

SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION

22 MAR. 2000

20444



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

00 20444

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicacion : 00020444 00000000 Folios: 165
Fecha (AMD): 2000-03-22 19:16:17
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

ESTADO DE CONNECTICUT

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

Dirección

Ciudad

CARLOS R. OLARTE

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Identificación

Dirección

Ciudad

RICHARD SHELTON LEHNER, TIMOTHY NORRIS, DINOS
PAUL SANTAFIANOS.

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **PROCEDIMIENTOS E INTERMEDIOS PARA PREPARAR COMPUESTOS
ANTICANCEROSOS.**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Marzo 31, 1999

(31) No. Solicitud

60/127,072

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

2

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC (Adjunto) ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☒
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

20444

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 - 446
FECHA : ENERO 4 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicacion : 00020444 00000000 Folios: 165
Fecha (AMD): 2000-03-22 19:16:17
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	871962	04/01/2000	53,615,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
	TOTAL :	553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

20444

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 6,515
FECHA : ENERO 28 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicacion : 00020444 00000000 Folios: 165
Fecha (AMD): 2000-03-22 19:16:17
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	874222	28/01/2000	16,575,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$.
			55,000.00
			55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

5

patentes

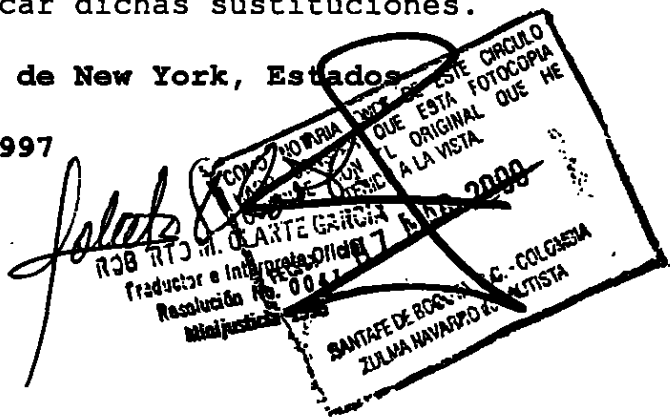
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante PFIZER PRODUCTS INC., una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América, declara por el presente otorgar a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



6
PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



7

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 ante los siguientes documentos auténticos que al otorgar exhibieron y que menciono específicamente de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.

[Firma manuscrita]

COG. RTO. M. OLARCA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996



8

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No.. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

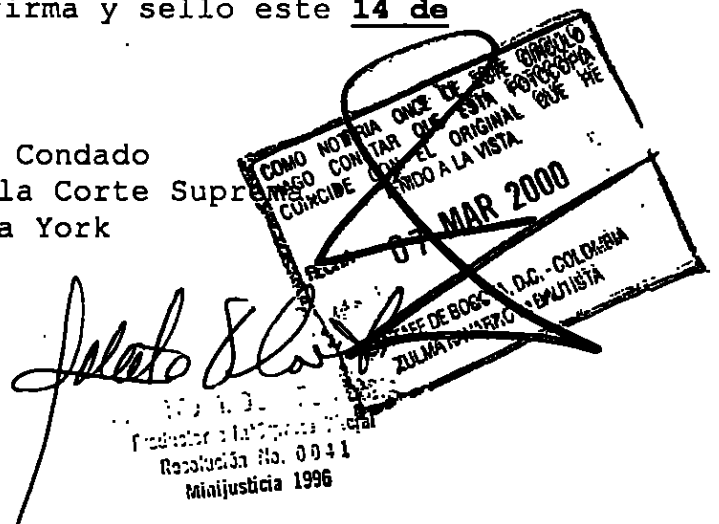
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema

Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997 (8)
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 19 AM 9: 53
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

[Signature]
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
173812
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA QUE DE ESTE ORDEN
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
Tenido a Vista
07 MAR 2000
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, COLOMBIA
ZULMA HERRERA GONZALEZ



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

10

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCT INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

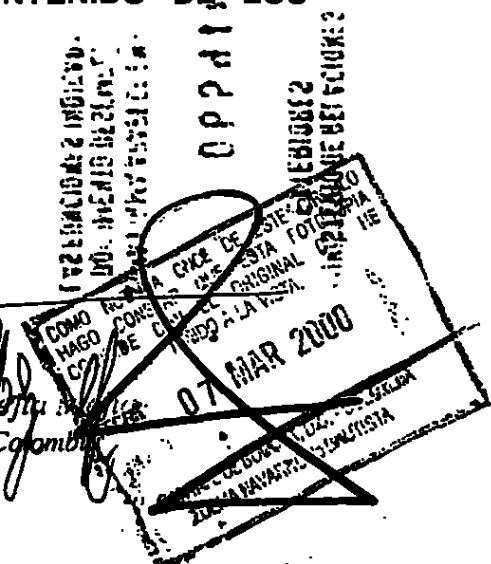
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 147781



Federico Mejia
Cónsul de Colombia





NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 1998
DEF. DE LA SEGURIDAD
SANTO DOMINGO, D.R.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
055918
CIVIL FIANCA
DOCUMENTOS DE IDENTIFICACION
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NORMA, ONCE DE ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME
FUE ENVIADO LA DIA
RECIBI 07 MAR 2000
SANTO DOMINGO, D.R. - D.C.
2000 MAR 07

11

State of New York
County of New York, ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

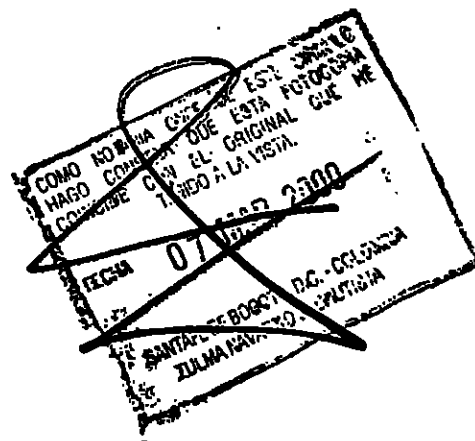
John Alphonso
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1997

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 286-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

12

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

Allen J. Spiegel
ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compaña, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compaña judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

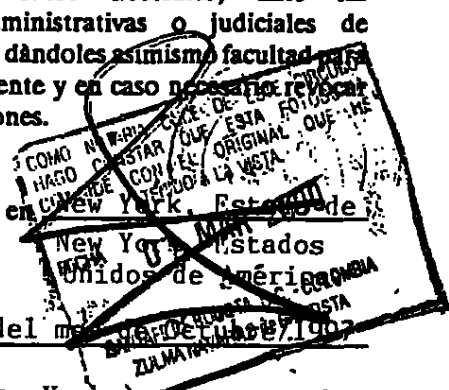
Dado y firmado en New York, Estados Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre de 1997

State of New York
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.

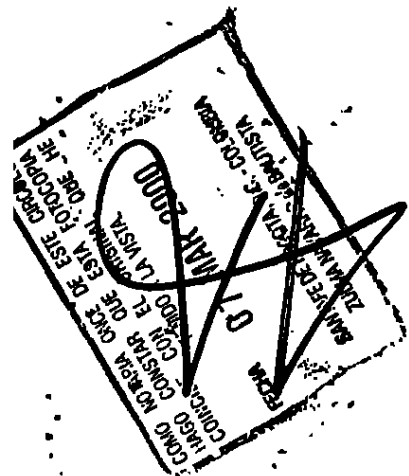
John Alphonso
JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998





✱ Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October
1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,
set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
is

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York

Notary No. 59888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre
de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

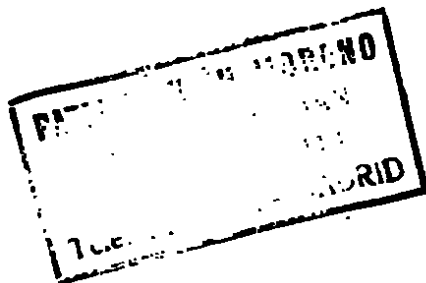
con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia jurídica y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente, tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de
fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público



14

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

24 de noviembre de 1999

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/127,072

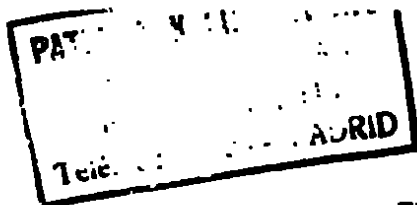
FECHA DE PRESENTACION: 31 de marzo de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

T. LAWRENCE

Oficial de certificaciones



15

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b) (2).

N° de Archivo PC 10188 Escriba una cruz (+) en esta casilla +

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
NORRIS	TIMOTHY		27 PRIAR TUCK DRIVE, GALES FERRY, CONNECTICUT
SANTAFIANOS	DINOS		93 GERALD DRIVE, MANCHESTER, CONNECTICUT
LEHNER	RICHARD	S.	12 WINDWARD LANE, LEDYARD, CONNECTICUT

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

PROCEDIMIENTOS E INTERMEDIOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Paul H. Ginsburg
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755

ESTADO New York Código Postal 10017-5755 País Estados Unidos

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

☒ Descripción, 20
☒ Reivindicaciones, 6
☐ Dibujos Núm. hojas
☒ Otros (especificar) Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

☐ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional	IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL (\$) \$150
☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445	

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

☒ No

☐ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

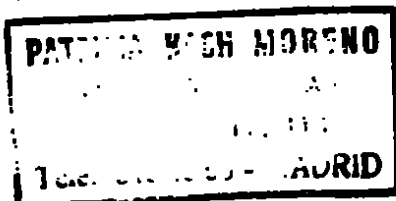
Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
BRYAN ZIELINSKI

FECHA 31 marzo 1999
N° DE REGISTRO 34,462
(si procede)

☐ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

CORREO URGENTE N° EL162026990US



16

PC10188
US 60/127,072 solicitada el 31.03.1999

PROCEDIMIENTOS E INTERMEDIOS

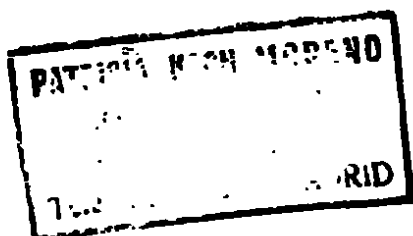
PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos e intermedios para preparar compuestos que son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como cánceres, en mamíferos.

