectuarse en presencia de un solvente inerte tal como cloruro de metileno, triclorometano y en presencia de trazas de agua. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el rango de, por ejemplo, 10 a 100°C, preferiblemente en el rango de 20 a 80°C.

23

Síntesis de Intermediarios

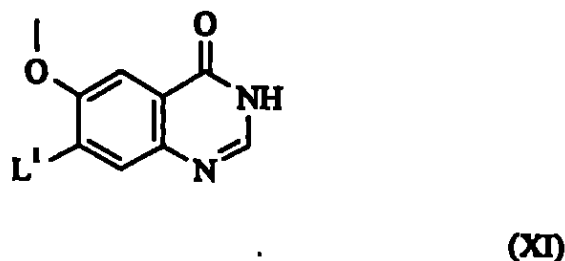
(i) Los compuestos de fórmula III y sus sales donde L^1 es halógeno pueden por ejemplo prepararse halogenando un compuesto de la fórmula X:



(donde R^2 y X^1 son tal como se definieron anteriormente).

Agentes convenientes de halogenación incluyen haluros de ácido orgánico, por ejemplo cloruro de tionilo, cloruro de fósforo (III), oxiclورو fosforoso (V) y cloruro fosforoso (V). La reacción de halogenación se efectúa convenientemente en presencia de un solvente o diluyente inerte tal como por ejemplo un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, o un solvente de hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el rango de, por ejemplo 10 a 150°C, preferiblemente en el rango 40 a 100°C.

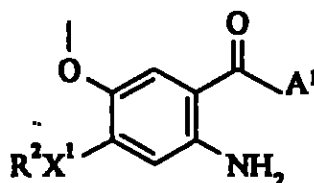
Los compuestos de fórmula X y sus sales pueden por ejemplo prepararse reaccionando un compuesto de la fórmula XI:



20
24

(donde L^1 es tal como se definió anteriormente) con un compuesto de la fórmula VIII tal como se definió anteriormente. La reacción puede efectuarse convenientemente en presencia de una base (tal como se definió aquí anteriormente en el proceso (a)) y ventajosamente en presencia de un solvente o diluyente inerte (tal como se definió aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el rango de, por ejemplo 10 a 150°C, convenientemente a alrededor de 100°C.

Los compuestos de fórmula X y sus sales pueden también prepararse ciclizando un compuesto de la fórmula XII:

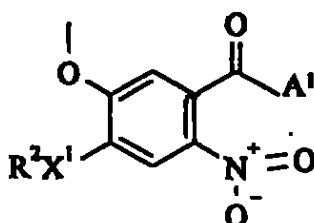


(XII)

(donde R^2 y X^1 , son tal como se definieron anteriormente, y A^1 es un grupo hidroxí, alcoxi (preferiblemente C_{1-4} alcoxi) o amino) consecuentemente para formar un compuesto de fórmula X o sal de él. La ciclización puede efectuarse reaccionando un compuesto de la fórmula XII, donde A^1 es un grupo hidroxí o alcoxi, con formamida o un equivalente de ella efectivo para causar la ciclización por lo cual se obtiene un compuesto de fórmula X o su sal, tal como [3-(dimetilamina)-2-azaprop-2-enilideno]dimetilamonio cloruro. La ciclización se efectúa convenientemente en presencia de formamida como solvente o en presencia de un solvente o diluyente inerte tal como un éter por ejemplo 1,4-dioxan. La ciclización se efectúa convenientemente a una elevada temperatura, preferiblemente en el rango de 80 a 200°C. Los compuestos de fórmula X pueden también prepararse ciclizando un compuesto de la

fórmula XII, donde A^1 es un grupo amino, con ácido fórmico o un equivalente de él efectivo para causar la ciclización por lo cual un compuesto de fórmula X o su sal se obtiene. Equivalentes de ácido fórmico efectivos para causar la ciclización incluyen por ejemplo un tri- C_{1-4} alcoximetano, por ejemplo trietoximetano y trimetoximetano. La ciclización se efectúa convenientemente en presencia de una cantidad catalítica de un ácido anhidro, tal como ácido sulfónico por ejemplo p-tolueno ácido sulfónico, y en presencia de un solvente o diluyente inerte tal como por ejemplo un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, un éter tal como éter dietilo o tetrahidrofurano, o un solvente de hidrocarburo aromático tal como tolueno. La ciclización se efectúa convenientemente a una temperatura en el rango de, por ejemplo 10 a 100°C, preferiblemente en el rango de 20 a 50°C.

Los compuestos de fórmula XII y sus sales pueden por ejemplo prepararse mediante la reducción del grupo nitro en un compuesto de la fórmula XIII:

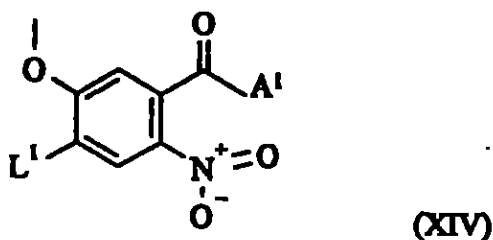


(XIII)

(donde R^2 , X^1 y A^1 son tal como se definieron anteriormente) para lograr un compuesto de fórmula XII tal como se definió anteriormente. La reducción del grupo nitro puede efectuarse convenientemente mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para dicha transformación. La reducción puede llevarse a cabo por ejemplo, mediante la hidrogenación de una

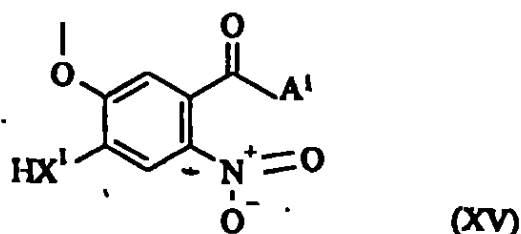
solución del compuesto nitro en presencia de un solvente o diluyente inerte tal como se definió aquí anteriormente en presencia de un metal efectivo para catalizar las reacciones de hidrogenación tal como paladio o platino. Un adicional agente de reducción es, por ejemplo, un metal activado tal como hierro activado (producido por ejemplo lavando polvo de hierro con una solución diluida de un ácido tal como ácido clorhídrico). Consecuentemente, por ejemplo, la reducción puede efectuarse calentando el compuesto nitro y el metal activado en presencia de un solvente o diluyente tal como una mezcla de agua y alcohol, por ejemplo metanol o etanol, a una temperatura en el rango de, por ejemplo 50 a 150°C, convenientemente a alrededor de 70°C.

Los compuestos de la fórmula XIII y sus sales pueden por ejemplo prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XIV:



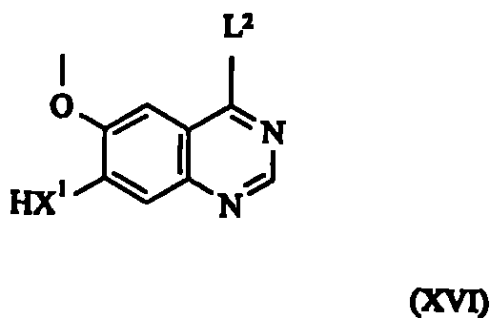
(donde L¹ y A¹ son tal como se definieron anteriormente) con un compuesto de la fórmula VIII tal como se definió anteriormente para dar un compuesto de la fórmula XIII. La reacción de los compuestos de fórmulas XIV y VIII se efectúa convenientemente bajo condiciones tal como se describen para el proceso (c) anteriormente.

Los compuestos de fórmula XIII y sus sales, pueden también por ejemplo prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XV:



(donde X^1 y A^1 son tal como se definieron anteriormente) con un compuesto de la fórmula VI tal como se definió anteriormente para lograr un compuesto de fórmula XIII tal como se definió anteriormente. La reacción de los compuestos de fórmulas XV y VI se efectúa convenientemente bajo condiciones tal como se describe para el proceso (b) anteriormente.

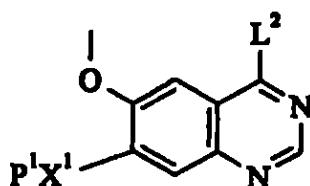
Los compuestos de fórmula III y sus sales pueden también prepararse por ejemplo reaccionando un compuesto de la fórmula XVI:



(donde X^1 es tal como se definió anteriormente y L^2 representa una fracción de protección desplazable) con un compuesto de la fórmula VI tal como se definió anteriormente, obteniendo así un compuesto de fórmula III donde L^1 está representado por L^2 .

Un compuesto de fórmula XVI se usa convenientemente donde L^2 representa un grupo fenoxi que puede si se desea llevar hasta 5 sustituyentes, preferiblemente hasta 2 sustituyentes, seleccionados a partir de halógeno, nitro y ciano. La reacción puede efectuarse convenientemente bajo condiciones como se describen para el proceso (b) anteriormente.

Los compuestos de fórmula XVI y sus sales tal como se definió anteriormente pueden por ejemplo prepararse desprotegiendo un compuesto de la fórmula XVII:



(XVII)

(donde X^1 y L^2 son tal como se definieron anteriormente y P^1 representa un grupo de protección fenólico hidroxil). La escogencia del grupo de protección fenólico P^1 está dentro del conocimiento estándar de un químico orgánico por ejemplo aquellos incluidos en pruebas estándares tal como "Grupos Protectores en Síntesis Orgánica" T.W. Greene y R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991, incluyendo éteres (por ejemplo, metil, metoximetil, alil y bencil y bencil sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados a partir de C_{1-4} alcoxi y nitro), éteres sililo (por ejemplo, t-butildifenilsilil y t-butildimetilsilil), ésteres (por ejemplo, acetato y benzoato) y carbonatos (por ejemplo, metil y bencil y bencil sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados a partir de C_{1-4} alcoxi y nitro). La desprotección puede efectuarse mediante técnicas bien conocidas en la

25 29
7

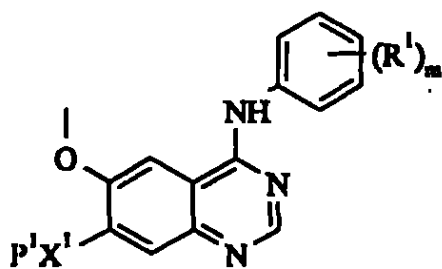
literatura, por ejemplo donde P^1 representa un grupo bencil la desprotección puede efectuarse mediante hidrogenólisis o mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

El retiro de dicho grupo de protección fenólico hidroxí puede efectuarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos para dicha transformación, incluyendo aquellas condiciones de reacción indicadas en las pruebas estándares tal como la indicada anteriormente, o por un procedimiento relacionado. Las condiciones de reacción siendo preferiblemente tales que el derivado hidroxí se produce sin reacciones no deseadas en otros sitios dentro de los compuestos de partida o de producto. Por ejemplo, donde el grupo de protección P^1 es acetato, la transformación puede efectuarse convenientemente mediante tratamiento del derivado de quinazolina con una base tal como se definió aquí anteriormente e incluyendo amonio, y sus derivados mono y dialquilados, preferiblemente en presencia de un solvente prótico o co-solvente tal como agua o un alcohol, por ejemplo metanol o etanol. Dicha reacción puede efectuarse en presencia de un adicional solvente o diluyente inerte tal como se definió aquí anteriormente y a una temperatura en el rango de 0 a 50°C, convenientemente a alrededor de 20°C.

Un compuesto de fórmula III puede si se desea convertirse en otro compuesto de fórmula III donde la fracción L^1 es diferente. Consecuentemente por ejemplo un compuesto de fórmula III donde L^1 es diferente a halógeno, por ejemplo fenoxi opcionalmente sustituido, puede convertirse a un compuesto de fórmula III donde L^1 es halógeno mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula III (en el cual L^1 es diferente a halógeno) para lograr un compuesto de fórmula X tal como se definió anteriormente, seguido por la introducción de haluro al compuesto de

fórmula X, así obtenido tal como se definió anteriormente, para lograr un compuesto de fórmula III donde L^1 representa halógeno.

(ii) Los compuestos de la fórmula V tal como se definió anteriormente y sus sales pueden elaborarse desprotegiendo el compuesto de fórmula XVIII:

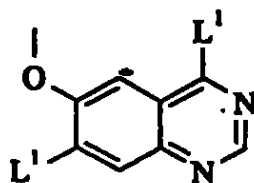


(XVIII)

(donde R^1 , P^1 , X^1 y en son tal como se definieron anteriormente) mediante un proceso por ejemplo tal como se describe en (i) arriba.

Los compuestos de la fórmula XVIII y sus sales pueden elaborarse reaccionando compuestos de las fórmulas XVII y IV tal como se definió anteriormente, bajo las condiciones descritas en (a) aquí anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula XVIII o su sal.

(iii) Los compuestos de la fórmula VII y sus sales tal como se definió anteriormente pueden elaborarse reaccionando un compuesto de la fórmula XIX:



(XIX)

31
X
M

(donde L^1 es tal como se definió anteriormente, y L^1 en las posiciones 4- y 7- pueden ser iguales o diferentes) con un compuesto de fórmula IV tal como se definió anteriormente, la reacción por ejemplo efectuándose mediante un proceso como se describió en (a) arriba.

(iv) Un compuesto de la fórmula IX pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula V tal como se definió aquí anteriormente con un compuesto de la fórmula XX:



donde R^4 y L^1 son tal como se definieron anteriormente bajo las condiciones descritas en (b) anteriormente para dar un compuesto de la fórmula IX o su sal. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base (tal como se definió aquí anteriormente en el proceso (a)) y ventajosamente en presencia de un solvente o diluyente inerte (tal como se definió aquí anteriormente en el proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el rango de, por ejemplo 10 a 150°C, convenientemente en el rango de 20 a 50°C.

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, puede obtenerse, por ejemplo, mediante la reacción de dicho compuesto con, por ejemplo, un ácido utilizando un procedimiento convencional, el ácido que tiene un anión aceptable farmacéuticamente, o puede obtenerse mediante la reacción de dicho compuesto con una base mediante un procedimiento convencional.