La patente de los Estados Unidos 5.747.498 expedida
10 el 5 de mayo de 1998 y que se incorpora en el presente documento en su totalidad como referencia, se refiere a una nueva serie de derivados de quinazolina, incluido el clorhidrato de [6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)amina, que son inhibidores de la familia erbB
15 de proteínas tirosina quinasas oncogénicas y protooncogénicas, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y que, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, como cánceres, en el hombre. La solicitud de patente
20 provisional de los Estados Unidos titulada "Mesilato de N-(3-etinilfenilamino)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina anhidro y monohidrato", presentada el 29 de abril de 1998, a nombre de los inventores T. Norris, D. Santafianos, D.J.M. Allen, R.M. Shanker y J.W. Raggon,
25 expediente del agente PC 10074, que se incorpora en el



17

2

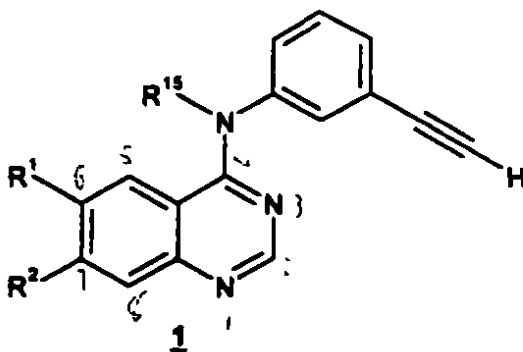
presente documento en su totalidad como referencia, se refiere a las formas anhidra e hidratada de mesilato de N-(3-etinilfenilamino)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina que tienen la misma utilidad anticancerosa que la correspondiente sal clorhidrato citada anteriormente. La presente invención se refiere a procedimientos e intermedios para preparar compuestos anticancerosos citados en la patente y en la solicitud de patente de los Estados Unidos citadas anteriormente.

10

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula

15



20

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos, fórmula en la que:

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{10} y alcoxi C_1-C_{10} , en los que los citados alquilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con hasta

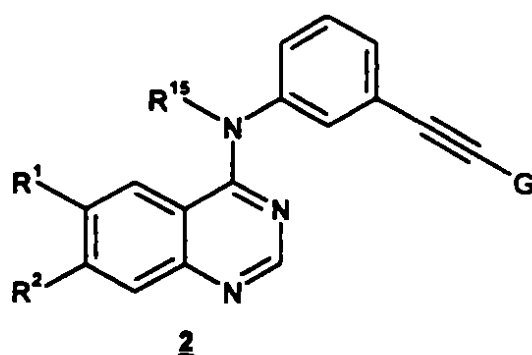
25

2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí y alcoxi C_1-C_6 y

R^{15} es H, alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), en el que q es un número entero de 0 a 4,

5 procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula 2

10



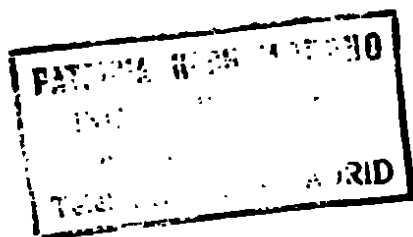
en la que

R^{15} , R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente y
15 G es un grupo bloqueante seleccionado de $-C(OH)R^3R^4$ y $-SiR^3R^4R^5$ y

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 ,

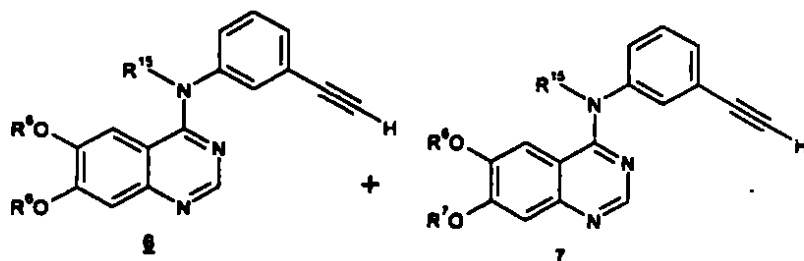
con (a) un hidróxido de metal alcalino o de metal
20 alcalinotérreo en un disolvente que comprende un alquilo C_1-C_{10} hidroxisustituido, cuando G es $-C(OH)R^3R^4$, o (b) un compuesto fluoruro de tetra(alquil C_1-C_6)amonio en un disolvente aprótico, cuando G es $-SiR^3R^4R^5$.

En una realización preferida, cuando G es $-C(OH)R^3R^4$,
25 el citado disolvente es un alcohol secundario, como butan-



La presente invención se refiere también a la preparación de compuestos de fórmulas 6 y 7

5



10

y de las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, fórmulas en las que

R¹⁵ es como se ha definido anteriormente y R⁶ es alquilo C₁-C₁₀ o -(CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃,

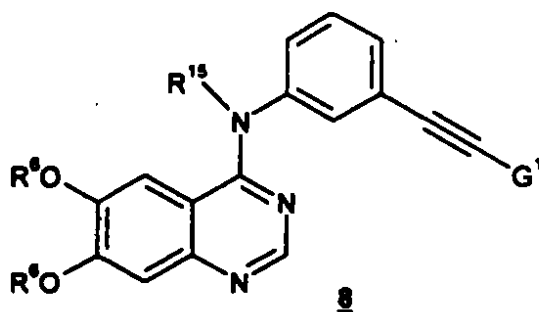
R⁷ es alquilo C₁-C₁₀ o -(alquil C₁-C₆)(arilo C₆-C₁₀), en los que los grupos R⁷ antes citados están sustituidos
15 opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi C₆-C₁₀ y (aril C₆-C₁₀)sulfonilo,

cada m es independientemente un número entero de 1 a
20 6 y n es un número entero de 0 a 3,

preparación que comprende tratar un compuesto de fórmula
8

7

5

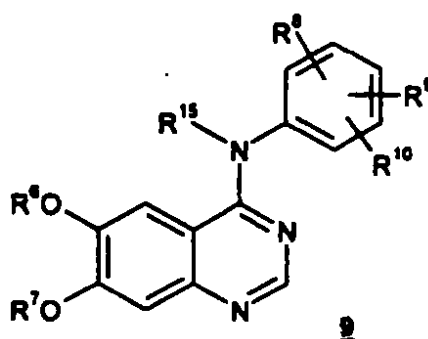


en la que G^1 es $-C(OH)R^3R^4$ y R^{15} , R^6 , R^3 y R^4 son como se han
 definido anteriormente, con un alcohol primario o
 secundario de fórmula R^7-OH , en la que R^7 es como se ha
 10 definido anteriormente, en presencia de un hidróxido de
 metal alcalino o de metal alcalinotérreo, como hidróxido
 sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido
 cálcico, hidróxido magnésico o hidróxido potásico,
 preferiblemente hidróxido sódico.

15 En una realización preferida de la reacción anterior,
 R^6 es 2-metoxietoxi y el citado alcohol de fórmula R^7-OH es
 preferiblemente un alcohol secundario.

La presente invención se refiere también a un
 procedimiento para preparar compuestos de fórmula 9

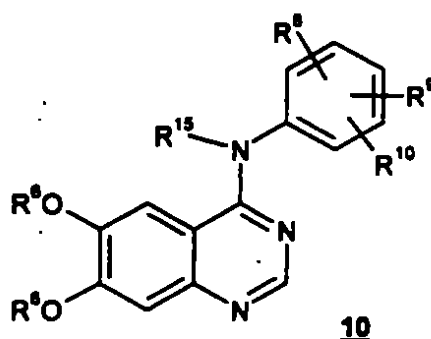
20



25

procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula
10

5

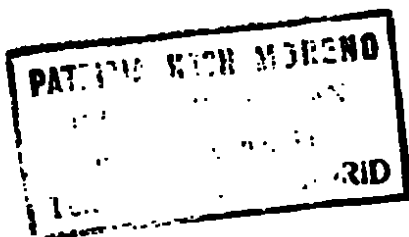


en la que R^{15} , R^6 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido
10 anteriormente, con un alcohol primario o secundario de
fórmula R^7-OH , en la que R^7 es como se ha definido
anteriormente, preferiblemente un alcohol primario, en
presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal
alcalinotérreo, como hidróxido sódico, hidróxido de litio,
15 hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico
o hidróxido potásico, preferiblemente hidróxido sódico.

La presente invención se refiere también a los
intermedios de fórmula 2 descritos anteriormente con
referencia a la preparación de los compuestos de fórmula
20 1.

Tal como se usa en el presente documento, el término
"halo" incluye, salvo que se indique lo contrario, fluoro,
cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son fluoro,
cloro y bromo.