La identificación de los compuestos que inhiben en forma potente la actividad de tyrosine kinase asociada con los receptores VEGF tal como

32
f
h

Fit y/o KDR y que inhiben la angiogenesis y/o incrementada permeabilidad vascular es deseable y es el sujeto de la presente invención. Estas propiedades pueden accederse, por ejemplo, utilizando uno o más de los procedimientos establecidos abajo:

(a) Prueba de Inhibición in Vitro de Receptor Tyrosine Kinase

Este ensayo determina la habilidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad de tyrosine kinase. La ADN que codifica a VEGF o el factor de crecimiento epidérmico (EGF) dominio receptor citoplásmico puede obtenerse mediante síntesis total de genes (Edwards K International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) o por clonación. Estos pueden entonces expresarse en un sistema adecuado de expresión para obtener un polipéptido con actividad tyrosine kinase. Por ejemplo VEGF y EGF dominio de receptor citoplásmico, que se obtuvieron mediante la expresión e proteína recombinante en células de insectos, se encontraron que desplegaban actividad intrínseca de tyrosine kinase. En el caso del receptor VEGF Fit (número de acceso de Genbank X51602), un fragmento de 1.7 kb de ADN codifica la mayoría del dominio citoplásmico, comenzando con methionine 783 e incluyendo el codon de terminación, descrito por Shibuya y otros (Oncogene, 1990, 5: 519-524), se aisló a partir de cADN y clonó en un vector de transposición de baculovirus (por ejemplo pAcYM1 (ver El Sistema de Expresión de Baculovirus: Una Guía de Laboratorio, L.A. King y R. D. Possee, Chapman y Hall, 1992) o pAc360 o pBlueBacHis (disponible en Invitrogen Corporation)). Esta construcción recombinante se cotransfectó dentro de células de insectos (por ejemplo Spodoptera frugiperda 21(Sf21)) con DNA viral (por ejemplo Pharmingen BaculoGold) para preparar baculovirus recombinante. (Detalles de los métodos para el

conjunto de moléculas de ADN recombinante y la preparación y uso de baculovirus recombinante pueden encontrarse en pruebas estándares por ejemplo en Sambrook y otros, 1989, Clonificación Molecular – Un Manual de Laboratorio, 2nd edición, Cold Spring Harbour Laboratory Press y O'Reilly y otros, 1992, Vectores de Expresión de Baculovirus – Un Manual de Laboratorio, W. H. Freeman y Co, New York). Para otras tyrosine kinase para utilización en ensayos, fragmentos citoplásmicos iniciando con methionine 806 (KDR, número de acceso de Genbank L04947) y methionine 668 (EGF receptor, número de acceso Genbank X00588) puede clonarse y expresarse en una forma similar.

Para expresión de actividad de cFIt tyrosine kinase, células Sf21 se infectaron con virus recombinante de placa pura cFIt a una multiplicidad de infección de 3 y cosechadas 48 horas después. Las células cosechadas se lavaron con solución salina fría con hielo amortiguada de fosfato (PBS) (10 mM fosfato de sodio pH 7,4, 138 mM de cloruro de sodio, 2,7 mM de cloruro de potasio) luego se resuspendió en hielo frío HNTG/PMSF (20 mM Hepes pH 7,5, 150 mM de cloruro de sodio, 10% v/v glicerol, 1% v/v Triton X100, 1,5 mM de cloruro de magnesio, 1 mM etilenglicol bis(β-aminoetil éter) N,N,N',N'- ácido tetracético (EGTA), 1 mM PMSF (fenilmetilsulfonil fluoruro), el PMSF se agregó justamente antes del uso a partir de una solución frescamente preparada 100 mM en metanol) utilizando 1 ml HNTG/PMSF por 10 millones de células. La suspensión se centrifugó durante 10 minutos a 13 000 rpm a 4°C, el sobrenadante (bloque de enzimas) se retiró y almacenó en alícuotas a -70°C. Cada nuevo lote de bloque de enzimas se trituró en el ensayo mediante dilución con diluyente de enzimas (100 mM Hepes pH 7,4, 0,2 mM ortovanadato de sodio, 0,1% v/v Triton X100, 0,2 mM ditiotritol). Para un lote típico,

20- 34
X
H

la enzimas en bloque se diluyeron 1 en 2000 con diluyente de enzimas y 50 μ l de enzima diluida se utiliza para cada orificio de ensayo.

Un lote de solución de sustrato se preparó a partir de un copolímero al azar que contiene tyrosine, por ejemplo Poli (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), almacenado como un lote de 1 mg/ml en PBS a -20°C y diluido 1 en 500 con PBS para revestimiento de placa.

El día anterior al ensayo 100 μ l de solución diluida de sustrato se dispensó en todos los orificios de las placas de ensayo (Nunc maxisorp 96-orificio placas inmunes) que se sellaron y dejaron durante la noche a 4°C .

El día del ensayo la solución de sustrato se descartó y los orificios de las placas del ensayo se lavaron una vez con PBST (PBS que contiene 0,05% v/v de Tween 20) y una vez con 50 mM de Hapes pH 7,4.

Los compuestos de prueba se diluyeron con 10% de dimetilsulfóxido (DMSO) y 25 μ l del compuesto diluido se transfirió a orificios en las placas de ensayo lavadas. Los orificios de control "total" contenían 10% de DMSO en vez del compuesto. Veinticinco μ l de 49 mM de cloruro de manganeso (II) que contienen 8 μ M adenosina-5'-trifosfato (ATP) se agregó a todos los orificios de prueba excepto los orificios de control "forma" que contenían cloruro de manganeso (II) sin ATP. Para iniciar las reacciones 50 μ l de enzima frescamente diluida se agregó a cada orificio y las placas se encubieron al temperatura ambiente durante 20 minutos. El líquido se descartó entonces y los orificios se lavaron dos veces con PBST. 100 μ l de anticuerpo de ratón IgG anti-fosfotyrosine (Upstate Biotechnology Inc. producto 05-321), diluida 1 en 6 000 con

35
28
24

PBST que contiene 0,5 % w/v de albúmina de suero bovino (BSA), se agregó a cada orificio y las placas se encubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de descartar el líquido y lavar los orificios dos veces con PBST. 100 µl de peroxidasa de rábano (ERP)- oveja enlazada anticuerpo anti - ratón Ig (Amersham producto NXA 931), diluido 1 en 500 con PBST que contiene 0,5% W/V BSA, se agregó y las placas se encubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de descartar el líquido y lavar los orificios dos veces con PBST. 100 µl de 2,2'-azino-bis(3-etilbenztiazolina-6-ácido sulfónico) (ABTS) solución, preparada frescamente utilizando una tableta de 50 mg de ABTS (Boehringer 1204 521) en 50 ml frescamente preparados de 50 mM amortiguador de fosfato-citrato pH 5,0 + 0,03% de perborato de sodio (elaborado con 1 cápsula de amortiguador de citrato de fosfato con cápsula de perborato de sodio (PCSB) (Sigma P4922) por 100 ml de agua destilada), se agregó a cada orificio. Las placas se encubaron entonces durante 20 a 60 minutos a temperatura ambiente hasta que el valor de densidad óptica de los orificios de control "total", medidos a 405 nm utilizando un espectofotómetro de lectura de placa, fue de aproximadamente 1,0. Los valores de control de "forma" (sin ATP) y "total" (sin compuesto) se utilizaron para determinar el rango de dilución del compuesto de prueba lo cual dio 50% inhibición de actividad de enzima.

(b) Ensayo de Proliferación In Vitro HUVEC

Este ensayo determina la habilidad de un compuesto de prueba para inhibir el factor de crecimiento - proliferación estimulada de las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC).

32 36
9
M

Las células HUVEC se aislaron en MCDB 131 (Gibco BRL) + 7,5% v/v suero fetal de oveja (FCS) y se sacaron en placas (en la pasada 2 a 8), en MCDB 131 + 2% v/v FCS + 3µg/ml heparin + 1 µg/ml hidrocortisona, a una concentración de 1 000 células/orificio en placas de 96 orificios. Después de un mínimo de 4 horas se dosificaron con el apropiado factor de crecimiento (por ejemplo VEGF 3 ng/ml, EGF 3 ng/ml o b-FGF 0,3 ng/ml) y compuesto. Los cultivos se encubaron entonces durante 4 días a 37°C con 7,5% de dióxido de carbono. en el día 4 los cultivos se pulsaron con 1µCi/orificio de thymidine triturada (Amersham producto TRA 61) y encubaron durante 4 horas. Las células se cultivaron utilizando un cultivador de placa de 96 orificios (Tomtek) y se ensayaron entonces para incorporación de tritio con una placa Beta de contador. La incorporación de radioactividad dentro de las células, expresada como cpm, se utilizó para medir la inhibición del factor de crecimiento - proliferación estimulada de células por compuestos.

(c) Modelo In Vivo de Enfermedad de Tumor Sólido

Esta prueba mide la capacidad de los compuestos de inhibir el crecimiento de tumores sólidos.

Se establecieron xeno injertados de tumores CaLu-6 en el flanco de ratones hembras atímicas suizas nu/nu, mediante inyección subcutánea de 1×10^6 CaLu-6 células/ratón en 100µl de una solución 50% (v/v) de Matrigel en un medio de cultivo libre de suero. Diez días después del implante celular, los ratones se localizaron en grupos de 8 a 10, en forma tal de lograr volúmenes de grupos medios comparables. Los tumores se midieron utilizando calibres vernier y volúmenes se calcularon como: $(1 \times w) \times \sqrt{(1 \times w)} \times (\pi/6)$, donde 1 es el mayor diámetro y w el diámetro

perpendicular al mayor diámetro. Los compuestos de prueba se administraron oralmente una vez diaria durante un mínimo de 21 días, y los animales de control recibieron el diluyente compuesto. Los tumores se midieron dos veces por semana. El nivel de la inhibición de crecimiento se calculó mediante comparación del volumen del tumor medio del grupo de control versus el grupo de tratamiento, y la significación estadística se determinó utilizando la prueba Students' t y/o una prueba Mann-Whitney Rank Sum. El efecto inhibitorio del tratamiento del compuesto se consideró significativo cuando $p < 0,05$.

El perfil toxicológico de los compuestos de la presente invención pueden lograrse, por ejemplo utilizando un estudio de una rata 14 días tal como se describe posteriormente.

(d) Prueba de Toxicidad de 14 Días en Ratas

Esta prueba mide la actividad de los compuestos en incrementar la zona de hipertrofia en las placas de crecimiento epifisial femoral del fémur distal y la tibia próxima, y permite tener acceso a los cambios histopatológicos en otros tejidos.

La angiogenesis es un evento esencial en la osificación endocondrial durante la elongación de huesos largos, e invasión vascular de la placa de crecimiento se ha sugerido como dependiente de la producción VEGF por condrocitos hipertróficos. La expansión de la zona de condrocitos hipertróficos e inhibición de angiogenesis se ha demostrado después del tratamiento con agentes que secuestran específicamente VEGF, tal como, por ejemplo, (i) una proteína quimérica soluble de receptor VEGF (Flt-(173)-IgG) en ratones (Gerber, H-P., Vu,

T.H., Ryan, A.M., Kowalski, J., Werb, Z. y Ferrara, N. VEGF remodelación de cartílago hipertrófico doble, osificación y angiogenesis durante la formación de huesos endocondrial, *Nature Med.*, 5: 623-628, 1999) y (ii) un anticuerpo recombinante humanizado anti-VEGF monoclonal IgG1 en mano cinomologo (Ryan, A.M., Eppler, D.B., Hagler, K.E., Bruner, R-H., Thomford, P.J., Hall, R.L., Shopp, GM. y O'Niell, C.A. Preclinical Safety Evaluación de rhuMABVEGF, un anticuerpo antiangiogenico humanizado monoclonal, *Tox. Path.*, 27: 78-86, 1999).

Un inhibidor de actividad de VEGF receptor tyrosine kinase puede consecuentemente inhibir también la invasión vascular del cartílago, e incrementar la zona de hipertrofia en las placas de crecimiento femoral epifisial del fémur distal y tibia próxima en animales en crecimiento.

Los compuestos se formularon inicialmente mediante suspensión en una solución 1% (v/v) de polioxietileno (20) sorbitan monooleato en agua desionizada, por molino de bolas a 4°C durante la noche (por lo menos 15 horas). Los compuestos se resuspendieron mediante agitación inmediatamente antes de la dosificación. Ratas jóvenes Alderley Park (derivadas Wistar, 135 a 150 g en peso, 4 a 8 semanas de edad, 5 a 6 por grupo) se dosificaron diariamente por tragado oral durante 14 días consecutivos con compuesto (a 0,25 ml/100g por peso corporal) o vehículo. En el día 15 los animales se mataron utilizando una concentración de dióxido de carbono, y se prepararon postmortem. Un rango de tejidos, que incluyen femoro-tibia, uniones, se recogieron y procesaron mediante técnicas histológicas para producir secciones de cera parafina. Las secciones histológicas se mancharon con haematoxilina y eosina y examinaron mediante microscopio de luz para histopatología las

35 39 U
f

áreas de placa de crecimiento femoral epifisial del fémur distal y tibia próxima se midieron en secciones de fémur y tibia utilizando análisis de imagen morfométrica. El incremento en la zona de hipertrofia se determinó mediante comparación del área de placa de crecimiento medio epifisial del grupo de control versus el grupo de tratamiento, y la significación estadística se determinó utilizando una prueba de t de Students. El efecto inhibitorio del tratamiento del compuesto se consideró significativo cuando $p < 0,05$.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural, en general, la actividad que poseen los compuestos de la fórmula I, pueden demostrarse a las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas de arriba (a), (b), (c) y (d):

Prueba (a):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, $< 5 \mu M$;

Prueba (b):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, $0,001 - 5 \mu M$

Prueba (c):- actividad en el rango, por ejemplo, $0,1-100 \text{ mg/kg}$;

Prueba (d):- actividad en el rango, por ejemplo, $0,1-100 \text{ mg/kg}$;

De acuerdo con un aspecto de la presente invención compuestos de la Fórmula I, logrados en la prueba de toxicidad el 14 día en ratas, tiene un benéfico perfil toxicológico sobre otros compuestos dentro del alcance de la Solicitud Internacional de Patente Publicación No. WO 98/13354.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención compuestos de la Fórmula 1, logrados en la prueba de toxicidad el día 14 en ratas, tiene un benéfico perfil toxicológico sobre otros compuestos dentro del

alcance de la Solicitud Internacional de Patente Publicación No. WO 97/30035.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural y entre especies, a dosis en las ratas, preferiblemente a dosis menores o iguales a 150 mg/kg, más preferiblemente a dosis menores o iguales a 100 mg/kg, especialmente a dosis menores o iguales a 50 mg/kg, los compuestos de Fórmula I que producen un incremento estadísticamente significativo en el área de placa de crecimiento femoral epifisial del fémur distal y/o tibia próxima, no producen inaceptables cambios histopatológicos en otros tejidos en las pruebas (d) que se han conducido.

Consecuentemente, a modo de ejemplo, el compuesto 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina, (Ejemplo 2), probado de acuerdo con (a), (b), (c) y (d) de arriba dio los siguientes resultados:

(a) Flt - IC₅₀ de 1,6μM

KDR - IC₅₀ de 0,04μM

EGFR - IC₅₀ de 0,5μM

(b) VEGF - IC₅₀ de 0,06μM

EGF - IC₅₀ de 0,17μM

Basal - IC₅₀ de >3μM

(c) 78% inhibición de crecimiento de tumores a 50mg/kg; p<0.001 (Prueba Mann-Whitney Rank Sum);

(d) 75% incremento en hipertrofia de placa de crecimiento epifisial a 100mg/kg/día en ratas hembras; p<0.001 (prueba de una talla Students' t);

57 41

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I tal como se definió aquí anteriormente o una sal de él farmacéuticamente aceptable, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral, (por ejemplo como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por aspiración (por ejemplo como un polvo finamente dividido), para inyección parenteral (por ejemplo como una solución estéril, suspensión o emulsión para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o dosificación por infusión), para administración tópica (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), o para administración rectal (por ejemplo como un supositorio). En general las composiciones anteriores pueden prepararse en una forma convencional utilizando excipientes convencionales.

Las composiciones de la presente invención se presentan ventajosamente en una forma de dosificación unitaria. El compuesto se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del rango de 5 a 5 000 mg por metro cuadrado del área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg. Una dosis unitaria en el rango, por ejemplo, de 1 a 100 mg/kg, preferiblemente 1 a 50 mg/kg se visualiza y normalmente proporciona una dosis efectiva terapéuticamente. Una forma de dosis unitaria tal como una tableta o

38- 42
X

cápsula contendrá usualmente, por ejemplo 1 a 250 mg de ingrediente activo.

De acuerdo con un adicional aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula I o una sal de él aceptable farmacéuticamente tal como se definió aquí anteriormente para utilización en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de VEGF receptor tyrosine kinase y son de interés consecuentemente por sus efectos antiangiogénicos y/o su habilidad de causar una reducción en permeabilidad vascular.

Una adicional característica de la presente invención es un compuesto de la fórmula I, o una sal de él farmacéuticamente aceptable, para utilización como un medicamento, convenientemente un compuesto de la fórmula I, o una sal de él farmacéuticamente aceptable, para utilización como un medicamento para producir un efecto antiangiogénico y/o efecto de reducción de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

Consecuentemente, de acuerdo con un adicional aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal de él farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para utilización en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con una adicional característica de la invención se proporciona un método para producir un efecto antiangiogénico y/ reductor de permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal de él farmacéuticamente aceptable tal como se definió aquí anteriormente.

Como se estableció arriba, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado particular de enfermedad variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la ruta de administración y la severidad de la enfermedad que se trata. Preferiblemente una dosis diaria en el rango de 1 a 50 mg/kg se emplea. Sin embargo la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la ruta particular de administración, y la severidad de la enfermedad que se trata. De acuerdo con lo anterior la dosificación óptima puede determinarse por parte del practicante que está tratando a cualquier paciente particular.

El tratamiento reductor antiangiogénico y/o de permeabilidad vascular definido anteriormente puede aplicarse como una única terapia o puede involucrar, adicionalmente a un compuesto de la invención, uno más de otras sustancias y/o tratamientos. Dicho tratamiento adjunto puede lograrse mediante una administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica es práctica normal utilizar una combinación de diferentes formas de tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En oncología médica el(los) otro(s) componente(s) de dicho tratamiento conjunto en adición al tratamiento reductor antiangiogénico y/ de permeabilidad vascular

44
27

definido anteriormente aquí puede ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede cubrir cinco categorías principales de agente terapéutico:

(i) otros agentes antiangiogénicos que trabajan mediante diferentes mecanismos de aquellos definidos anteriormente aquí (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrin $\alpha v \beta 3$, angiostatina, endostatina, razoxina, talidomida) y que incluyen agentes de objetivación vascular (por ejemplo fosfato de combretastatina y los agentes de daño vascular descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 99/02166 cuya total divulgación se incorpora aquí a modo de referencia, (por ejemplo N-acetylcolchicol-O-phosphate));

(ii) agentes citostáticos tal como antioestrogenos (por ejemplo tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, iodoxifene), progestogenos (por ejemplo acetato megestrol), inhibidores de aromatase (por ejemplo anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogestogenos, antiandrogenos (por ejemplo flutamide, nilutamide, bicalutamide, cetato ciproterone), LHRH agonistas y antagonistas (por ejemplo acetato goserelin acetato, luprolide, abarelix), inhibidores de testosterona 5 α -dihidroreductasa (por ejemplo finasteride), agentes anti invasión (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función de receptor de activador de urokinase plasminogeno) e inhibidores de la función del factor de crecimiento, (dichos factores de crecimiento incluyen por ejemplo plaquetas derivadas del factor de crecimiento y factor del crecimiento de hepatocitos tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos receptores el factor de crecimiento, inhibidores de tyrosine kinase e inhibidores de serine/threonine kinase);

245

(iii) modificadores de respuesta biológica (por ejemplo interferon);

(iv) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab); y

(v) drogas antiproliferativas/antineoplásticas y sus combinaciones, tal como se utilizan en oncología médica, tal como antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como metotrexate, fluoropirimidinas como 5-fluorouracil, purina y análogos de adenosina, citosina arabinosida); antibióticos antitumores (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatina, carboplatina) agentes alquilantes (por ejemplo mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristine y taxoides como taxol, taxotero); enzimas (por ejemplo asparaginasa), inhibidores timidilato sintasa (por ejemplo raltitrexed) topoisomerasa inhibidores (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposide y teniposide, amsacrine, topotecan, irinotecan).

Por ejemplo dicho tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de un compuesto de fórmula I tal como se definió aquí anteriormente tal como 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina o una sal de él especialmente una sal hidrocloreto de él, y un agente objetivo vascular descrito en WO 99/02166 tal como N-acetilcolchinel-O-fosfato (Ejemplo 1 de WO 99/02166).

46
9/16
X

Como se estableció arriba los compuestos definidos en la presente invención son de interés por sus efectos reductores antiangiogénicos y/o permeabilidad vascular. Dichos compuestos de la invención se esperan útiles en un amplio rango de estados de enfermedad incluyendo cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, haemangioma, nefropatías aguda y crónica, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunes, inflamación aguda, formación excesiva de escaras y adhesiones, endometriosis, sangrado disfuncional uterina y enfermedades oculares con proliferación de vasos de la retina. En particular dichos compuestos de la invención se esperan que bajen ventajosamente el crecimiento de los tumores sólidos primarios recurrentes de, por ejemplo, el colon, seno, próstata, pulmones y piel. Más particularmente dichos compuestos de la invención se esperan que inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con VEGF especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes en VEGF para su crecimiento y esparcimiento, incluyendo por ejemplo, algunos tumores del colon, seno, próstata, pulmones, vulva y piel.

En otro aspecto de la presente invención se espera que los compuestos de Fórmula I inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados con EGF especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes en EGF para su crecimiento y esparcimiento.

En otro aspecto de la presente invención se espera que los compuestos de Fórmula I inhiban el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes que están asociados tanto con VEGF como

47
45

con EGF especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes de VEGF y EGF para su crecimiento y esparcimiento.

Adicionalmente a su utilización en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba in vitro y in vivo para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad de VEGF receptor tyrosine kinase en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

Se debe entender que donde se utiliza en término "éter" cuando se utiliza en cualquier parte de esta especificación se refiere a éter dietilo.

La invención se ilustrará ahora, pero no se limitará, por los siguientes Ejemplos donde, a menos que se establezca de otra forma:-

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotativa en vacío y se llevaron a cabo procedimientos después del retiro de sólidos residuales tal como agentes de secado por filtración;

(ii) las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, que está en el rango de 18 a 25°C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón;

(iii) se llevaron a cabo cromatografía de columna (mediante procedimiento de destello) y cromatografía líquida de presión media (NULC) sobre sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o Merck Lichroprep

48 ✓

RP-18 (Art. 9303) sílice de fase inversa obtenida en E. Merck, Darmstadt, Alemania;

(iv) los obtenidos se proporcionan a modo de ilustración únicamente y no son necesariamente los máximos obtenibles;

(v) los puntos de fusión no se corrigieron y se determinaron utilizando un aparato automático de punto de fusión Mettler SP62, un aparato de baño de aceite, o un aparato de placa caliente Koffler.

(vi) las estructuras de los productos finales de la fórmula I se confirmaron mediante resonancia nuclear (generalmente de protones) magnética (NMR) y técnicas espectrales de masa; los valores elevados químicos de resonancia magnética de protones se midieron sobre la escala delta y multiplicidades de picos se muestran como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete, m, multiplete, br, amplio; q, cuarteto; los espectros NMR corrieron sobre una máquina de 400 MHz a 24°C.

(vii) los intermediarios no se caracterizaron generalmente completamente y se accedió a la pureza mediante cromatografía de capa delgada (TLC), cromatografía de líquidos de alto desempeño (HPLC), análisis infrarrojo (IR) o NMR;

(viii) se utilizaron las siguientes abreviaturas:

DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético

49 7

NMP 1-metil-2-pirrolidinona.]

Ejemplo 1

TFA (3ml) se agregó a una suspensión de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxiquinazolina (673 mg, 1,2 mmol) en cloruro de metileno (10ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se trituró con una mezcla de agua/éter. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó nuevamente con éter. La capa acuosa se ajustó a pH10 con 2 N de hidróxido de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el solvente se retiró bajo vacío. El sólido se trituró con una mezcla de éter/éter de petróleo (1/1), se filtró, lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxiquinazolina (390mg, 70.5%).

MS - ESI: 461-463 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.13-1.3 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.87-2.0 (m, 1H), 2.5 (d, 2H), 3.0 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H)

Análisis elemental: Encontrado	C 54,5	H 4,9	N 12,1
C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ BrF Requiere	C 54,7	H 4,8	N 12,1%

El material de partida se preparó como sigue:

Una solución de 7-benziloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina hidrocloreto (8,35 g, 27,8 mmol), (preparada, por ejemplo, como se describe en WO 97/22596, Ejemplo 1), y 4-bromo-2-fluoroanilina (5,65 g, 29,7 mmol) en 2-propanol (200 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas.

50
M

El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol y luego éter y se secó bajo vacío para dar 7-benziloxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina hidrocloreuro (9,46 g, 78%).

Espectro ^1H NNM: (DMSO-d_6 ; CD_3COOD) 4.0(s, 3H); 5.3 7(s, 2H); 7.3 5-7.5(m, 4H); 7.52-7.62(m, 4H); 7.8(td, 1H); 8.14(9s, 1H; 8.79(s, 1H)

MS - ESI: 456 $[\text{MH}]^+$

Análisis elemental:	Encontrado	C 54,0	H 3,7	N 8,7
$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrF} \cdot 0,9\text{HCl}$	Requiere	C 54,2	H 3,7	N 8,6%

Una solución de 7-benziloxi-4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina hidrocloreuro (9,4 g, 19,1 mmol) en TFA (90ml) se calentó a reflujo durante 50 minutos. La mezcla se dejó enfriar y se vertió dentro de hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se disolvió en metanol (70ml). La solución se ajustó a pH 9 a 10 con solución concentrada de amonio acuoso. La mezcla se concentró al volumen medio inicial mediante evaporación. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y luego éter, y se secó bajo vacío para dar 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (5.66g, 82%).

Espectro ^1H NNM: (DMSO-d_6 ; CD_3COOD) 3.95(s, 3H); 7.09(s, 1H)-7.48(s, 1H); 7.54(t, 1H); 7.64(d, 1H); 7.79(s, 1H) 8.31 (s, 1H)

MS - ESI: 366 $[\text{MH}]^+$

Análisis elemental:	Encontrado	C 49,5	H 3,1	N 11,3
$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{BrF}$	Requiere	C 49,5	H 3,0	N 11,5%

Mientras se mantiene la temperatura en el rango de 0 a 5°C, una solución de di-tert-butil dicarbonato (41,7 g, 0,19 mol) en acetato de etil (75ml) se agregó en porciones a una solución de etil 4-piperidinacarboxilato (30 g, 0,19 mol) en acetato de etilo (150 ml) se enfrió a 5°C. Después de agitar durante 48 horas a temperatura ambiente,

51 X
h

la mezcla se vertió en agua (300 ml). La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua (200 ml), ácido clorhídrico acuoso 0,1 N (200 ml), carbonato de hidrógeno de sodio saturado (200 ml) y salmuera (200ml), se secó (MgSO_4) y evaporó para dar etil 4-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidina) carboxilato (48g, 98%).

Espectro ^1H NNM: (CDCl_3) 1.25(t, 3H)- 1.45(s, 9H); 1.55-1.70(m, 2H)- 1.8-2.0(d, 2H); 2.35-2.5(m, 1H); 2.7-2.95(t 2H); 3.9-4.1(br s, 2H); 4.15 (q, 2H)

Una solución de 1M hidruro de aluminio litio en TBF (133 ml, 0,133 mol) se agregó en porciones a una solución de etil 4-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidina)carboxilato (48 g, 0,19 mol) en TBF seco (180 ml) se enfrió a 0°C . después de agitar a 0°C durante 2 horas, agua (30 ml) se agregó seguido por 2N de hidróxido de sodio (10 ml). El precipitado se retiró mediante filtración a través de tierra diatomacea y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y evaporó para dar 1-(tert-butoxicarbonil)4-hidroximetilpiperidina (36.3g, 89%).