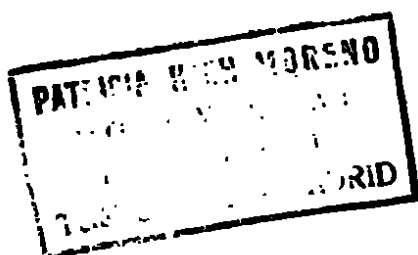
25 Tal como se usa en el presente documento, el término



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, fórmula en la que

R^{15} , R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente,

5 cada uno de R^8 , R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_j(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), en los que
 10 j es un número entero de 0 a 2, $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-O(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{12}(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_q$ (grupo heterocíclico de 4-10 miembros), en los que q es un número entero de 0 a 4; conteniendo opcionalmente el citado grupo alquilo 1 ó 2 heterorrestos seleccionados
 15 de O, $-S(O)_j-$, en el que j es un número entero de 0 a 2, y $-N(R^{12})-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos S o un átomo O y un átomo S no estén unidos directamente entre sí; estando condensados opcionalmente los citados grupos arilo y heterocíclico con un grupo arilo C_6-C_{10} , un
 20 grupo cíclico C_3-C_8 saturado o a un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y estando sustituidos opcionalmente los citados grupos alquilo, arilo y heterocíclico con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, -
 25



25

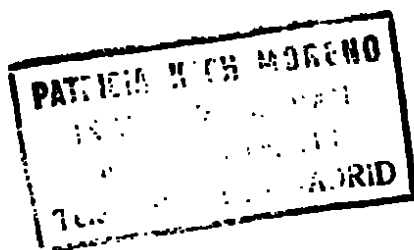
9

$C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_q$ (grupo heterocíclico de 4-10 miembros), en los que q es un número entero que varía de 0 a 4,

5 cada R^{11} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_q$ (grupo heterocíclico de 4-10 miembros), en los que q es un número entero que varía de 0 a 4; incluyendo el citado grupo alquilo 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j-$, en el que j es
10 un número entero de 0 a 2, y $-N(R^{12})-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos S o un átomo O y un átomo S no estén unidos directamente entre sí; estando opcionalmente condensados los citados grupos R^{11} arilo y heterocíclico con un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo cíclico C_3-C_6 saturado o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y
15 estando sustituidos opcionalmente los sustituyentes R^{11} antes citados, excepto H, con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,
20 $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ,

cada uno de R^{12} y R^{13} es independientemente H o alquilo C_1-C_6 y

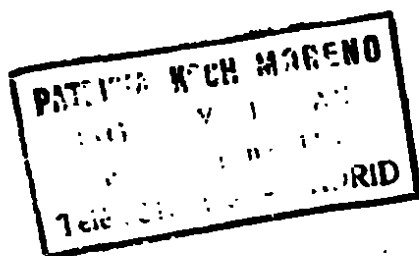
R^{14} se selecciona de los sustituyentes indicados en la
25 definición de R^{11} , excepto que R^{14} no es H,



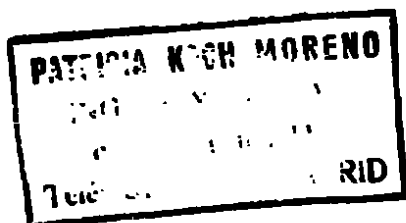
"alquilo" incluye, salvo que se indique lo contrario, radicales monovalentes de hidrocarburos saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o una combinación de los restos antes citados. Se entiende que, cuando el citado grupo alquilo incluye restos cíclicos, se requieren por lo menos tres átomos de carbono en el citado grupo alquilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" incluye, salvo que se indique lo contrario, un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, como fenilo o naftilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico de 4-10 miembros" incluye, salvo que se indique lo contrario, grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno, de O, S y N, en los que los citados grupos heterocíclicos tienen de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema de anillo pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener por lo menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzocondensados y sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Un ejemplo de grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidínilo (derivado de azetidina). Un ejemplo

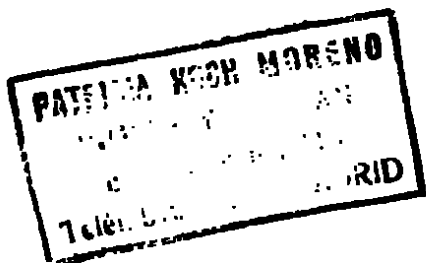


de grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, 5 tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 10 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-aza- 15 bicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizininilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, 20 quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, 25 benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo,



quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos antes citados, derivados de los compuestos relacionados anteriormente, pueden estar unidos por un C o unidos por un N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo
5 derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por el N) o pirrol-3-ilo (unido por un C).

Tal como se usa en el presente documento, la frase "sal, o sales, farmacéuticamente aceptable" incluye, salvo que se indique lo contrario, sales de grupos ácidos o
10 básicos que puedan estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una gran variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden
15 usar para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, esto es, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como las sales clorhidrato, bromhidrato,
20 yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato,
25 glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato,

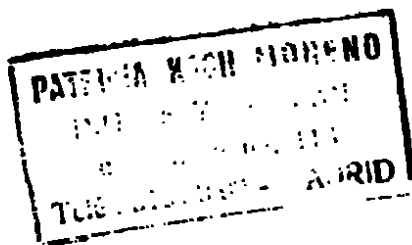


bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [esto es, 1,1'-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato)]. Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención que incluyen un resto básico, como un grupo amino, pueden
5 formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de con los ácidos mencionados anteriormente.

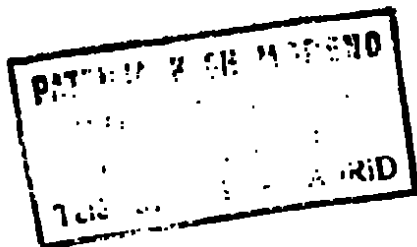
Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención que son de naturaleza ácida pueden formar sales
10 básicas, con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo y, particularmente, las sales cálcicas, magnésicas, sódicas y potásicas de los compuestos de la presente invención.

15 Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención tienen centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantiómeras y diastereómeras. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos preparados de acuerdo con
20 la presente invención y a mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula 1 también pueden existir como tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos estos tautómeros y mezclas de los mismos.

La presente invención incluye también compuestos
25 marcados isotópicamente preparados de acuerdo con la



presente invención, y las sales farmacéuticamente
aceptables de los mismos, que son idénticos a los citados
en la fórmula 1, salvo por el hecho de que uno o más átomos
están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica
5 o número másico diferente de la masa atómica o número
másico del que se encuentra habitualmente en la naturaleza.
Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos
de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono,
nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C ,
10 ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Dentro del
alcance de esta invención están compuestos preparados de
acuerdo con la presente invención, profármacos de los
mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los citados
compuestos o de los citados profármacos que contienen los
15 isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros
átomos. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la
presente invención, por ejemplo, aquéllos en los que se
incorporan isótopos radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en
ensayos de fármacos y/o de distribución en tejidos
20 sustrato. Por su facilidad de preparación y detectabilidad
se prefieren isótopos tritiados, esto es, ^3H , y de carbono
14, esto es, ^{14}C . Además, la sustitución con isótopos más
pesados, como deuterio, esto es, ^2H , puede dar ciertas
ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad
25 metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* incrementada



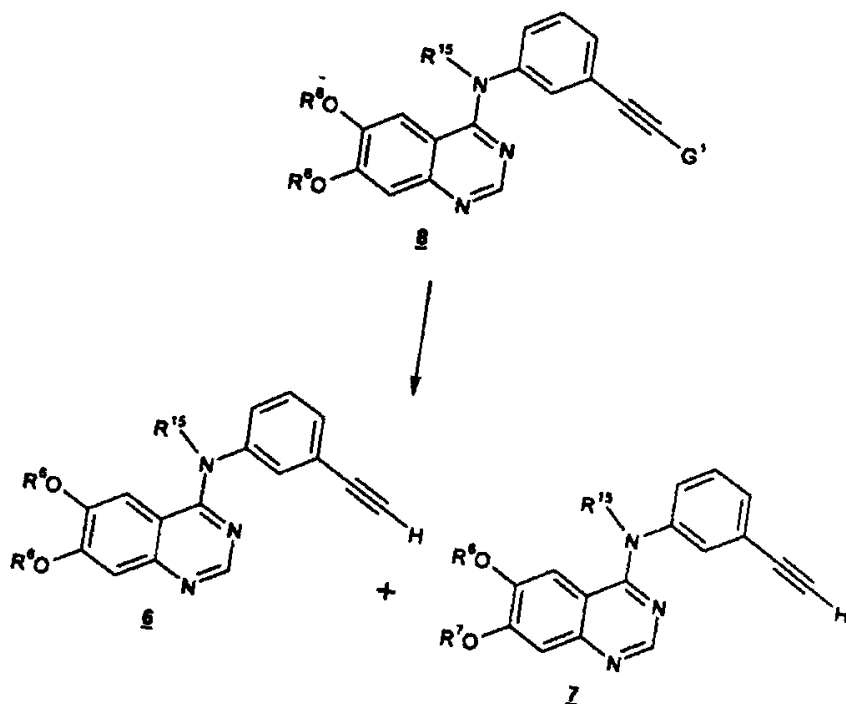
31

16

o requisitos de dosificación reducida y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula 1 de esta invención y los profármacos de los mismos se pueden
5 preparar generalmente realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente.

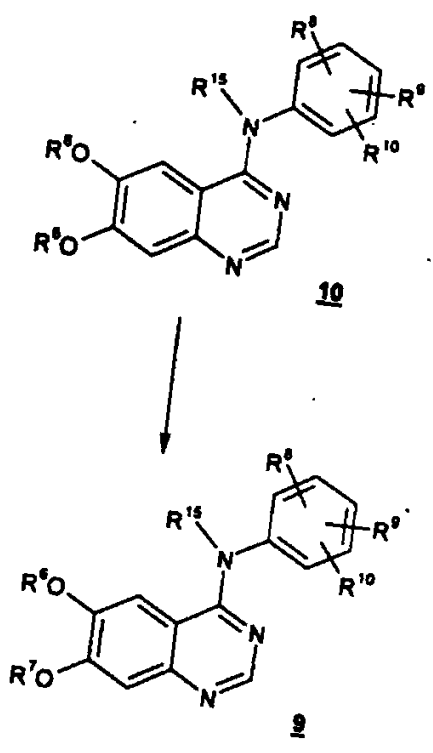
18

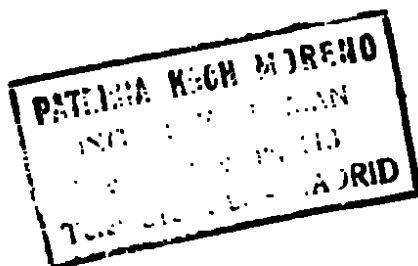
Esquema 2



19

Esquema 3





35

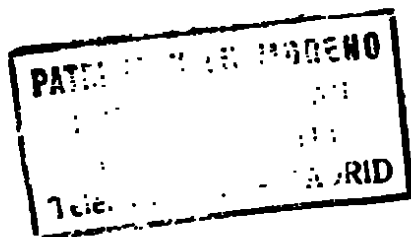
Se pueden describir los procedimientos de la presente invención haciendo referencia a los Esquemas 1 a 3 anteriores. En las reacciones descritas a continuación, todas las reacciones se realizan a presión atmosférica y a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C), salvo que se especifiquen otras condiciones. Además, salvo que se indique lo contrario, los sustituyentes R^1 - R^{10} , R^{15} , G y G' son como se han descrito anteriormente.

En el Esquema 1, se pueden preparar compuestos de fórmula 1 tratando primero el compuesto de partida 5, que se puede preparar de acuerdo con procedimientos familiares a los expertos en la materia, con cloruro de tionilo en diclorometano anhidro, a la temperatura de reflujo (aproximadamente 38-42°C a presión atmosférica), para obtener el compuesto de fórmula 3. El compuesto de fórmula 2 se puede obtener tratando el compuesto de fórmula 3 con el compuesto de fórmula 4 en un disolvente orgánico, como DMF, DMSO, THF, MeCN o una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados, preferiblemente MeCN, a una temperatura que varía de 50°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente la temperatura de reflujo. Los acrónimos antes citados son como se han definido en el "Sumario de la invención" descrito anteriormente. El compuesto de fórmula 1 se puede preparar tratando el compuesto de fórmula 2 con un hidróxido de metal alcalino o de metal

alcalinotérreo en un disolvente que comprende alquilo C_1-C_{10} sustituido por al menos un grupo hidroxilo, cuando G es $-C(OH)R^3R^4$, o con un compuesto fluoruro de tetra(alquil C_1-C_6)amonio en un disolvente aprótico, cuando G es $-SiR^3R^4R^5$.

5 Cuando G es $-C(OH)R^3R^4$, el disolvente es preferiblemente un alcohol secundario, como butan-2-ol o isopropanol, pudiendo seleccionarse el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico, preferiblemente hidróxido
10 sódico, y la reacción se realiza preferiblemente a una temperatura que varía de aproximadamente $100^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$. Cuando G es $-SiR^3R^4R^5$, el compuesto fluoruro de tetra(alquil C_1-C_6)amonio es preferiblemente fluoruro de tetra(n-butil)amonio, el
15 disolvente aprótico se puede seleccionar de THF, éter dietílico, DME, tolueno, diclorometano, cloroformo y una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados, preferiblemente THF, y la reacción se realiza
20 preferiblemente a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente $70^\circ C$. Los compuestos anticancerosos de fórmula 1 se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables como se describirá más adelante.

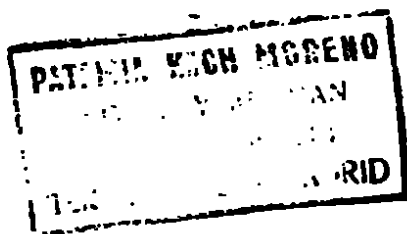
25 En el Esquema 2, se pueden preparar compuestos



37

anticancerosos de fórmulas 6 y 7 tratando el intermedio de
fórmula 8 con un alcohol primario o secundario de fórmula
 R^7-OH , en la que R^7 es como se ha definido anteriormente,
en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal
5 alcalinotérreo, como hidróxido sódico, hidróxido de litio,
hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico
o hidróxido potásico, preferiblemente hidróxido sódico, a
una temperatura que varía de aproximadamente $100^{\circ}C$ a
aproximadamente $150^{\circ}C$. El uso de un alcohol secundario de
10 fórmula R^7-OH minimizará la conversión en el análogo
asimétrico de fórmula 7 mientras que el uso de un alcohol
primario de fórmula R^7-OH incrementará la concentración
relativa del análogo asimétrico de fórmula 7. Por lo tanto,
dependiendo del análogo que se prefiera, se puede preferir
15 un alcohol primario o secundario. Los compuestos de
fórmulas 6 y 7 se pueden separar por diversos
procedimientos, como cromatografía, que son familiares a
los expertos en la materia. Los compuestos de fórmulas 6
y 7 se pueden convertir en sales farmacéuticamente
20 aceptables, como se describirá más adelante.

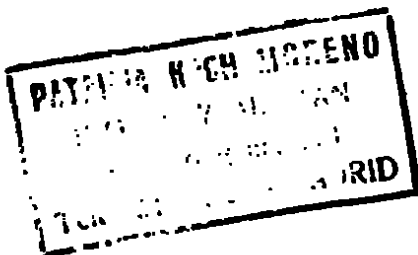
En el Esquema 3, se pueden preparar compuestos de
fórmula 9 tratando compuestos de fórmula 10 con un alcohol
primario o secundario de fórmula R^7-OH como se ha descrito
anteriormente en relación con el Esquema 2. Puesto que el
25 objetivo de la reacción del Esquema 3 es la preparación del



análogo asimétrico, se prefiere usar un alcohol primario de fórmula R^1-OH . Los compuestos de fórmula 9 se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables, como se describirá más adelante.

5 Ciertos compuestos preparados de acuerdo con la
presente invención, citados anteriormente, pueden tener
átomos de carbono asimétricos. Los compuestos que tienen
una mezcla de isómeros respecto a uno o más centros
existirán como mezclas de diastereómeros, que se pueden
10 separar en sus diastereómeros individuales basándose en
diferencias de sus propiedades físico-químicas por
procedimientos conocidos por los expertos en la materia,
por ejemplo, por cromatografía o por cristalización
fraccionada. Todos estos isómeros, incluidos las mezclas
15 de diastereómeros, se consideran parte de la invención.

Los compuestos citados anteriormente que son de naturaleza básica pueden formar una gran variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para ser administradas a mamíferos, a veces es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención, a partir de la mezcla de reacción, en forma de sal no aceptable farmacéuticamente y después convertir simplemente esta última en el compuesto en forma de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y



posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto

5 básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, como metanol o etanol. Por evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. También, la sal

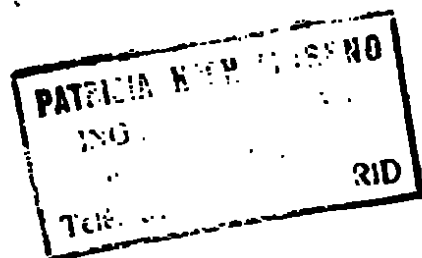
10 ácida deseada se puede precipitar en una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos citados anteriormente que son de naturaleza ácida pueden formar sales básicas con diversos

15 cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo y, particularmente, las sales sódicas y potásicas. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como

20 reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente invención. Dichas sales básicas no tóxicas incluyen las derivadas de dichos cationes farmacológicamente aceptables,

25 como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales se



40

25

pueden preparar fácilmente tratando los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene el alcóxido de metal alcalino o hidróxido de metal deseado y evaporando después hasta sequedad la solución resultante, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa también se pueden preparar mezclando soluciones de los compuestos ácidos en alcoholes inferiores y el alcóxido de metal alcalino o hidróxido de metal deseado y evaporando después hasta sequedad la solución resultante, de la misma manera que antes. En cualquier caso, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar que la reacción se completa y que se obtienen los rendimientos máximos de los productos finales deseados.

Los ejemplos proporcionados a continuación ejemplifican adicionalmente los procedimientos e intermedios de la presente invención, aunque se entiende que el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos.

20

Ejemplo 1

Preparación de 3-[(trimetilsilil)etinil]nitrobenceno

Una mezcla de 1-bromo-3-nitrobenceno (10,0 g, 49,45 mmol) y trimetilsililacetileno (8,4 ml, 59,34 mmol) se trató con trietilamina (33 ml) dando una pequeña cantidad

25



41

de precipitado blanco. La mezcla resultante se trató con diclorobis(trifenilfosfono)paladio II (7 mg, 0,01 mmol) y yoduro de cobre (I) (8,5 mg, 0,04 mmol) y se calentó a 80-85°C (temperatura de un baño de aceite) durante 4 horas.

5 La mezcla resultante de color amarillo brillante se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración con ayuda de trietilamina (33 ml). La solución amarilla transparente se concentró por evaporación y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche dando

10 el producto del título (11,11 g, 102%) en forma de un aceite de color marrón oscuro. La espectrometría de masas/cromatografía de gases indicó que el compuesto final era 100% puro; m/e: 219 (M+H)⁺.

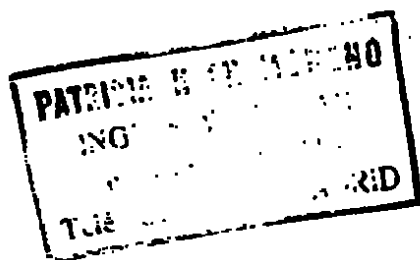
15 Ejemplo 2

Preparación de 3-[(trimetilsilil)etinil]anilina

Una mezcla del nitrocompuesto 3-[(trimetilsilil)etinil]nitrobenceno preparado como se ha descrito anteriormente (0,86 g, 3,92 mmol), en 2-propanol (30 ml),

20 se desgasificó con nitrógeno y se trató con 5% de platino sobre alúmina (268 mg). La mezcla se agitó durante 22 horas en un aparato Parr en atmósfera de hidrógeno (207 kPa). La mezcla de la reacción se filtró a través de un capa corta de Celite® (tierra de diatomeas) y se concentró por

25 evaporación dando un aceite que se secó al vacío durante



42

27

la noche dando el producto del título (692 mg, 93%) en forma de un aceite de color pardo amarillento.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,24 (9H, s), 3,56 (2H, s a), 6,62 (1H, ddd, $J=1,0, 2,3, 8,0$), 6,78 (1H, t, $J=2,2$), 6,87 (1H, dt, $J=7,7, 1,2$), 7,07 (1H, t, $J=7,8$).

δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 93,4, 105,4, 115,6, 118,2, 122,4, 123,8, 129,2, 146,2.

m/e: 190 ($M+H$)⁺.