MS (EI): 215 $[\text{M}]^+$

Espectro ^1H NNM: (CDCl_3) 1.05-1.2(m, 2H)- 1.35-1.55(m, 10H); 1.6-1.8(m, 2H)- 2.6-2.8(t, 2H); 3.4-3.6(t, 2H); 4.0-4.2(br s, 2H)

1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (42,4g, 0,378 mol) se agregó a una solución de 1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina (52,5g, 0,244 mol) en tert-butil metil éter (525 ml). Después de agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a 5°C y una solución de tolueno sulfonil cloruro (62,8 g, 0,33 mmol) en tert-butil metil éter (525 ml) se agregó en porciones durante 2 horas mientras se mantiene la temperatura a 0°C . Después de agitación durante 1 hora a temperatura

52

ambiente, éter de petróleo (II) se agregó. El precipitado se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó para dar un sólido. El sólido se disolvió en éter y se lavó sucesivamente con 0,5N ácido clorhídrico acuoso (2 x 500 ml), agua, carbonato de hidrógeno de sodio saturado y salmuera, se secó (MgSO_4) y evaporó para dar 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina (76,7g, 85%).

MS (ESI): 392 $[\text{MNa}]^+$

Espectro ^1H NNM: (CDCl_3) 1.0-1.2(m, 2H); 1.45(s, 9H); 1.65(d, 2H); 1.75-1.9(m, 2H); 2.45(s, 3H); 2.55-2.75(m, 2H); 3.85(d, 1H); 4.0-4.2(br s, 2H); 7.35(d, 2m; 7.8(d, 2H)

Carbonato de potasio (414 mg, 3 mmol) se agregó a una suspensión de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (546 mg, 1,5 mmol) en DMF (5ml). Después de agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente, 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina (636 mg, 1,72 mmol) se agregó y la mezcla se calentó a 95°C durante 2 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se vertió en agua fría (20 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxiquinazolina (665 mg, 79%).

MS - ESI: 561-563 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NNM: (DMSO-d_6) 1.15-1.3 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.8 (d, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.65-2.9 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (br s, 2H), 4.05 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.55 (br s, 1H)

532

Ejemplo 2a

Una solución de 37% de formaldehído acuoso (50 μ l, 0,6 mmol) seguido por cianoborohídrido de sodio (23 mg, 0,36 mmol) se agregaron a una solución de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (139 mg, 0,3mmol), (preparado tal como se describe en el Ejemplo 1), en una mezcla de THF/metanol (1.4ml/1.4ml). Después de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, agua se agregó y los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se trituró con agua, se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía sobre alúmina neutra levigando con cloruro de metileno seguido por cloruro de metileno/acetato de etilo (1/1) seguido por cloruro de metileno/acetato de etilo/metanol (50/45/5). Las fracciones que contienen el producto esperado se evaporaron bajo vacío. El sólido blanco resultante se disolvió en cloruro de metileno/metanol (3ml/3ml) y 3N de cloruro de hidrógeno en éter (0,5 ml) se agregó. Los volátiles se retiraron bajo vacío. El sólido se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina hidrocloreto (120mg, 69%).

MS - ESI: 475-477 [MH]⁺

El espectro NMR de la forma protonada de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina hidrocloreto muestra la presencia de 2 formas A y B en una proporción A:B de aproximadamente 9:1.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 1.55-1.7 (m, forma A 2H); 1.85-2.0 (m, forma B 4H); 2.03 (d, forma A 2H); 2.08-2.14 (br s, forma A 1H); 2.3 1-2.3 8 (br s, forma B 1H); 2.79 (s, forma A 3H); 2.82 (s, forma B 3H); 3.03 (t, forma A 2H); 3.21 (br s, forma B 2H); 3.3 0 (br s, forma B

54

2H); 3.52 (d, forma A 2H); 4.02 (s, 3H); 4.12 (d, forma A 2H); 4.30 (d, forma B 2H); 7.41 (s, 1H); 7.5-7.65 (m, 2H); 7.81 (d, 1H) - 8.20 (s, 1H); 8.88 (s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 46,0	H 5,2	N 9,6
$C_{22}H_{24}N_4O_2BrF0.3H_2O \cdot 2.65HCl$	Requiere	C 45,8	H 4,8	N 9,7%

Ejemplo 2b

7% de formaldehído acuoso (3,5 ml, 42 mmol) se agregó a una solución de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxiquinazolina (3,49 g, 6,22 mmol), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 1), en ácido fórmico (35 ml). Después de calentamiento a 95°C durante 4 horas los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se suspendió en agua y la mezcla se ajustó a pH 10,5 mediante adición lenta de una solución de 2N hidróxido de sodio. La suspensión se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó $MgSO_4$ y evaporó para dar 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (2,61 g, 88%).

MS - ESI: 475-477 $[MH]^+$

Espectro ^1H NMR: ($DMSO-d_6$) 1.3-1.45 (m, 2H), 1.8 (d, 2H), 1.7-1.9 (m, 1H), 1.95 (t, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.85 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.05 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 55,4	H 5,1	N 11,6
$C_{22}H_{24}N_4O_2BrF$	Requiere	C 55,6	H 5,1	N 11,8%

Ejemplo 2c

Una suspensión de 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (200 mg, 0,62 mmol) y 4-bromo-2-fluoroanilina (142 mg, 0,74 mmol) en isopropanol (3 ml) que contiene 6N cloruro de hidrógeno en isopropanol (110 μ l, 0,68 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriamiento, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con isopropanol seguido por éter y se secó bajo vacío para dar 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina hidrocloreto (304 mg, 90%).

Análisis elemental: Encontrado C 47,9 H 4,9 N 10,0
C₂₂H₂₄N₄O₂BrF 0,5H₂O 1,8HCl Requiere C 48,2 H 5,0 N 10,1%
0,08 isopropanol

El espectro NMR de la forma protonada de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina hidrocloreto muestra la presencia de dos formas A y B. en una proporción A:B de aproximadamente 9:1.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.6-1.78 (m, forma A 2H); 1.81-1.93 (br s, forma B 4H); 1.94-2.07 (d, forma A 2H); 2.08-2.23 (br s, forma A 1H); 2.29-2.37 (br s, forma B 1H); 2.73 (d, forma A 3H); 2.77 (d, forma B 3H); 2.93-3.10 (q, forma A 2H); 3.21 (br s, forma B 2H); 3.27 (br s, forma B 2H); 3.42-3.48 (d, forma A 2H); 4.04 (s, 3H); 4.10 (d, forma A 2H); 4.29 (d, forma B 2H); 7.49 (s, 1H); 7.53-7.61 (m, 2H); 7.78 (d, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 10.48 (br s, forma A 1H); 10.79 (br s, forma B 1H); 11.90 (br s, 1H)

Para otra lectura de NMR, algo de carbonato de potasio sólido se agregó dentro de la solución de DMSO de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-

32
56 

metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ylmetoxi)quinazolina hidrocloreto descrito arriba, con el fin de liberar la base libre en el tubo de NMR. El espectro NMR se registró entonces nuevamente y mostró únicamente una forma como se describe abajo:

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 ; carbonato de potasio sólido) 1.3 -1.45 (m, 2H); 1.75 (d, 2H); 1.7-1.9(m, 1H); 1.89 (t, 2H); 2.18 (s, 3H); 2.8 (d, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.0 (d, 2H); 7.2 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.75 (s, 1H)

Una muestra de 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (base libre) se generó a partir del 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina hidrocloreto, (preparado como se describe arriba), como sigue:

4-(4-Bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxiquinazolina hidrocloreto (50 mg) se suspendió en cloruro de metileno (2 ml) y se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio saturado. La solución de cloruro de metileno se secó (MgSO_4) y los volátiles se retiraron mediante evaporación para dar 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (base libre). El NMR de la base libre así generada muestra únicamente una forma como se describe abajo:

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.3 -1.45 (m, 2H); 1.76 (d, 2H); 1.7-1.9(m, 1H); 1.9 (t, 2H); 2.19 (s, 3H); 2.8 (d, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 7.2 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.8 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 9.55(br s, 1H)

Para otra lectura de NMR, algo de CF_3COOD se agregó dentro de la solución de NMR DMSO del 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-

57⁵³ 9

(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (base libre) descrita arriba y el espectro NMR se registró nuevamente. El espectro de la forma protonada del 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina sal trifluoroacetato así obtenido muestra la presencia de dos formas A y B en una proporción A:B de aproximadamente 9:1.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 1.5-1.7 (m, forma A 2H); 1.93 (br s, forma B 4H); 2.0-2.1 (d, forma A 2H); 2.17 (br s, forma A 1H); 2.35 (br s, forma B 1H); 2.71 (s, forma A 3H); 2.73 (s, forma B 3H); 2.97-3.09 (t, forma A 2H); 3.23 (br s, forma B 2H); 3.34 (br s, forma B 2H)-3.47-3.57 (d, forma A 2H); 4.02 (s, 3H); 4.15 (d, forma A 2H); 4.30 (d, forma B 2H); 7.2 (s, 1H); 7.3-7.5 (m, 2H); 7.6 (d, 1H); 7.9 (s, 1H); 8.7 (s, 1H)

El material de partida se preparó como sigue:

1-(tert-butoxicarbonil)4-(4-metilfenilsulfoniloximetil)piperidina (40 g, 0,11 mol), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 1), se agregó a una suspensión de etil 4-hidroxi-3-metoxibenzoato (19,6 g, 0,1 mol) y carbonato de potasio (28 g, 0,2 mol) en DMF seco (200 ml). Después de agitación a 95°C durante 2.5 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua y acetato de etilo/éter. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y evaporó. El aceite resultante se cristalizó a partir de éter de petróleo y la suspensión se almacenó durante la noche a 5°C. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó bajo vacío para dar etil 4-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-3-metoxibenzoato (35g, 89%). punto de fusión 81-83°C

MS (ESI): 416 [MNa]⁺

58
X

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1.2-1.35(m, 2H); 1.4(t, 3H); 1.48(s, 9H); 1.8-1.9(d, 2H); 2.0-2.15(m, 2H); 2.75(t, 2H); 3.9(d, 2H); 3.95(s, 3H); 4.05-4.25(br s, 2H); 4.35(q, 2H); 6.85(d, 1H); 7.55(s, 1H); 7.65(d, 1H)

Análisis elemental: Encontrado	C 63,4	H 8,0	N 3,5
$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_6 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ Requiere	C 63,2	H 8,0	N 3,5%

Formaldehído (12 M, 37% en agua, 35 ml, 420 mmol) se agregó a una solución de etil 4-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-3-metoxibenzoato (35 g, 89 mmol) en ácido fórmico (35 ml). Después de agitación a 95°C durante 3 horas, los volátiles se retiraron por evaporación. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y 3 M de cloruro de hidrógeno en éter (40 ml, 120 mmol) se agregó. Después de dilución con éter, la mezcla se trituró hasta que se formó un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío toda la noche a 50°C para dar etil 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzoato (30,6 g, quant).

MS (ESI): 308 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.29(t, 3H); 1.5-1.7(m, 2H); 1.95(d, 2H); 2.0-2.15(br s, 1H); 2.72(s, 3H); 2.9-3.1(m, 2H); 3.35-3.5(br s, 2H); 3.85(s, 3H); 3.94.05(br s, 2H); 4.3(q, 2H); 7.1(d, 1H); 7.48(s, 1H); 7.6(d, 1H)

Una solución de etil 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzoato (30,6 g, 89 mmol) en cloruro de metileno (75 ml) se enfrió a 0 a 5°C . TFA (37,5 ml) se agregó seguido por la adición gota a gota durante 15 minutos de una solución de ácido nítrico fumante 24 N (7,42 ml, 178 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Después de completar la adición, la solución se dejó tibia y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se disolvió en cloruro de

metileno (50 ml). La solución se enfrió a 0 a 5°C y éter se agregó. El precipitado se recogió por filtración, y se secó bajo vacío a 50°C. El sólido se disolvió en cloruro de metileno (500 ml) y 3M de cloruro de hidrógeno en éter (30 ml) se agregó seguido por éter (500 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó bajo vacío a 50°C para dar etil 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-6-nitrobenzoato (28.4g, 82%).

MS (ESI): 353 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.3(t, 3H); 1.45-1.65(m, 2H); 1.75-2.1(m, 3H); 2.75 (s, 3H); 2.9-3.05(m, 2H); 3.4-3.5(d, 2H); 3.95(s, 3H); 4.05(d, 2H); 4.3 (q, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.66 (s, 1H)

Una suspensión de etil 3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-6-nitrobenzoato (3.89 g, 10 mmol) en metanol (80 ml) que contiene 10% platino sobre carbono activado (50% húmedo) (389 mg) se hidrogenó a 8 atmósfera de presión hasta que cesó la toma de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en agua (30 ml) y se ajustó a pH 10 con una solución saturada de carbonato de hidrógeno de sodio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo/éter (1/1) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo/éter y la capa orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), filtró y evaporó. El sólido resultante se trituró en una mezcla de éter/éter de petróleo, se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó bajo vacío a 60°C para dar etil 6-amino-3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzoato (2.58g, 80%).

punto de fusión 111-112°C

MS (ESI): 323 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.35(t, 3H); 1.4-1.5(m, 2H); 1.85(m, 3H); 1.95(t, 2H); 2.29(s, 3H); 2.9(d, 2H); 3.8(s, 3H); 3.85(d, 2H); 4.3(q, 2H); 5.55(br s, 2H); 6.13(s, 1H); 7.33(s, 1H)

60
✓
2

Análisis elemental: Encontrado	C 62,8	H 8,5	N 8,3
$C_{17}H_{26}N_2O_4 \cdot 0.2H_2O$ Requiere	C 62,6	H 8,2	N 8,6%

Una solución de etil 6-amino-3-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)benzoato (16,1 g, 50 mmol) en 2-metoxietanol (160 ml) que contiene acetato de formamidina (5,2 g, 50 mmol) se calentó a 115°C durante 2 horas. Acetato de formamidina (10,4 g, 100 mmol) se agregó en porciones cada 30 minutos durante 4 horas. El calentamiento se prolongó durante 30 minutos después de la última adición. Después de enfriamiento, los volátiles se retiraron bajo vacío. El sólido se disolvió en etanol (100 ml) y cloruro de metileno (50 ml). El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a un volumen final de 100 ml. La suspensión se enfrió a 5°C y el sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol frío seguido por éter y se secó bajo vacío durante la noche a 60°C para dar 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (12,7 g, 70%).

MS (ESI): 304 $[MH]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO- d_6) 1.25-1.4(m, 2H); 1.75(d, 2H); 1.9(t, 1H); 1.9(s, 3H); 2.16(s, 2H); 2.8(d, 2H); 3.9(s, 3H); 4.0(d, 2H); 7.11(s, 1H); 7.44(s, 1H); 7.97(s, 1H)

Una solución de 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2,8 g, 9,24 mmol) en cloruro de tionilo (28 ml) que contiene DMF (280 μ l) se calentó a reflujo a 85°C durante 1 hora. Después de enfriamiento, los volátiles se retiraron por evaporación. El precipitado se trituroó con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío. El sólido se disolvió en cloruro de metileno y carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado se agregó. La capa orgánica se

✓ 61
46

separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y evaporó para dar 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (2,9 g, 98%).

MS (ESI): 322 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.3-1.5(m, 2H); 1.75-1.9(m, 3H); 2.0(t, 1H); 2.25(s, 3H); 2.85(d, 2H); 4.02(s, 3H); 4.12(d, 2H); 7.41(s, 1H); 7.46(s, 1H); 8.9(s, 1H)

Alternativamente, el 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona puede prepararse como sigue:

Hídrido de sodio (1,44g de 60% de una suspensión en aceite mineral, 36 mmol) se agregó en porciones durante 20 minutos a una solución de 7-benzyloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4ona (8,46 g, 30 mmol), (preparada, por ejemplo, como se describe en WO 97/22596, Ejemplo 1), en DMF (70 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Pivalato de clorometilo (5,65 g, 37,5 mmol) se agregó en porciones y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se vertió en hielo/agua (400 ml) y 2N ácido clorhídrico (4 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos combinado se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y el solvente se retiró mediante evaporación. El residuo se trituró con una mezcla de éter y éter de petróleo, el sólido se recogió por filtración y se secó bajo vacío para dar 7-benzyloxi-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (10g, 84%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.11(s, 9H); 3.89(s, 3H); 5.3(s, 2H); 5.9(s, 2H); 7.27(s, 1H); 7.35(m, 1H); 7.47(t, 2H); 7.49(d, 2H); 7.51(s, 1H); 8.34(s, 1H)

62
✓
42

Una mezcla de 7-benziloí-6-metoxi-3-((pivaloiloí)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (7 g, 17,7 mmol) y 10% de catalizador de paladio sobre carbón (700 mg) en acetato de etilo (250 ml), DMF (50ml), metan 1 (50 ml) y ácido acético (0,7 ml) se agitó bajo hidrógeno a presión atmosférica durante 40 minutos. El catalizador se retiró mediante filtración y el solvente se retiró del filtrado mediante evaporación. El residuo se trituró con éter, se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío para dar 7-hidroxi-6-metoxi-3((pivaloiloí)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (4.36g, 80%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.1(s, 9H); 3.89(s, 3H); 5.89(s, 2H); 7.0(s, 1H); 7.48(s, 1H); 8.5 (s, 1H)

Trifenilfosfina (1,7 g, 6,5 mmol) se agregó bajo nitrógeno a una suspensión de 7-hidroxi-6-metoxi-3-((pivaloiloí)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,53 g, 5 mmol) en cloruro de metileno (20 ml), seguido por la adición de 1-(tert-butoxicarbonil)-4-(hidroximetil)piperidina (1,29 g, 6 mmol), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 1), y mediante una solución de dietilo azodicarboxilato (1,13 g, 6,5 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). Después de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vertió en una columna de sílice y se levigó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1 seguido por 6/5, 6/4 y 7/3). La evaporación de las fracciones que contienen el producto esperado llevaron a un aceite que se cristalizó después de la trituración con pentano. El sólido se recogió por filtración y se secó bajo vacío para dar 7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxi-3-((pivaloiloí)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (232 g, 92%).
MS - ESI: 526 $[\text{MNa}]^+$

63
✓

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1.20 (s, 9H), 1.2-1.35 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.87 (d, 2H), 2.05-2.2 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.1-4.25 (br s, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)

Análisis elemental: Encontrado	C 61,8	H 7,5	N 8,3
$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$ Requiere	C 62,0	H 7,4	N 8,3%

Una solución de 7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxi-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2,32 g, 4,6 mmol) en cloruro de metileno (23 ml) que contiene TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo y carbonato de hidrógeno de sodio. El solvente orgánico se retiró bajo vacío y el residuo se filtró. El precipitado se lavó con agua, y se secó bajo vacío. El sólido se azeotropó con tolueno y se secó bajo vacío para dar 6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,7 g, 92%).

MS - ESI: 404 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 ; CF_3COOD) 1.15 (s, 9H), 1.45-1.6 (m, 2H), 1.95 (d, 2H), 2.1 -2.25(m, 1H), 2.95 (t, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.1 (d, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)

Una solución acuosa al 37% de formaldehído (501 μl , 6 mmol) seguido por sodio cianoborohidrido (228 mg, 3,6 mmol) se agregaron en porciones a una solución de 6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,21 g, 3 mmol) en una mezcla de THF/metanol (10 ml/10 ml). Después de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, los solventes orgánicos se retiraron bajo vacío y el residuo se dividió entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se trituró con éter y

64
~~67~~

el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,02 g, 82%).

MS - ESI: 418 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.19 (s, 9H), 1.4-1.55 (m, 2H), 1.9 (d, 2H), 2.0 (t, 2H), 1.85-2.1 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.92 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.99 (d, 2H), 5.94 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)

Una solución saturada de amonio en metanol (14 ml) se agregó a una solución de 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3-((pivaloiloxi)metil)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1,38 g, 3,3 mmol) en metanol (5 ml). Después de agitación durante 20 horas a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con cloruro de metileno (10 ml). La solución se filtró. El filtrado se evaporó bajo vacío y el residuo se trituró con éter, se cogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (910 mg, 83%).

MS - ESI: 304 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.3-1.45 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.7-1.85 (m, 1H), 1.9 (t, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.8 (d, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)

Ejemplo 3a

3,5M de cloruro de hidrógeno en etanol (75 µl, 0,26 mmol) se agregó a una suspensión de 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (80 mg, 0,25 mmol), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 2c), en isopropanol (3 ml), la mezcla se calentó a 50°C y 4-cloro-2-fluoroanilina (44 mg, 0,3 mmol) se

65
6

agregó. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriamiento, la mezcla se diluyó con éter (3 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina hidrocioruro (105 mg, 82%).

MS - ESI: 431-433 [MH]⁺

El espectro NMR de la forma protonada de 4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina hidrocioruro muestra la presencia de dos formas A y B en una proporción A:B de aproximadamente 9:1.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 1.55-1.7 (m, forma A 2H), 1.85-2.0 (m, forma B 4H), 2.05 (d, forma A 2H), 2.1-2.2 (m, forma A 1H), 2.35 (s, 3H); 2.79 (s, forma A 3H), 2.82 (s, forma B 3H), 3.03 (t, forma A 2H), 3.2-3.3 (m, forma B 2H), 3.3-3.4 (m, forma B 2H), 3.52 (d, forma A 2H), 4.02 (s, 3H), 4.13 (d, forma A 2H), 4.3 (d, forma B 2H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.88 (s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 51,8	H 5,6	N 10,9
C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ ClF 0.4H ₂ O 2HCl	Requiere	C 51,7	H 5,3	N 11,0%

Ejemplo 3b

Un método alternativo de preparación es como sigue:

Trifenilfosfina (615 mg, 2,3 mmol) seguido por dietilo azodicarboxilato (369 µl, 2,3 mmol) se agregaron a una solución de 4-hidroximetil-1-metilpiperidina (151 mg, 1,1 mmol), (J Med. Chem 1973, 16, 156), y 4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (250 mg, 0,78 mmol), (preparada como se describe para el material de partida

66
7
b

en el Ejemplo 7), en cloruro de metileno (5 ml). Después de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, 4-hidroximetil-1-metilpiperidina (51 mg, 0,39 mmol), trifenilfosfina (102 mg, 0,39 mmol) y dietilo azodicarboxilato (61 μ l, 0,39 mmol) se agregaron. Después de agitación durante 15 minutos, los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna levigando con cloruro de metileno/acetonitrilo/metanol (70/10/20 seguido por 75/5/20 y 80/0/20). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno y metanol y 5M de cloruro de hidrógeno en isopropanol se agregó. La suspensión se concentró y el sólido se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina hidrócloruro (16 mg, 4%).

Ejemplo 4

Bajo argón, hidruro de sodio (60%, 372 mg, 9,3 mmol) se agregó a una solución de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (1,67g, 8,08 mmol) en DMF. Después de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (1,3 g, 4,04 mmol) se agregó y la agitación continuó durante adicionales 20 horas. La mezcla se vertió en agua (130 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre sílice, levigando con cloruro de metileno/metanol (95/5) seguido por cloruro de metileno/metanol que contiene amonio (1%) (90/10). Las fracciones que contienen el producto esperado se combinaron y evaporaron. El residuo se trituró con éter, se

58
 67

recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío at 50°C para dar 4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ylmetoxi)quinazolina (1.4g, 70%).

MS - ESI: 493-495 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.3-1.45 (m, 2M, 1.8 (d, 2H), 1.7-1.9 (m, 1H), 1.9 (t, 2H), 2.17(s, 3H), 2.8 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 53,8	H 4,8	N 11,3
C ₂₂ H ₂₃ N ₄ O ₂ BrF ₂	Requiere	C 53,6	H 4,7	N 11,4%

Ejemplo 5

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 4, 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (246 mg, 0,764 mmol), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 2c), se reaccionó con 4-cloro-2,6-difluoroanilina (250 mg, 1,53 mmol), (ver WO 97/30035 Ejemplo 15), en DMF (9ml) y en presencia de hidruro de sodio (60%, 76,5 mg, 1,9 mmol) para dar 4-(4-cloro-2,6-difluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (210mg, 61%).

MS - ESI: 449-451 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.3-1.45 (m, 2H), 1.8 (d, 2H), 1.7-1.9 (m, 1H), 1.9 (t, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.8 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.35 (s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 59,0	H 5,3	N 12,5
C ₂₂ H ₂₃ N ₄ O ₂ ClF ₂	Requiere	C 58,9	H 5,2	N 12,5%

El material de partida se preparó como sigue:

68
7

4-Cloro-2,6-difluoroanilina hidrocloreto (ver WO 97/30035 Ejemplo 15) se dividió entre cloruro de metileno y agua y carbonato de hidrógeno de sodio acuoso se agregó hasta que el pH de la capa acuosa era de aproximadamente 9. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y evaporó para dar base libre de 4-cloro-2,6-difluoroanilina.

Ejemplo 6

Una suspensión de 4-cloro-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (200 mg, 0,622 mmol), (preparada como se describe para el material de partida en el Ejemplo 2c) y 2-fluoro-4-metilanilina (94 mg, 0,764 mmol) en isopropanol (5 ml) que contiene 6,2M de cloruro de hidrógeno en isopropanol (110 µl) se agitó a 80°C durante 1,5 horas. Después de enfriamiento, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con isopropanol, seguido por éter y se secó bajo vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía de columna, levigando con cloruro de metileno/metanol (90/10) seguido por 5% de amonio en metanol/cloruro de metileno (10/90). La evaporación de las fracciones que contienen el producto esperado dió 4-(2-fluoro-4metilanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (170 mg, 61%).

MS - ESI: 411 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.3-1.45 (m, 2H), 1.8 (d, 2H), 1.7-1.9 (m, 1H), 1.9 (t, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.8 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.16(s, 1H), 7.4 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.4 (s, 1H)

Análisis elemental:	Encontrado	C 66,5	H 6,7	N 13,7
C ₂₃ H ₂₇ N ₄ O ₂ F 0.3H ₂ O	Requiere	C 66,4	H 6,7	N 13,5%

✓ 69
✂

Ejemplo 7

1-tert-Butoxicarbonil-4-hidroximetilpiperidina (590 mg, 2,75 mmol), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 1), seguido por trifenilfosfina (1,2 g, 4,58 mmol) y dietilo azodicarboxilato (0,72 ml, 4,58 mmol) se agregaron a una solución de 4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (585 mg, 1,83 mmol) en cloruro de metileno (20 ml). Después de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, adicional trifenilfosfina (239 mg, 0,91 mmol) y dietilo azodicarboxilato (0,14 ml, 0,91 mmol) se agregaron. Después de agitación durante 1,5 horas, los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna levigando con acetato de etilo/cloruro de metileno (1/1). El producto crudo se utilizó directamente en el siguiente paso.

Una solución del producto crudo en cloruro de metileno (15 ml) que contiene TFA (4,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 9.5 con 2N hidróxido de sodio. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, seguido por salmuera, se secó (MgSO_4) y evaporó para dar 4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina.

MS - ESI: 417-419 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.1-1.3 (m, 2H), 1.75 (d, 2H), 1.85-2.0 (br s, 1H), 2.55 (d, 2H), 2.95 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.0 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.6 (t, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)

La sal de hidrocloreuro se elaboró como sigue:

70
A

4-(4-Cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)

quinazolina se disolvió en una mezcla de metanol/cloruro de metileno y 6M de cloruro de hidrógeno en éter se agregó. Los volátiles se retiraron bajo vacío, el residuo se trituró con éter, se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 4-(4-cloro-2-fluoro)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina hidrocloreto (390 mg, 47% durante 2 pasos).