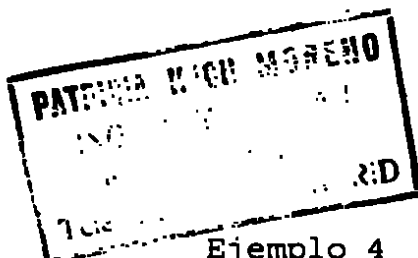
10 Ejemplo 3

Preparación de monoclórhidrato de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-N-{3-[(trimetilsilil)etinil]fenil}-4-quinazolinamina

Se trató 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (942 mg, 3,01 mmol) con una solución de anilina (645 mg, 3,41 mmol) en 2-propanol (14 ml) y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (5 ml) y se secó al vacío durante la noche dando el producto del título (1,33 g, 88%) en forma de un sólido blanco.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 0,21 (9H, s), 3,38 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,72 (2H, m), 3,77 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,53 (2H, s), 7,20 (1H, t, $J=7,8$), 7,23-7,28 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J=7,8$), 7,88 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,42 (1H, s).

25 m/e: 466 ($M+H$)⁺.

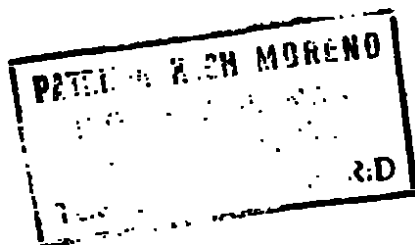
Ejemplo 4Preparación de monoclórhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Una suspensión del compuesto de sililo monoclórhidrato
 5 de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-N-{3-[(trimetilsilil)etinil]fenil}-4-quinazolinamina preparado anteriormente
 (1,22 g, 2,43 mmol), en tetrahidrofurano (6,1 ml), se trató
 con una solución 1M de fluroruro de tetra(n-butil)amonio
 (2,6 ml, 2,55 mmol) en tetrahidrofurano y se agitó a
 10 temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se trató con
 2-propanol (12,2 ml) y se concentró por evaporación. El
 aceite en 2-propanol (20 ml) se trató con ácido clorhídrico
 concentrado (0,2 ml) dando un precipitado. La mezcla se
 agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se
 15 recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (2 ml) y se
 secó al vacío dando el producto del título (747 mg, 72%)
 en forma de un sólido blanquecino (p.f. 226-229°C).

δ_H (300 MHz, d_6 -DMSO): 3,36 (6H, s), 3,77-3,80 (4H,
 m), 4,30 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,41 (1H, d, J=7,8), 7,50
 20 (1H, t, J=7,9), 7,79 (1H, d, J=8,1), 7,88 (1H, s), 8,40
 (1H, s), 8,86 (1H, s), 11,48 (1H, s a).

δ_C (100 MHz, d_6 -DMSO): 58,4, 58,5, 68,7, 69,2, 69,7,
 67,0, 81,3, 83,0, 100,3, 105,2, 107,2, 121,9, 125,4, 127,6,
 128,9, 129,2, 135,2, 137,7, 148,3, 149,2, 155,4, 158,0.

25 m/e: 394 (M+H)⁺.



44

Ejemplo 5Preparación de monoclórhidrato de 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]aminofenil]-2-metil-3-butin-2-ol

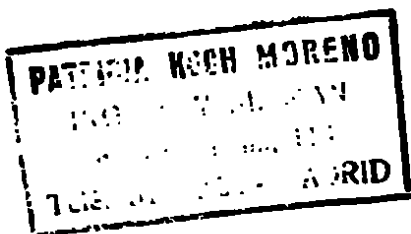
Se calentó a reflujo durante 5 horas 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (15 g, 48 mmol), 4-(3-amino-
5 fenil)-2-metil-3-butin-2-ol (9,2 g, 52,8 mmol) y acetonitrilo (225 ml). La mezcla se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (15 ml) y se secó al vacío durante
10 la noche dando el producto del título (23,4 g, 100%) en forma de un sólido blanco.

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,44 (6H, s), 3,31-3,32 (6H, m), 3,69-3,75 (4H, m), 4,24-4,30 (2H, m), 4,35-4,37 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,72-7,74 (2H, m), 8,47
15 (1H, s), 8,79 (1H, s), 11,64 (1H, s).

m/e: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 6Preparación de 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]aminofenil]-2-metil-3-butin-2-ol

Se agitaron a temperatura ambiente monoclórhidrato de 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]aminofenil]-2-metil-3-butin-2-ol preparado anteriormente (19,0 g, 39,7 mmol), agua (95 ml) y acetato de etilo (380 ml) para
25 formar una mezcla. Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con



45

solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se concentró al vacío a un volumen de aproximadamente 190 ml. Después de un período de granulación en un baño de hielo, se formaron cristales del producto del título que se filtraron y se secaron dando el producto (15,13 g, 86%).

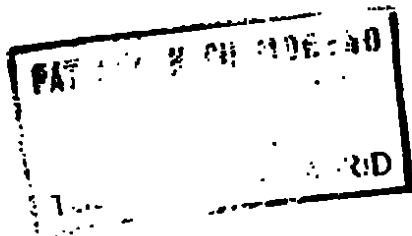
δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,56 (6H, s), 3,35 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,7-3,71 (4H, m), 4,13-4,19 (4H, m), 7,0 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,3 (1H, m), 7,6 (2H, m), 8,55 (1H, s).

m/e: 452 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 7

Preparación de monoclórhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se agitaron a temperatura ambiente monoclórhidrato de 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol preparado como se ha descrito anteriormente (32,34 g, 66,3 mmol), agua (300 ml) y butan-1-ol (600 ml) para formar una mezcla. Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se concentró a presión atmosférica por lo que se separó azeotrópicamente agua de la solución de butan-1-ol. El volumen final de la solución de butan-1-ol fue aproximadamente 300 ml. Se añadió



47

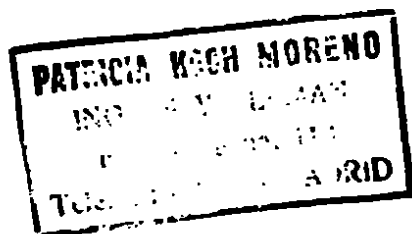
32

volumen final de la solución de butan-1-ol fue aproximadamente 300 ml. Se añadió hidróxido sódico sólido anhidro (0,13 g, 3,3 mmol) a la solución de butan-1-ol secada azeotrópicamente y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 115-120°C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 15-25°C, se añadió ácido metanosulfónico (4,6 ml) y se granuló la mezcla durante la noche a 20-25°C para establecer la cristalización. Por filtración se aislaron cristales del producto del título que se lavaron con butan-1-ol (25 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el butan-1-ol. Rendimiento: 29,16 g, 90%. Pureza por HPLC: 96,7%.

Ejemplo 9

15 Preparación de monoclórhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se agitaron 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butan-2-ol preparado anteriormente (20,0 g, 44,3 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (0,09 g, 2,2 mmol) y butan-2-ol (400 ml) y se calentaron a reflujo a 100-102°C durante 36 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 15-25°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (4,1 ml). La mezcla resultante se granuló durante la noche a 20-25°C para establecer la cristalización. Por filtración se aislaron cristales del



48

33

producto del título que se lavaron con butan-2-ol (25 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el butan-2-ol. Rendimiento: 17,7 g, 93%. Pureza por HPLC: 99,1%.

5 Ejemplo 10

Preparación de monoclórhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se agitaron 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol preparado
10 anteriormente (20,0 g, 44,3 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (260 mg, 6,5 mmol) y propan-2-ol (200 ml) y se calentaron en un recipiente a presión a 135-140°C durante 23 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 60-65°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (4,8 ml). La mezcla
15 resultante se granuló durante la noche a 20-25°C para establecer la cristalización. La mezcla se trató con agua (10 ml), se agitó a 58-60°C durante 21 horas, se enfrió a 15-20°C y se granuló durante 2 horas. Por filtración se aislaron cristales del producto del título que se lavaron
20 con propan-2-ol (2x30 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el propan-2-ol. Rendimiento: 17,6 g, 92%.

Ejemplo 11

Preparación de monoclórhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

25



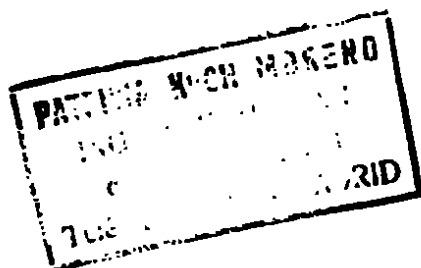
49

Se agitó 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol preparado anteriormente (5,0 g, 11 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (44 mg, 11 mmol) y 2-metoxietanol (50 ml) y se calentó a reflujo durante 47 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 20-25°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,1 ml). La mezcla resultante se granuló a 20-25°C durante 1 hora para establecer la cristalización. Por filtración se aislaron cristales del producto del título que se lavaron con 2-metoxietanol (10 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el 2-metoxietanol. Rendimiento: 3,73 g, 78%.

Ejemplo 12

15 Preparación de metanosulfonato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se agitaron 4-{3[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol preparado anteriormente (20,0 g, 44,3 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (0,09 g, 2,2 mmol) y butan-2-ol (400 ml) y se calentaron a reflujo a 100-102°C durante 36 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 15-25°C y se añadió ácido metanosulfónico (5,1 g, 53,2 mmol). La mezcla resultante se granuló durante la noche a 20-25°C para establecer la cristalización. Por filtración se aislaron cristales del



50

35

producto del título que se lavaron con butan-2-ol (25 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el butan-2-ol. Rendimiento: 19,45 g, 90%. Pureza por HPLC: 98,5%.

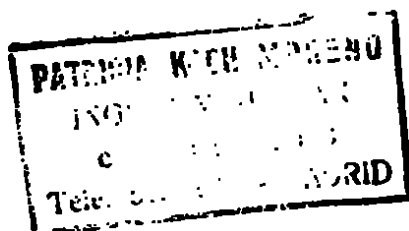
5 Ejemplo 13

Preparación de N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se calentaron a 78-82°C durante 16 horas 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (50 g, 160 mmol), 3-etil-
10 anilina (21,34 g, 176 mmol) y propan-2-ol (500 ml). La mezcla se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 1 hora. Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (200 ml) y
15 salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró dando un aceite. Este aceite se dejó solidificar y se secó al vacío a 20-25°C dando el producto del título (57,2 g, 90%) en forma de un sólido blanco. P.f. 72-74°C.

20 δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,16 (3H, t, $J=7,6$), 2,58 (2H, q, $J=7,6$), 3,32 (3H, s), 3,34 (3H, s), 2,01-2,47 (2H, m), 2,08-2,54 (2H, m), 4,07-4,12 (4H, m), 6,91 (1H, d, $J=7,6$), 7,11 (1H, s), 7,21 (1H, t, $J=7,8$), 7,35 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J=8,0$), 8,13 (1H, s a), 8,58 (1H, s).

25 δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 15,4, 28,8, 59,1, 68,2, 68,9,



51

36

70,4 70,8, 103,0, 108,3, 109,3, 119,7, 121,7, 123,9,
128,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,6, 153,6, 154,4, 156,9.

$\nu_{\max}$ (KBr, cm^{-1}): 3.136 (s), 1.624 (s), 1.575 (s), 1.535
(s), 1.487 (s).

5 m/z : 398 ($M+H$)⁺.

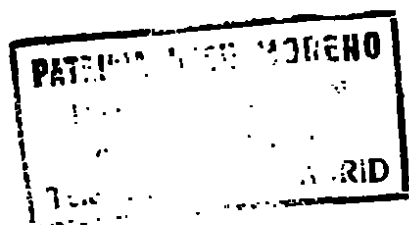
Análisis encontrado: C 65,64; H 6,96; N 10,32. El
 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ requiere C 65,73; H 6,90; N 10,45%.

Ejemplo 14

10 Preparación de N-(3-etilfenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-ben- ciloxi-4-quinazolinamina

Se calentaron a 150-152°C durante 23 horas N-(3-etil-
fenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina preparada
como se ha descrito anteriormente (4,0 g, 10 mmol),
15 hidróxido sódico sólido anhidro (104 mg, 2,6 mmol) y
alcohol bencílico (20 ml). La mezcla de la reacción se dejó
enfriar a temperatura ambiente y se purificó por
cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un
sistema de gradiente con acetato de etilo/hexano como
20 eluyente, dando un sólido blanco que se secó al vacío a 45-
50°C dando el producto del título (2,52 g, 58%). P.f. 156-
157°C.

δ_H (300 MHz, CDCl_3): 1,17 (3H, t, $J=7,6$), 2,58 (2H, q,
 $J=7,6$), 3,33 (3H, s), 3,65-3,68 (2H, m), 4,07-4,11 (2H, m),
25 5,11 (2H, s), 6,93 (1H, d, $J=7,7$), 7,18-7,29 (5H, m), 7,35-



7,42 (4H, m), 7,50 (1H, d, J=8,0), 8,20 (1H, s a), 8,61 (1H, s).

δ_c (75,5 MHz, $CDCl_3$): 14,2, 15,4, 28,8, 59,2, 69,2, 70,7, 70,8, 103,2, 109,1, 109,4, 119,7, 121,7, 124,0, 127,3, 128,1, 128,5, 128,8, 135,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,9, 153,7, 154,2, 156,9.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1.625, 1.611, 1.576.

m/z: 430 (M+H)⁺.

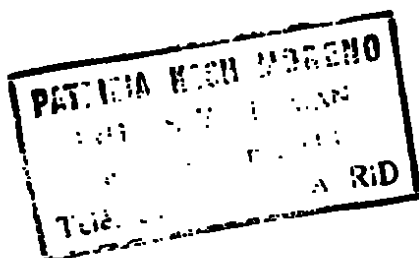
Análisis encontrado: C 71,42; H 6,50; N 9,48. El $C_{26}H_{27}N_3O_3$ requiere C 72,70; H 6,34; N 9,78%.

Ejemplo 15

Preparación de N-(3-etilfenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-butiloxi-4-quinazolinamina

Se calentaron a reflujo durante 12 días N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina preparada anteriormente (4,0 g, 10 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (94 g, 2,36 mmol) y butan-1-ol (20 ml). La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente con acetato de etilo/hexano como eluyente, dando un sólido blanco que se secó al vacío a 45-50°C dando el producto del título (2,57 g, 65%). P.f. 90-92°C.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,93 (3H, t, J=7,4), 1,19 (3H, t,



53

38

J=7,6), 1,45 (2H, sextete, J=7,5), 1,79 (2H, pentete, J=6,9), 2,61 (2H, q, J=7,6), 3,39 (3H, s), 3,70-3,74 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,6), 4,12-4,15 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=7,7), 7,15 (1H, s), 7,24 (1H, t, J=7,8), 7,34 (1H, s),
5 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=8,0), 7,95 (1H, s a), 8,60 (1H, s).

δ_c (75,5 MHz, $CDCl_3$): 13,8, 15,4, 19,2, 28,8, 30,8, 59,3, 68,7, 69,3, 70,9, 103,2, 108,2, 108,9, 119,6, 121,6, 124,0, 128,9, 138,6, 145,2, 147,2, 148,8, 153,6, 154,9,
10 156,8.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1.618, 1.576, 1.519.

m/z: 396 (M+H).⁺

Análisis encontrado: C 70,90; H 7,56; N 10,66. El $C_{23}H_{29}N_3O_3$ requiere C 69,85; H 7,39; N 10,63%.

15

Ejemplo 16

Preparación de N-(4-metoxifenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se calentaron a 78-82°C durante 16 horas 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (25 g, 79,9 mmol), 4-anisidina (9,8 g, 79,9 mmol) y propan-2-ol (250 ml). La mezcla se dejó enfriar a 5-10°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se lavó con propan-2-ol (25 ml). El sólido aislado se recrystalizó en etanol/agua y se secó durante la noche a 40-45°C en una estufa al
20
25

54

[illegible]

vacío. El sólido recristalizado se mezcló con agua (100 ml) y acetato de etilo (250 ml). Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró dando un sólido blanco que se secó al vacío a 40-45°C dando el producto del título (20,86 g, 65%). P.f. 186-187°C.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,31 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,62-
10 3,65 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,04-4,11
(4H, m), 6,83 (2H, d, $J=9,0$), 7,09 (1H, s), 7,33 (1H, s),
7,46 (2H, d, $J=9,0$), 8,12 (1H, s a).

δ_c (75,5 MHz, $CDCl_3$): 55,4, 59,2, 68,2, 69,0, 70,4, 70,8, 103,1, 108,3, 109,1, 114,2, 124,7, 131,4, 146,8, 148,6, 153,7, 154,3, 156,7, 157,3.

$$\nu_{\max} \text{ (KBr, cm}^{-1}\text{): } 1.619, 1.590, 1.582, 1.511.$$

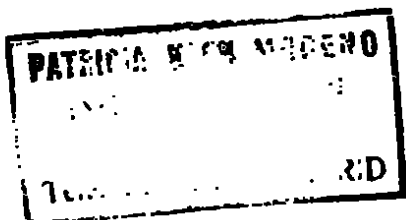
m/z : 400 $(M+H)^+$.

Análisis encontrado: C 63,30; H 6,37; N 10,47. El $C_7H_7N_2O_2$ requiere C 63,42; H 6,31; N 10,52%.

Ejemplo 17

Preparación de N-(4-metoxifenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-ben-
ciloxi-4-quinazolinamina

Se calentaron a 145-150°C durante 18 horas N-(4-
25 metoxi-fenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina



55

preparada anteriormente (2,0 g, 4,6 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (104 mg, 2,6 mmol) y alcohol bencílico (20 ml). La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre
5 gel de sílice usando un sistema de gradiente con acetato de etilo/hexano como eluyente, dando un sólido blanco que se secó a 45-50°C al vacío dando el producto (0,915 g, 42%). P.f. 208-209°C.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,34 (3H, s), 3,91 (2H, t,
10 $J=4,2$), 3,74 (3H, s), 4,10 (2H, s a), 5,13 (2H, s), 6,83 (2H, d, $J=8,9$), 7,20-7,30 (5H, m), 7,36-7,38 (3H, m), 7,47 (2H, d, $J=8,9$), 8,10 (1H, s a), 8,54 (1H, s).

δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 55,5, 59,3, 69,2, 70,7, 70,9, 103,3, 109,0, 109,1, 114,2, 124,6, 127,3, 128,1, 128,5,
15 131,3, 135,8, 146,8, 148,8, 153,7, 154,2, 154,2, 156,8, 157,2.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1.619, 1.580, 1.511.

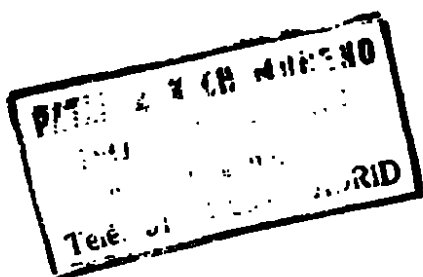
m/z : 432 ($M+H$)⁺.

Análisis encontrado: C 69,48; H 5,85; N 9,68. El
20 $C_{23}H_{23}N_3O_4$ requiere C 69,59; H 5,84; N 9,74%.

Ejemplo 18

Preparación de N-fenil-N-metil-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

25 Se calentaron a 78-82°C durante 24 horas 4-cloro-6,7-



56

41

bis(2-metoxietoxi)quinazolina (10 g, 31,97 mmol), N-metil-anilina (3,5 ml, 31,97 mmol) y acetonitrilo (100 ml). La mezcla se dejó enfriar a 5-10°C y se agitó durante 0,5 horas. El sólido se recogió por filtración y se secó a 50-55°C durante 5 horas en una estufa al vacío. El sólido aislado se mezcló con agua (50 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró dando un sólido blanco que se secó al vacío a 50-55°C dando el producto del título (8,55 g, 70%). P.f. 109-111°C.