Análisis elemental:	Encontrado	C 50,4	H 5,2	N 11,0
$C_{21}H_{22}O_2N_4ClF \cdot 2.25HCl$	Requiere	C 50,6	H 4,9	N 11,2%

El material de partida se preparó como sigue:

Una solución de 7-benziloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina hidrocloreto (1,2g, 4 mmol), (preparada como se describe en WO 97/22596, Ejemplo 1), y 4-cloro-2-fluoroanilina (444µl, 4mmol) en 2-propanol (40ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriamiento, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con 2-propanol luego éter y se secó bajo vacío para dar 7-benziloxi-4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-6-metoxiquinazolina hidrocloreto (1.13g, 64%).

punto de fusión 239-242°C

espectro ^1H NMR: ($DMSO-d_6$) 4.0(s, 3H); 5.36(s, 2H); 7.39-7.52(m, 9H); 8.1(s, 1h); 8.75(s, 1H)

MS - ESI: 410 $[MH]^+$

Análisis elemental:	Encontrado	C 59,2	H 4,3	N 9,4
$C_{22}H_{17}N_3O_2ClF \cdot HCl$	Requiere	C 59,2	H 4,1	N 9,4%

Una solución de 7-benziloxi-4-(4-cloro-2-fluoroanilino)-6-metoxiquinazolina hidrocloreto (892 mg, 2 mmol) en TFA (10 ml) se calentó a reflujo durante 50 minutos. Después de enfriamiento, la mezcla se vertió

71
71

en hielo. El precipitado se recogió por filtración, se disolvió en metanol (10 ml) y basificó a pH 11 con amonio acuoso. Después de concentración mediante evaporación, el producto sólido se recogió por filtración, se lavó con agua luego éter y se secó bajo vacío para dar 4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina como un sólido amarillo (460 mg, 72%).

punto de fusión 141-143°C

MS - ESI: 320-322 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 3.95(s, 3H); 7.05(s, 1H); 7.35(d, 1H); 7.54-7.59(m, 2H); 7.78(s, 1H); 8.29(s, 1H)

Ejemplo 8

Una suspensión de 7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2-fluoro-4-metilanilina)-6-metoxiquinazolina (318 mg, 0,64 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) que contiene TFA (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se dividió entre cloruro de metileno y agua. La capa acuosa se ajustó a pH 10-11. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron mediante evaporación para dar 4-(2-fluoro-4-metilanilina)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (220 mg, 87%).

MS - ESI: 397 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.15-1.3 (m, 2H); 1.75 (d, 2H); 1.85-2.0 (m, 1H); 2.4 (s, 3H); 3.0 (d, 2H); 3.3-3.4 (d, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.0 (d, 2H); 7.04 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.4 (t, 1H) 7.8 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 9.4 (s, 1H)

El material de partida se preparó como sigue:

72
✗

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 6, 7-benziloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina hidrocloreto (1,55 g, 5,15 mmol), (preparado, por ejemplo, como se describe en WO 97/22596, Ejemplo 1), se reaccionó con 2-fluoro-4-metil-anilina (700 mg, 5,67 mmol) en isopropanol (90ml) que contiene 6,2M cloruro de hidrógeno en isopropanol (80µl, 51 mmol) para dar 17-benziloxi-4-(2-fluoro-4-metil-anilina)-6-metoxiquinazolina hidrocloreto (2 g, 91 %).

MS - ESI: 390 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 2.4 (s, 3H), 4.01(s, 3H), 7.15(d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35-7.6 (m, 7H), 8.3 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)

Una solución de 7-benziloxi-4-(2-fluoro-4-metil-anilino)-6-metoxiquinazolina hidrocloreto (2 g, 4,7 mmol) en TFA (20 ml) se calentó a 80°C durante 5 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se suspendió en agua (50 ml). El carbonato de hidrógeno de sodio sólido se agregó hasta que el pH era de aproximadamente 7. El precipitado se recogió entonces mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía de columna levigando con metanol/cloruro de metileno (5/95). Después del retiro del solvente mediante evaporación, el sólido se trituró con éter, se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 4-(2-fluoro-4-metil-anilino)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1,04 g, 74%).

MS - ESI: 300 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 2.4 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 11.0 (s, 1H), 11.5-11.8 (br s, 1H)

73
ps

Trifenilfosfina (2,19 g, 8,36 mmol) se agregó a una suspensión de 4-(2-fluoro-4-metilanilina)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1g, 3,34 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se enfrió a 0°C, seguido por 1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina (1,08 g, 5,01 mmol), (preparado como se describe para el material de partida en el Ejemplo 1), y dietilo azodicarboxilato (1,31 ml, 8,36 mmol). Después de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna levigando con cloruro de metileno/metanol (2/98). Después de retiro del solvente mediante evaporación, el residuo se trituró con éter, se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2fluoro-4-metilanilino)-6-metoxiquinazolina (327 mg, 20%).

MS - ESI: 497 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.15-1.3 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.8 (d, 2H); 2.0-2.1 (m, 1H); 2.4 (s, 3H); 2.75-2.9 (br s, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.0 (br s, 2H); 4.05 (d, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.15 (d, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.85 (t 1H); 8.32 (s, 1H); 9.45 (s, 1H)

Ejemplo 9

Una solución de 4-(4-bromo-2,6-difluoroanilina)-7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxiquinazolina (578 mg, 1 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) que contiene TFA (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se suspendió en agua. La capa acuosa se ajustó a aproximadamente pH 10 y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se trituró con éter y se secó

94
X

bajo vacío para dar 4-(4-bromo-2,6difluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (110 mg, 23%).

MS - ESI: 479-481 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.15-1.3 (m, 2H); 1.75 (d, 2H); 1.85-2.0 (br s, 1H); 2.5 (d, 2H) 3.0 (d, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.0 (d, 2H); 7.2 (s, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.82 (s, 1H); 8.35 (s, 1H)

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆; CF₃COOD) 1.5-1.65 (m, 2H); 2.0 (d, 2H); 2.15-2.3 (br s, 1H); 3.0 (t, 2H); 3.4 (d, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.15 (d, 2H); 7.4 (s, 1H); 7.75 (d, 2H); 8.1 (s, 1H); 8.92 (s, 1H)

El material de partida se preparó como sigue:

Hidruro de sodio (60%, 612 mg, 15,3 mmol) se agregó a una solución de 4-bromo-2,6-difluoroanilina (2,77 g, 6,65 mmol) en DMF (80 ml). Después de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, 7-benziloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (2 g, 6,65 mmol), (preparado, por ejemplo, como se describe en WO 97/22596, Ejemplo 1, pero la base libre se generó antes del uso), se agregó y la agitación se mantuvo durante 4 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron mediante evaporación. El residuo se trituró con isopropanol, se recogió mediante filtración, se lavó con éter y se secó bajo vacío para dar 7-benzyloxi-4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-6-metoxiquinazolina (1,95 g, 62%).

MS - ESI: 472-474 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 3.94 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.45 (t 2H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.4-9.6 (br s, 1H)

75
8
7

Utilizando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del material de partida en el Ejemplo 8, 7-benziloxi-4-(4-bromo-2,6-difluoroanilina)-6-metoxiquinazolina (1,9 g, 4,02 mmol) se reaccionó con TFA (20 ml) para dar 4-(4-bromo-2,6-difluoroanilina)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1,5 g, 98%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 3.95 (s, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 10.5 (br s, 1H)

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en la preparación del material de partida en el Ejemplo 8, 4-(4-bromo-2,6-difluoroanilino)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1 g, 2,62 mmol) se reaccionó con 1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina (845 mg, 3,93 mmol), (preparado como se describe para el material de partida en Ejemplo 1), para dar 4-(4-bromo-2,6-difluoroanilina)-7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-6-metoxiquinazolina (620mg, 41%).

MS - ESI: 579-581 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.15-1.3 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.8 (d, 2H); 2.0-2.1 (m, 1H); 2.7-2.9(m, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.0(brs, 2H); 4.05 (d, 2H); 7.22(s, 1H); 7.65 (d, 2H); 7.85 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.4-9.6 (br s, 1H)

Ejemplo 10

Utilizando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 9, 7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-cloro-2,6-difluoroanilina)-6-metoxiquinazolina (95 mg, 0,2 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se trató con TFA (800 μl) para dar 4-(4-cloro-2,6-difluoroanilino)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (20 mg, 26%).

MS - ESI: 435-437 $[\text{MH}]^+$

76
7

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.2-1.3 (m, 2H); 1.75 (d, 2H); 1.85-2.0 (br s, 1H); 2.5 (d, 2H); 3.0 (d, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.0 (d, 2H); 7.2 (s, 1H); 7.52 (d, 2H); 7.85 (s, 1H); 8.35 (s, 1H)

El material de partida se preparó como sigue:

Utilizando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material de partida en el Ejemplo 9, 7-benzyloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (184 mg, 0,61 mmol), (preparado, por ejemplo, como se describe en WO 97/22596, Ejemplo I, pero la base libre se generó antes del uso), se reaccionó con 4-cloro-2,6-difluoroanilina (200 mg, 1,22 mmol) en presencia de hidruro de sodio (60%, 87 mg, 1,4 mmol) en DMF (8ml) para dar 7-benziloxi-4-(4-cloro-2,6-difluoroanilina)-6-metoxiquinazolina (212 mg, 74%).

MS - ESI: 428 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 3.96 (s, 3H); 5.31 (s, 2H); 7.32 (s, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.45 (t, 2H); 7.5-7.6 (m, 4H); 7.85 (s, 1H); 8.35 (br s, 1H); 9.55 (br s, 1H)

Una solución de 7-benziloxi-4-(4-cloro-2,6-difluoroanilina)-6-metoxiquinazolina (200 mg, 0,47 mmol) en TFA (3ml) se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriamiento, los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se disolvió en agua que contiene 5% de metanol. El pH se ajustó a 8 con carbonato de hidrógeno de sodio y el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se solubilizó en una mezcla de acetato de etilo/metano/cloruro de metileno (47/6/47). Los volátiles se retiraron bajo vacío para dar 4-(4-cloro-2,6-difluoroanilino)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (126 mg, 80%).

MS - ESI: 338 $[\text{MH}]^+$

77
23

Espectro ¹H NMR: (DMSOd₆) 3.95 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.55 (d, 2H); 7.8 (s, 1H); 8.3 (s, 1H); 9.42 (br s, 1H)

Utilizando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material de partida en el Ejemplo 9, 4-(4-cloro-2,6-difluoroanilina)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (150 mg, 0,44 mmol) se reaccionó con 1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina (150 mg, 0,88 mmol), (preparado como se describe para el material de partida en Ejemplo 1), para dar 7-(1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-cloro-2,6-difluoroanilina)-6-metoxiquinazolina (113 mg, 59%).

MS - ESI: 535 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSOd₆) 1.15-1.3 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.8 (d, 2H); 2.0-2.1 (m, 1H); 2.7-2.9 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.0 (br s, 2H); 4.05 (d, 2H); 7.2 (s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.8 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.4-9.6 (br s, 1H)

Ejemplo 11

Lo siguiente ilustra representativas formas de dosificación farmacéutica que contienen el compuesto de fórmula I, o una sal de él farmacéuticamente aceptable (de aquí en adelante el compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)	<u>Tableta I</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	100
	Lactosa Ph.Eur	182,75
	Croscarmelosa de sodio	12,0
	Pasta de almidón de maíz (5% w/v paste)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0

✓ 78
7

(b)	<u>Tableta II</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	50
	Lactosa Ph.Eur	223,75
	Croscarmelosa de sodio	6,0
	Almidón de maíz	15,0
	Polivinilpirrolidona (5% w/v pasta)	2,25
	Estearato de magnesio	3,0
(c)	<u>Tableta III</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	1,0
	Lactosa Ph.Eur	93,25
	Croscarmelosa de sodio	4,0
	Pasta de almidón de maíz (5% w/v pasta)	0,75
	Estearato de magnesio	1,0
(d)	<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
	Compuesto X	10
	Lactosa Ph.Eur	488,5
	Estearato de magnesio	1,5
(e)	<u>Inyección I</u>	<u>(50mg/ml)</u>
	Compuesto X	5,0% p/v
	1M Solución hidróxido de sodio	15,0% v/v
	0,1M ácido clorhídrico (para ajustar pH a 7,6)	
	Polietilenglicol 400	4,5% p/v
	Agua para inyección a 100%	

79
28

(f)	<u>Inyección II</u>	<u>(10mg/ml)</u>
	Compuesto X	1,0% p/v
	Fosfato de Sodio BP	3,6% p/v
	0,1M Solución de hidróxido de sodio	15,0% v/v
	Agua para inyección a 100%	

(g)	<u>Inyección III</u>	<u>(1mg/ml,</u> <u>amortiguado a pH 6)</u>
	Compuesto X	0,1% p/v
	Fosfato de Sodio BP	2,26% p/v
	Ácido cítrico	0,38% p/v
	Polietilenglicol 400	3,5% p/v
	Agua para inyección a 100%	

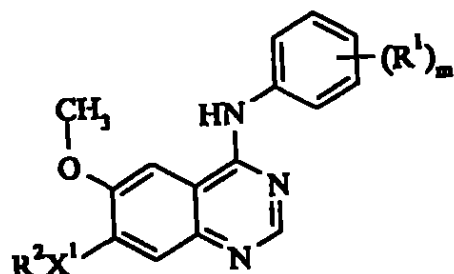
Nota

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Las tabletas (a) a (c) pueden revestirse entéricamente por medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un revestimiento de ftalato de acetato de celulosa.

80
25
8

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la fórmula I:



(I)

donde:

m es un entero desde 1 a 3;

R¹ representa halógeno o C₁₋₃alquil;

X¹ representa -O-;

R² se selecciona a partir de uno de los siguientes tres grupos:

1) C₁₋₅alquilR³ (donde R³ es piperidin-4-il que puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxil, halógeno, C₁₋₄alquil, C₁₋₄hidroxialquil y C₁₋₄alcoxi;

2) C₂₋₃alquenilR³ (donde R³ es tal como se definió aquí);

3) C₂₋₃alquinilR³ (donde R³ es tal como se definió aquí);

y donde cualquier grupo alquil, alquenil o alquinil puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxil, halógeno y amino; o una sal de él.