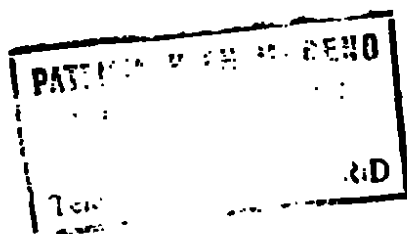
δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,33 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,42-3,45 (2H, m), 3,48-3,51 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,74-3,78 (2H, m), 4,16-4,20 (2H, m), 6,33 (1H, s), 7,11-7,20 (4H, m), 7,83 (2H, t, $J=7,8$), 8,68 (1H, s).

δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 42,0, 59,2, 59,3, 67,6, 68,2, 70,3, 70,4, 106,5, 107,9, 110,9, 125,8, 126,0, 129,9, 147,0, 148,4, 148,7, 153,0, 153,4, 160,4.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1.615, 1.571, 1.497.

m/z 384 ($M+H$)⁺

Análisis encontrado: C 65,85; H 6,52; N 11,01. El $C_{21}H_{25}N_3O_4$ requiere C 65,78; H 6,57; N 10,96%.



57

Ejemplo 19Preparación de N-fenil-N-metil-6-(2-metoxietoxi)-7-butil-oxi-4-quinazolinamina

Se calentaron a reflujo durante 24 horas N-metil-N-fenil-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina preparada como se ha descrito anteriormente (1,0 g, 2,61 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (97,5 mg, 2,43 mmol) y butan-1-ol (10 ml). La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente con acetato de etilo/hexano como eluyente, dando un sólido blanco que se secó a 45-50°C al vacío dando el producto del título (517 mg, 52%). P.f. 62-63°C.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,93 (3H, t, $J=7,4$), 1,45 (2H, sextete, $J=7,4$), 1,80 (2H, pentete, $J=6,7$), 3,35 (3H, s), 3,44-3,52 (4H, m), 3,59 (3H, s), 4,05 (2H, t, $J=6,7$), 6,34 (1H, s), 7,12-7,21 (4H, m), 7,34 (2H, t, $J=7,7$), 8,69 (1H, s).

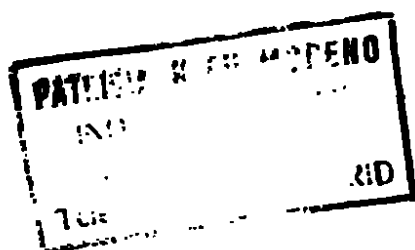
δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 13,8, 19,2, 30,7, 42,0, 59,2, 67,8, 68,6, 70,4, 106,5, 107,7, 110,6, 125,8, 125,9, 129,9, 147,0, 148,6, 153,0, 153,8, 160,4.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1.616, 1.572, 1.543.

m/z : 382 ($M+H$)⁺.

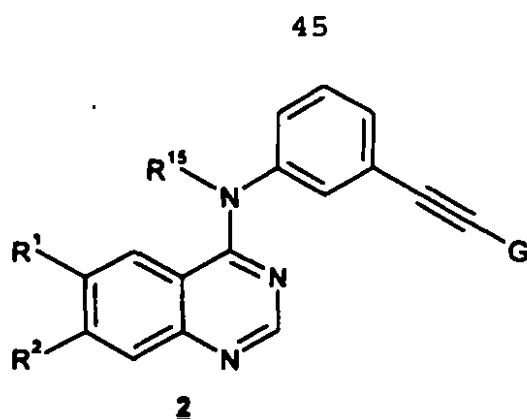
Análisis encontrado: C 69,39; H 7,38; N 10,86. El

58



43

$C_{22}H_{27}N_3O_3$, requiere C 69,27; H 7,14; N 11,02%.



5 en la que R_{15} , R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente y G es un grupo bloqueante seleccionado de $-C(OH)R^3R^4$ y $-SiR^3R^4R^5$, en los que cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es
10 independientemente alquilo C_1-C_6 ,
con (a) un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo en un disolvente que comprende alquilo C_1-C_{10} hidroxisustituido, cuando G es $-C(OH)R^3R^4$, o (b) un
15 compuesto fluoruro de tetra(alquil C_1-C_6)amonio en un disolvente aprótico, cuando G es $-SiR^3R^4R^5$.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G es $-C(OH)R^3R^4$, el citado disolvente es un alcohol secundario y el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se selecciona de hidróxido
20 sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el citado disolvente es butan-2-ol o isopropanol o una mezcla de los dos disolventes y el citado
25 hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo es

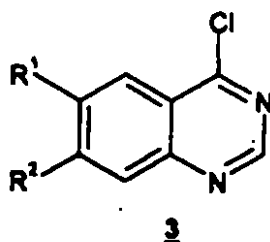
hidróxido sódico.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G es $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$, el citado compuesto fluoruro de tetra(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amonio es fluoruro de tetra(n-butil)amonio y el citado disolvente aprótico se selecciona de tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, tolueno, diclorometano, cloroformo y una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son 2-metoxietoxi y R^{15} es H.

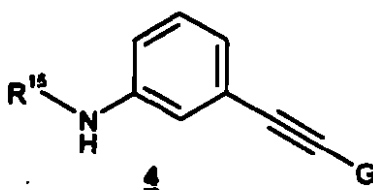
6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el citado compuesto de fórmula 2 se prepara tratando un compuesto de fórmula 3

15



en la que R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula 4

20



25 en la que R^{15} y G son como se han definido en la

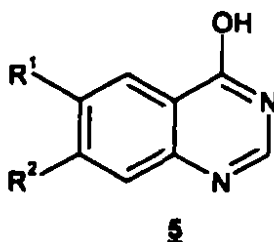
reivindicación 1.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula 3 se trata con el compuesto de fórmula 4 en un disolvente orgánico
5 seleccionado de dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo y una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el citado disolvente es acetonitrilo, R^1 y R^2
10 son 2-metoxietoxi y R^3 es H.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula 3 se prepara tratando un compuesto de fórmula 5

15

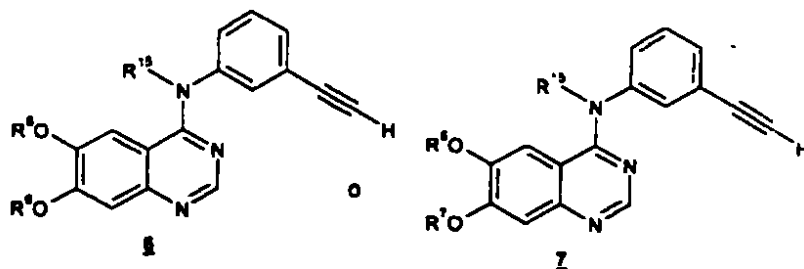


con cloruro de tionilo en diclorometano anhidro.

20 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^1 y R^2 son 2-metoxietoxi.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 6 ó 7

5



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, fórmulas en las que:

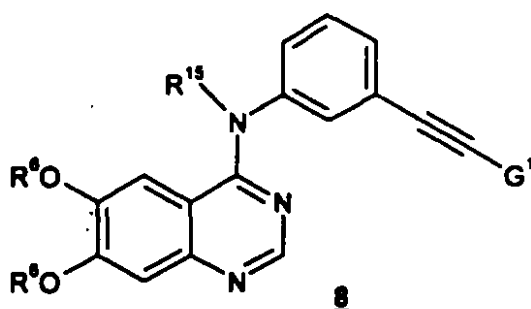
- 10 R^6 es alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$,
 R^7 es alquilo C_1-C_{10} o $-(alquil\ C_1-C_6)(arilo\ C_6-C_{10})$, en los que los grupos R^7 antes citados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquil C_1-C_6)sulfonilo, alquilo C_1-C_6 ,
 15 alcoxi C_1-C_6 , ariloxi C_6-C_{10} o (aril C_6-C_{10})sulfonilo,

cada m es independientemente un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de 0 a 3,

- R^{15} es H, alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q(arilo\ C_6-C_{10})$, en el que
 20 q es un número entero de 0 a 4,
 procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula 8

PATENCIA N.º 40800
D

49



5

en la que R^6 y R^{15} son como se han definido anteriormente y G^1 es $-C(OH)R^3R^4$, en el que cada uno de R^3 y R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6 ,

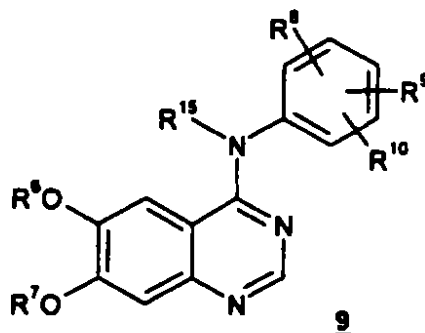
10 con un alcohol primario o secundario de fórmula R^7-OH , en la que R^7 es alquilo C_1-C_{10} o (alquil C_1-C_6) (arilo C_6-C_{10}), estando opcionalmente sustituidos los grupos R^7 antes citados con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
15 trifluorometoxi, (alquil C_1-C_6)sulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi C_6-C_{10} y (aril C_6-C_{10})sulfonilo, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación
20 11, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación
25 12, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de

metal alcalinotérreo es hidróxido sódico, R^6 es H, R^{15} es 2-metoxietoxi y el citado alcohol de fórmula R^7-OH es un alcohol secundario.

14. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 9



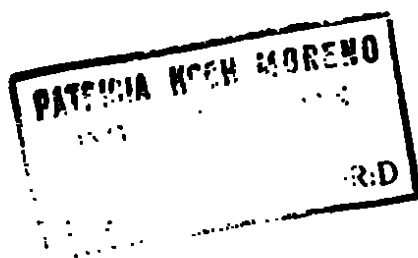
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, fórmula en la que:

15 R^6 es alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$,

R^7 es alquilo C_1-C_{10} o $-(alquil C_1-C_6)(arilo C_6-C_{10})$, en los que los grupos R^7 antes citados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquil C_1-C_6)sulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxí C_1-C_6 , ariloxi C_6-C_{10} y (aril C_6-C_{10})sulfonilo,

cada m es independientemente un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de 0 a 3,

cada uno de R^8 , R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , halo, ciano, nitro,



trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,
 $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{11}$,
 $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$,
 $-S(O)_j(CH_2)_q(\text{arilo } C_6-C_{10})$, $-S(O)_j(\text{alquilo } C_1-C_6)$, en los que
 5 j es un número entero de 0 a 2, $-(CH_2)_q(\text{arilo } C_6-C_{10})$,
 $-O(CH_2)_q(\text{arilo } C_6-C_{10})$, $-NR^{12}(CH_2)_q(\text{arilo } C_6-C_{10})$ y
 $-(CH_2)_q(\text{grupo heterocíclico de 4-10 miembros})$, en los que
 q es un número entero de 0 a 4; conteniendo opcionalmente
 el citado grupo alquilo 1 ó 2 heterorrestos seleccionados
 10 de O, $-S(O)_j-$, en el que j es un número entero de 0 a 2,
 y $-N(R^{12})-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos
 S o un átomo O y un átomo S no estén unidos directamente
 entre sí; estando condensados opcionalmente los citados
 grupos arilo y heterocíclico con un grupo arilo C_6-C_{10} , un
 15 grupo cíclico C_3-C_8 saturado o un grupo heterocíclico de 4-
 10 miembros; y estando sustituidos opcionalmente los
 citados grupos alquilo, arilo y heterocíclico con 1 a 5
 sustituyentes seleccionados independientemente de halo,
 ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,
 20 trifluorometoxi, azido, $-NR^{12}SO_2R^{14}$,
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$,
 $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} ,
 $-(CH_2)_q(\text{arilo } C_6-C_{10})$ y $-(CH_2)_q(\text{grupo heterocíclico de 4-10}$
 miembros), en los que q es un número entero que varía de
 25 0 a 4,

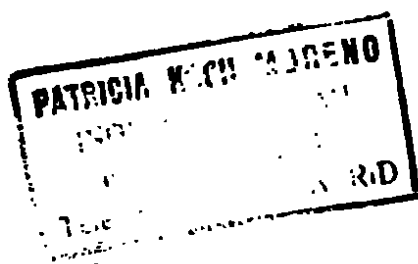
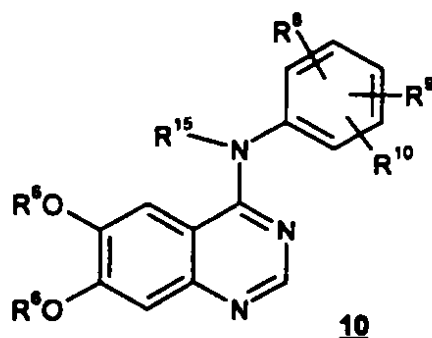
cada R^{II} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_q$ (grupo heterocíclico de 4-10 miembros), en los que q es un número entero que varía de 0 a 4; incluyendo opcionalmente el citado grupo alquilo 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j$, en el que que j es un número entero de 0 a 2, y $-N(R^{12})-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos S o un átomo O y un átomo S no estén unidos directamente entre sí; estando condensados opcionalmente los citados grupos arilo y heterocíclico R^{II} con un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo cíclico C_5-C_8 saturado o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y estando sustituidos opcionalmente los sustituyentes R^{II} antes citados, excepto H, con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ,

cada uno de R^{12} y R^{13} es independientemente H o alquilo C_1-C_6 ,

R^{14} se selecciona de los sustituyentes indicados en la definición de R^{II} , excepto H,

R^{15} es H, alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), en el que q es un número entero de 0 a 4,

procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula

10

5

10

15

en la que R¹⁵, R⁶, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se han definido anteriormente, con un alcohol primario o secundario de fórmula R⁷-OH, en la que R⁷ es alquilo C₁-C₁₀ o (alquil C₁-C₆)(arilo C₆-C₁₀), estando sustituidos opcionalmente los grupos R⁷ antes mencionados con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquil C₁-C₆)sulfonilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi C₆-C₁₀ y (aril C₆-C₁₀)sulfonilo, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

20

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico.

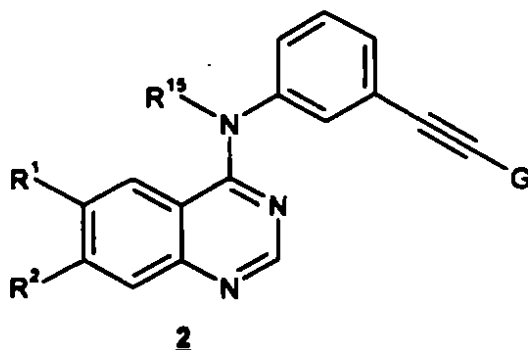
25

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo es hidróxido sódico y el citado

alcohol de fórmula R^7-OH es un alcohol primario.

17. Un compuesto de fórmula 2

5



en la que:

10

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{10} y alcoxi C_1-C_{10} , en el que los citados alquilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ,

15

G es un grupo bloqueante seleccionado de $-C(OH)R^3R^4$ y $-SiR^3R^4R^5$,

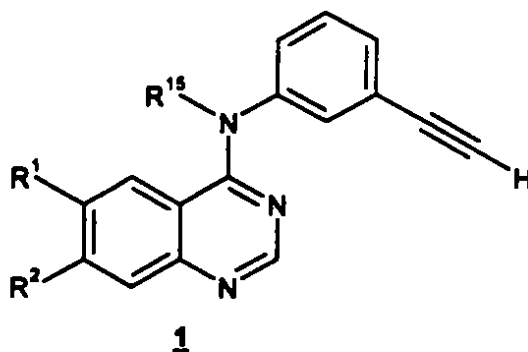
cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 y

20

R^{15} es H, alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), en el que q es un número entero de 0 a 4.

Resumen

La presente invención se refiere a procedimientos e intermedios para preparar compuestos de fórmula 1



10

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como compuestos estructuralmente relacionados, fórmula en la que R¹, R² y R¹⁵ son como se han definido en la Memoria. Los compuestos antes mencionados son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como cánceres, en mamíferos.

15

PATRICIA KOCH MORENO
ING.
c
Telé. 311.111 MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 18-02-2000

PATRICIA KOCH MORENO
ING.
c
Telé. 311.111 MADRID

Handwritten signature

72

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 5195990 - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a 18.02.2000

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 5195990 - MADRID



PA 175010

73 74

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

November 24, 1999

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

APPLICATION NUMBER: 60/127,072

FILING DATE: March 31, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

T. Lawrence

**T. LAWRENCE
Certifying Officer**

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

A/PROV 74 78

64821 U.S. PT
03/31/99

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number		PC 10188	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)				
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)	
NORRIS	TIMOTHY		27 FRIAR TUCK DRIVE, GALES FERRY, CONNECTICUT	
SANTAFIANOS	DINOS		93 GERALD DRIVE, MANCHESTER, CONNECTICUT	
LEHNER	RICHARD	S.	12 WINDWARD LANE, LEDYARD, CONNECTICUT	
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)				
PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PREPARING ANTI-CANCER COMPOUNDS				
CORRESPONDENCE ADDRESS				
Paul H. Ginsburg Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York, NY 10017-5755				
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)				
☒ Specification Number of Pages 20 pp. ☒ Claim(s) Number of Pages 6 pages ☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract 1 page				
METHOD OF PAYMENT (check one)				
☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00

64821 U.S. PT
03/31/99

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Bryan Zielinski

DATE: March 31, 1999

TYPED or PRINTED NAME BRYAN ZIELINSKI

REGISTRATION NO: 34,462
(if appropriate)

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

EXPRESS MAIL
NO. EL162026990US

PROVISIONAL APP COVER SHEET, 395

5 PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PREPARING ANTI-CANCER COMPOUNDS

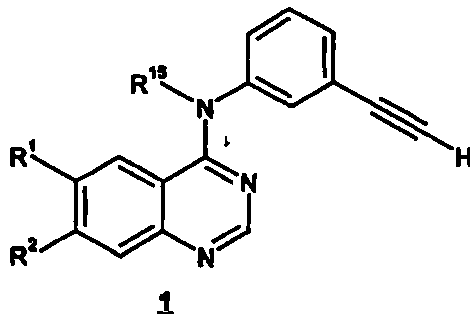
Background of the Invention

The present invention relates to processes and intermediates for preparing compounds that are useful in the treatment of hyperproliferative disorders, such as cancers, in mammals.

10 United States patent 5,747,498, which issued on May 5, 1998 and is incorporated herein by reference in its entirety, refers to a novel series of quinazoline derivatives, including [6,7-bis(2-methoxyethoxy)-quinazolin-4-yl]-(3-ethynylphenyl)amine hydrochloride, which are inhibitors of the erbB family of oncogenic and protooncogenic protein tyrosine kinases, such as epidermal growth factor receptor (EGFR), and are therefore useful for the treatment of
15 proliferative disorders, such as cancers, in humans. United States provisional patent application entitled "N-(3-ethynylphenylamino)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine Mesylate Anhydrate And Monohydrate," filed April 29, 1998, with named inventors T. Norris, D. Santaflanos, D.J.M. Allen, R.M. Shanker, and J.W. Raggon, Attorney docket PC 10074, which is incorporated herein by reference in its entirety, refers to N-(3-ethynylphenylamino)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine mesylate anhydrate and hydrate forms which possess the same anti-cancer utility as the corresponding hydrochloride salt referred to above. The present invention relates to methods and intermediates for preparing anti-cancer compounds referred to in the United States patent and patent application referred to above.

Summary of the Invention

25 The present invention relates to a process for preparing compounds of the formula



and pharmaceutically acceptable salts and solvates of said compounds, wherein:

R^1 and R^2 are each independently selected from C_1 - C_{10} alkyl and C_1 - C_{10} alkoxy wherein said alkyl and alkoxy are optionally substituted by up to 2 substituents independently
30 selected from hydroxy and C_1 - C_