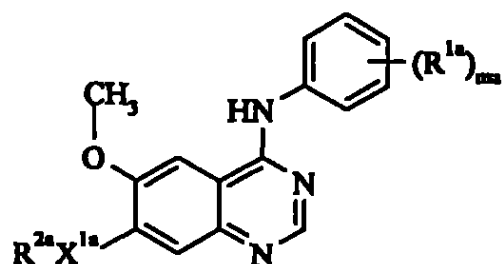
2. Un derivado de quinazolina como se reivindicó en la reivindicación 1 donde el grupo fenil que lleva (R¹)_m se selecciona a partir de un grupo 2-fluoro-4-metilfenil, 4-cloro-2,6-difluorofenil, 4-bromo-2,6-difluorofenil, 4-cloro-2-fluorofenil y 4-bromo-2-fluorofenil.

81
~~81~~
~~81~~

3. Un derivado de quinazolina como se reivindicó en la reivindicación 1 o reivindicación 2 donde R^2 es $C_{1-5}alquilR^3$ (donde R^3 es tal como se definió en la reivindicación 1).

4. Un derivado de quinazolina tal como se reivindica en cualquiera una de las reivindicaciones precedentes donde R^2 es piperidin-4-ilmetil donde el anillo piperidina puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados a partir de $C_{1-4}alquil$.

5. Un derivado de quinazolina de la fórmula II:



(II)

donde:

m es un entero desde 1 a 3;

R^{1a} representa halógeno o $C_{1-3}alquil$;

X^{1a} representa -O-;

R^{2a} se selecciona a partir de uno de los siguientes tres grupos:

- 1) $C_{1-5}alquilR^3$ (donde R^3 es tal como se definió en la reivindicación 1);
 - 2) $C_{2-5}alqueniR^3$ (donde R^3 es tal como se definió en la reivindicación 1);
 - 3) $C_{2-5}alquiniR^3$ (donde R^3 es tal como se definió en la reivindicación 1);
- o una sal de él.

6. Un derivado de quinazolina seleccionado a partir de:

82
4
2

4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,
4-(2-fluoro-4-metilanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,
4-(4-bromo-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,
4-(4-cloro-2,6-difluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,
4-(4-bromo-2,6-difluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,
4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,
4-(2-fluoro-4-metilanilina)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,
4-(4-bromo-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina,
4-(4-cloro-2,6-difluoroanilina)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina, y
4-(4-bromo-2,6-difluoroanilina)-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina, y sus sales.

7. Un derivado de quinazolina seleccionado a partir de:

4-(4-cloro-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,
4-(4-bromo-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina,
4-(4-cloro-2,6-difluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina, y
4-(4-bromo-2,6-difluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina, y sus sales.

8. Un derivado de quinazolina seleccionado a partir de:

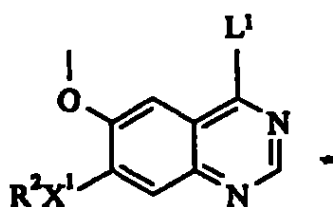
83
28

4-(4-bromo-2-fluoroanilina)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)
quinazolina y sus sales.

9. Un derivado de quinazolina tal como se reivindica en cualquiera una de las reivindicaciones precedentes en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

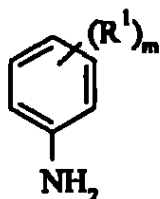
10. Un proceso para la preparación de un derivado de quinazolina de fórmula I, es tal como se definió en la reivindicación 1, o una sal de él que comprende:

(a) la reacción de un compuesto de la fórmula III:



(III)

donde R² y X¹ son tal como se definió en la reivindicación I y L¹ es una fracción desplazable, con un compuesto de la fórmula IV:

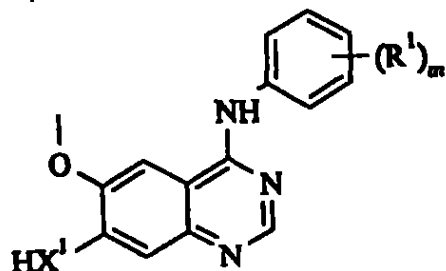


(IV)

donde R¹, y m es tal como se definió en la reivindicación I

80
284
2

(b) la reacción de un compuesto de la fórmula V



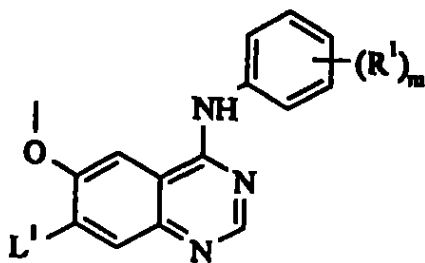
(V)

donde m, X¹ y R¹ son tal como se definió en la reivindicación I con un compuesto de fórmula VI:



donde R² es tal como se definió en la reivindicación I y L¹ es tal como se definió aquí;

(c) la reacción de un compuesto de la fórmula VII:



(VII)

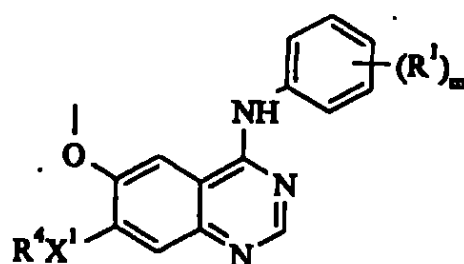
con un compuesto de la fórmula VIII:



85
28

donde R^1 , R^2 , m y X^1 son tal como se definió en la reivindicación I y L^1 es tal como se definió aquí; o

(d) la desprotección de un compuesto de la fórmula IX:



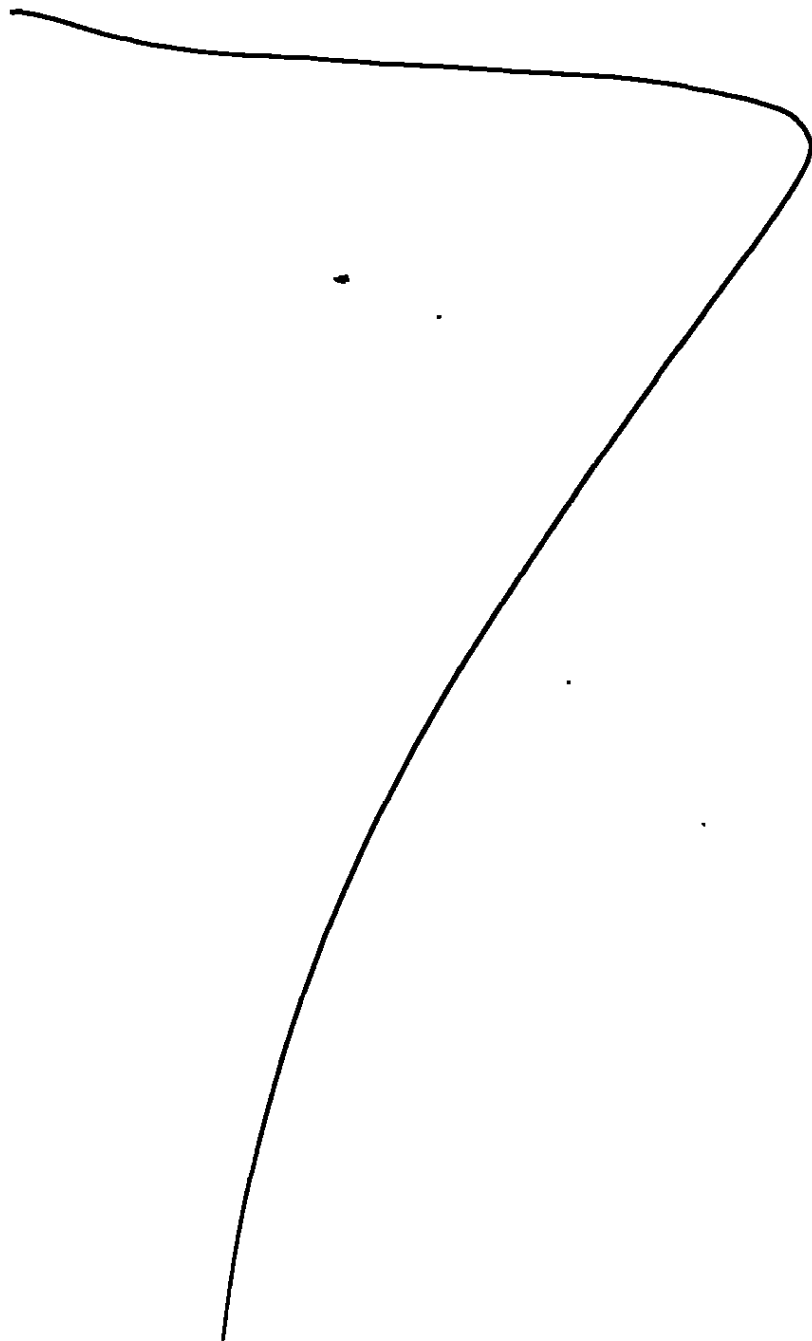
(IX)

donde R^1 , en y X^1 son tal como se definió en la reivindicación 1, y R^4 representa un grupo protegido R^2 donde R^2 es tal como se definió en la reivindicación 1 pero lleva adicionalmente uno o más de grupos de protección P^2 , y cuando una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de fórmula 1 se requiere, reacción del compuesto obtenido con un ácido o base por lo cual se obtiene la deseada sal farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula I tal como se definió en la reivindicación 1 o una sal de él farmacéuticamente aceptable, en asociación con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. El uso de un compuesto de la fórmula 1, tal como se definió en la reivindicación 1, o una sal de él farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para utilización en la producción de un efecto reductor antiangiogénico y/o de permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

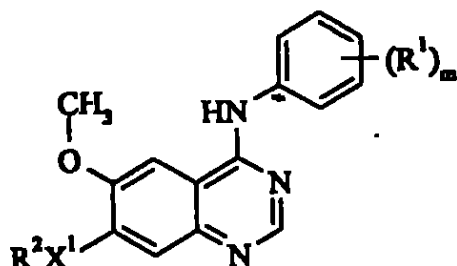
13. Un método para la producción de un efecto antiangiogénico y/o de permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente en necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula 1 tal como se definió en la reivindicación 1 o una sal de él farmacéuticamente aceptable.



87
78

EXTRACTO

La invención se relaciona con derivados de quinazolina de la fórmula I:



(I)

donde:

m es un entero de 1 a 3; R¹ representa halógeno o C₁₋₃alquil; X¹ representa -O-;

R² se selecciona a partir de uno de los siguientes tres grupos:

- 1) C₁₋₃alquilR³ (donde R³ es piperidin-4-il que puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxil, halógeno, C₁₋₄alquil, C₁₋₄hidroxialquil y C₁₋₄alcoxi;
- 2) C₂₋₃alquenilR³ (donde R³ es como se definió anteriormente);
- 3) C₂₋₃alquinilR³ (donde R³ es como se definió anteriormente);

y donde cualquier grupo alquil, alquenil o alquinil puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados a partir de hidroxil, halógeno y amino; y sus sales, procesos durante su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I o una sal de él farmacéuticamente aceptable como ingrediente activo.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben los efectos de VEGF, una propiedad de valor en el tratamiento de un número de estados de enfermedad que incluyen cáncer y artritis reumatoide.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-30dortalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseññas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de

de 200

Firma

Nombre

Cargo

Heraby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 18-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

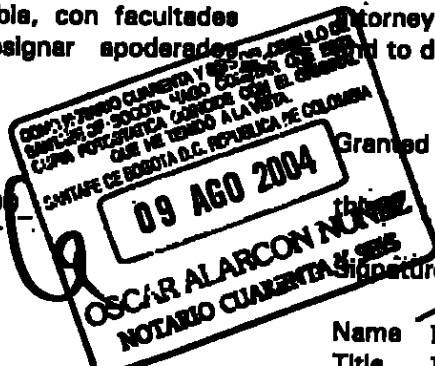
Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

England day of July 2003

Name KEVIN BILL

Title Director, TB Services

110816



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el
anterior documento, debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir este
poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder,
en nombre y representación de la expresada compañía,
es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del
de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las
pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede y
quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this day of of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me duly
sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY

of

ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired,
that deponent is authorized by said Company to confer
this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that
purpose for which this instrument is granted
included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen
the documents that prove the existence of the
company.

State of under date of 2003

and that he (she) who grants the present power of
attorney is its Representative.

Notary Public (sello)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who (s) are known to me and who executed
the foregoing document and (they) declared he
(they) grant(s) the document and purposes
therein expressed.

Notary Public

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 17 February 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

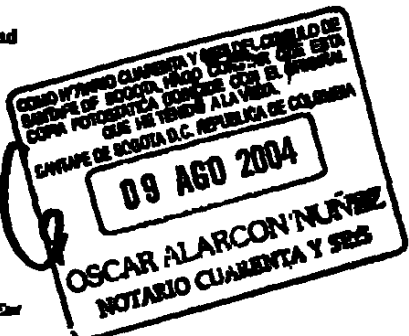
8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

POWER WITH ASSIGNMENT
C LOMBIA

The undersigned

ANDREW PETER THOMAS
ELAINE SOPHIE ELIZABETH STOKES
LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN

residing at

Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom
Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom
Z.I. La Pompelle, BP 1050, 51689 Reims Cedex 2, France

hereby appoint

RAMIRO CASTRO and HECTOR GOMEZ
Carrera 7 No 16-56 Pisos 9 & 10
Apartado Aereo 3692
Bogota, COLOMBIA

as attorney/s with special and sufficient powers to apply for and obtain from the competent national offices and authorities of COLOMBIA a Letters Patent for

CHEMICAL COMPOUNDS

to be issued in the name of

AstraZeneca AB

of

S-151 85, Sodertalje, Sweden

to whom assignment has been made of all right and title to the said invention for the territory of COLOMBIA foresaid, without any restriction whatever. The assignee/s also sign these presents in token of acceptance of the said assignment and hereby authorise the said attorney/s to take all necessary steps before the said offices and authorities for the purposes above stated; to make petitions, declarations and claims; to draw and sign specifications, amendments and appeals; to pay all fees and instalments and to make all payments required by law and withdraw the same if necessary; to receive all documents and securities giving proper receipts therefor; to desist and to fulfill all other requisites and, finally, to use, all means which said attorney/s shall deem proper for the safeguard of the interests of the constituents, who hereby ratify and confirm all and whatsoever the said attorney/s shall lawfully do by virtue of these presents, with full powers of substitution and revocation.

Assignee/s

Joanne Margaret Marshall
JOANNE MARGARET MARSHALL
AUTHORISED OFFICER - ASTRAZENECA AB

Assignor/s

Elaine Sophie Elizabeth Stokes
ELAINE SOPHIE ELIZABETH STOKES

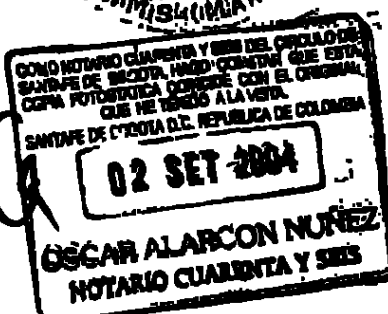
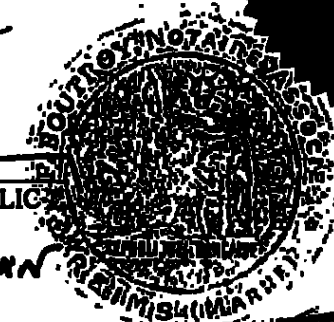
Andrew Peter Thomas
ANDREW PETER THOMAS

[Signature]
NOTARY PUBLIC

Laurent Francois Andre Hennequin
LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN

Je soussigné, M. Francois Bourgeois
Notaire assermenté au Tribunal de
REIMS, certifie la signature
de M. Laurent Hennequin
le 19/2/2004

NOTARY PUBLIC



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

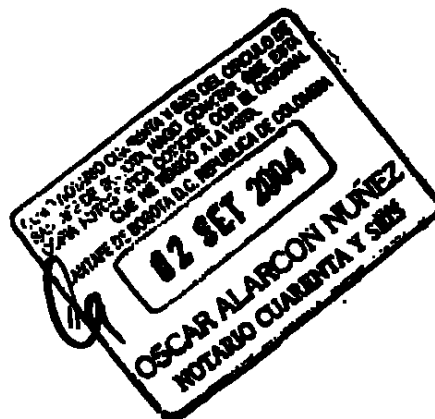
Certified/Attesté

5. at London/à Londres 6. the/le 12 February 2001

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

9. Stamp:
timbre:



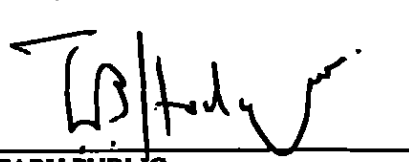
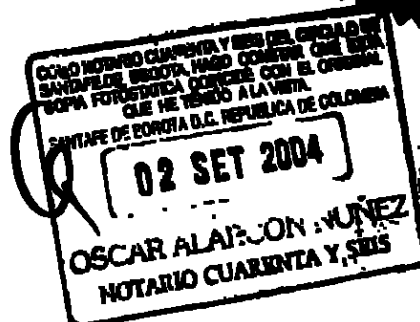
91 

NOTARIAL CERTIFICATION

- (1) I, a Notary Public, certify that
 (2) on the 17th day of Jan 2001
 before me personally appeared
 (3) ELAINE SOPHIE ELIZABETH STOKES and
 ANDREW PETER THOMAS
 to me known and known to me to
 be of legal capacity and
 acknowledged their signatures
 appearing on the foregoing
 instrument and ratified the same.
 I also certify that Mrs
 (4) JOANNE MARGARET MARSHALL
 who signed the foregoing
 instrument on behalf of
 (5) ASTRAZENECA AB
 a corporation duly organized and
 legally existing under the laws
 (6) of the State of Sweden
 (7) domiciled at Sweden
 is(are) its legitimate
 (8) Attorney
 in accordance with the appointment
 issued in the City of
 (9) Sodertalje, Sweden
 (10) On 3rd January 2000
 by the Board of Directors of
 said corporation, which appointment
 I have seen.
 I further certify that said
 individual(s) is(are) duly
 authorized to sign the foregoing
 instrument in the name of said
 Corporation in accordance with
 his(their) above-mentioned
 position(s)
 I finally certify that the
 purposes for which said
 instrument is granted are within
 the scope of the object or
 activities of said corporation,
 in accordance with the Act of
 Incorporation
 (11) issued in the City of Sodertalje
 (12) and dated 31st October 1913
 which both I have seen.

I attest.

- (13) Signed in: Macclesfield, Cheshire
 (14) Dated on: 17th January 2001


 NOTARY PUBLIC


92 ~~11~~

NOTARIAL CERTIFICATION

- (1) I, a Notary Public, certify that
 (2) on the 5th day of February 2001
 before me personally appeared
 (3) LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN
 to me known and known to me to
 be of legal capacity and
 acknowledged their signatures
 appearing on the foregoing
 instrument and ratified the same.
 I attest.
 (4) Signed in: REIMS (FRANCE)
 (5) Dated on: 5th of February 2001

NOTARY PUBLIC

M^{rs} R. CALSAC - F. BOUTROY
 V. CROCHET - D. MENNETRET
 NOTAIRES ASSOCIÉS
 63, rue Libergier B.P. 484
 51067 REIMS CEDEX



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. — République Française

COLOMBIE

Le Présent acte public

2. — a été signé par M^{re} François BOUTROY

3. — agissant en qualité de Notaire

4. — est revêtu du sceau de F. BOUTROY, Notaire Associé - REIMS - (Marne)

Attesté

5. — à REIMS

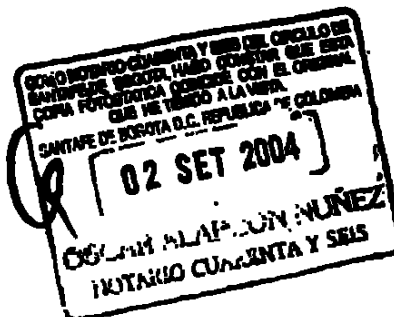
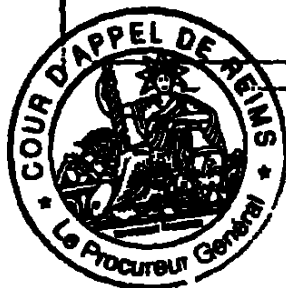
6. — le 2 Mars 2001

7. — Par le Procureur général près la cour d'appel

8. — sous n° 236/04

9. — Sceau

10. — Signature

J.-D. SARCELET
Avocat Général

93
\$

TRADUCCIÓN OFICIAL DEL INGLÉS AL ESPAÑOL de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un PODER CON TRASPASO DE PATENTE identificado con el número PMH.70612/CO que dice: Los suscritos:

ANDREW PETER THOMAS

ELAINE SOPHIE ELIZABETH STOKES

LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN

residentes en

Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Reino Unido

Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, Reino Unido

Z.I. La Pompelle, BP 1050, 51689 Reims Cedex 2, Francia

Por medio de la presente nombran a

RAMIRO CASTRO DUQUE y HECTOR GÓMEZ

Carrera 7 No 16-56 Pisos 9 & 10

Apartado Aéreo 3692

Bogotá, COLOMBIA

como abogado/s con poderes especiales y suficientes para solicitar y obtener de las oficinas y autoridades nacionales competentes de COLOMBIA una Patente de Letras para

CHEMICAL COMPOUNDS ?

a ser expedida a nombre de

AstraZeneca AB

de

S-151 85, Sodertälje, Suecia,

a quien se le ha hecho el traspaso de todo derecho y título de dicha invención para el territorio de COLOMBIA antes mencionado, sin ninguna restricción en lo absoluto. El/Los cesionario/s también firma/n la presente en señal de aceptación del traspaso y por la presente autoriza/n al/los abogado/s mencionado/s para hacer todo lo que sea necesario ante las oficinas y autoridades para los fines enunciados anteriormente; para efectuar peticiones, declaraciones y demandas; para redactar y firmar especificaciones, modificaciones y apelaciones; para pagar todas las tarifas y cuotas y efectuar todos los pagos requeridos por la ley y retirar los mismos en caso de ser necesario; para recibir todos los documentos y títulos dando los recibos adecuados por los mismos; para desistir y cumplir con todos los demás requisitos y, finalmente, para usar todos los medios que dicho/s abogado/s juzgue/n apropiados para salvaguardar los intereses de los constituyentes, quienes por la presente ratifican y confirman todas y cada una de las acciones que dicho/s abogado/s realice/n legalmente en virtud de la presente, con pleno poder de substitución y revocación.

Cesionario/s

Firma

JOANNE MARGARET MARSHALL

FUNCIONARIO AUTORIZADO – ASTRAZENECA AB

Cedente/s


MARIA EUGENIA DE SANCHEZ
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1035
MINISTERIO DE JUSTICIA

94-76

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

- (1) Yo, Notario Público certifico que el
- (2) El 17 de Enero de 2001
Se presentaron ante mi
- (3) ELAINE SOPHIE ELIZABETH STOKES y
ANDREW PETER THOMAS
A quienes conozco y reconozco que cuentan con la capacidad legal y cuyas firmas
que aparecen en el documento anterior reconocí y ratifiqué.
También certifico que la Sra.
- (4) JOANNE MARGARET MARSHALL
quién firmó el anterior instrumento en nombre de
- (5) ASTRAZENECA AB
una corporación debidamente organizada y legalmente en existencia bajo las leyes
- (6) del Estado de Suecia
- (7) domiciliada en Suecia es (son) su(s)
- (8) abogado(s) legítimo(s) de acuerdo con el nombramiento emitido en la Ciudad de
- (9) Sodertälje, Suecia,
- (10) el 3 de enero de 2000
por la Junta Directiva de dicha sociedad, el cual he tenido ante mis ojos.
Además certifico que dicho(s) individuo(s) está(n) debidamente autorizado(s) a
firmar el anterior instrumento en nombre de dicha sociedad de acuerdo con su(s)
cargo(s) anteriormente mencionado(s).
Finalmente certifico que el fin para el cual se concede dicho instrumento se encuentra
dentro del alcance del objeto o de las actividades de la sociedad, de acuerdo con la
Ley de Constitución de Sociedades
- (11) emitida en la Ciudad de Sodertälje
- (12) fechada el 31 de octubre de 1913, las cuales he tenido ante mis ojos.
Doy fé.
- (13) Firmado en: Macclesfield, Cheshire,
- (14) Fecha: 17 de enero de 2001

Firma

NOTARIO PÚBLICO
SELLO TIMBRE ROJO

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

- (1) Yo, Notario Público, certifico que
- (2) el día 5 de Febrero del 2001 se presentó ante mí personalmente
- (3) LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN,
a quien conozco y reconozco que tiene capacidad legal y cuya firma, que aparecen
en el instrumento anterior, reconocí y ratifiqué.
Doy Fé.
- (4) Firmado en: Macclesfield, Cheshire, Inglaterra,
- (5) Fecha: 5 de febrero de 2001

Firma

NOTARIO PÚBLICO
SELLO DEL NOTARIO PÚBLICO

Srs.R. CALSAC – F. BOUTROY, V. CROCHET, D. MENNETRET

Notarios Asociados.- 63 rue Libergier B.P. 484 – 51067 TEIMS – CEDES


MARIA EUBENIA DE SANCHEZ
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1036
MINISTERIO DE JUSTICIA

Firma
ELAINE SOPHIE ELIZABETH STOKES

Firma
ANDREW PETER THOMAS

Firma : NOTARIO PÚBLICO

Firma
LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN

EN FRANCES El suscrito, Francois Boutroy, Notario asociado, 83 Rue Libergier, REIMS, certifico la firma colocada en este documento por el Sr. Laurent HENNEQUIN. REIMS 19/2/2001.

FIRMA Y SELLO DEL NOTARIO

Al respaldo:

APOSTILLA

(Convencion de la Hagué du 5 Octobre 1961)

1. País: Reino Unido De Gran Bretaña E Irlanda Del Norte

Este documento público

2. Ha sido firmado por: J.B. Hodgson

3. Actuando en su capacidad de: Notario Público

4. Lleva el Sello/timbre de : Dicho Notario Público

Certificado

5. En Londres

6. El 12 de Febrero de 2001

7. por El Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Relaciones Exteriores y de la Comunidad

8. No. G862557

9. Sello/Timbre Oficina de Relaciones Exteriores
y de la Comunidad - Londres

10. Firma: J. M. A. Mason



*Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad
Para Asuntos Extranjeros y de la Comunidad*


MARIA EUGENIA DE SANCHEZ
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1036
MINISTERIO DE JUSTICIA

96
H.

APOSTILLA
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. País: República de Francia

Este Documento Público

2. Ha sido firmado por el Sr. M. Francois BOUTROY

3. actuando en su capacidad de NOTARIO

4. lleva el sello/timbre de F. BOUTROY, NOTARIO, ASOCIADO – REIMS

CERTIFICADO

5. en REIMS

6. el 2 de Marzo de 2001

7. por El Procurador General Adjunto al Tribunal de Apelación

8. bajo el No. 276/01

9. Sello/Timbre : Tribunal de Apelación de París 10. Firma :

El Procurador General

J.D. SARCELET

Abogado General

FIRMA Y SELLO DEL TRADUCTOR


MARIA EUGENIA DE SANCHEZ
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1036
MINISTERIO DE JUSTICIA

97

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de to pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable 

Fecha

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)

Oficio No. 10010

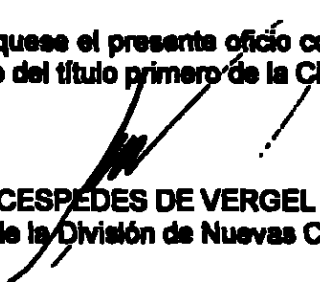
REFERENCIA: Radicación 04-88811
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Folios 001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante o a su causante. (art. 26-k, Dec 486/2000). Por cuanto el documento que obra en los folios 92 a 98 no corresponden con el título de la invención.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 OCT. 2004

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia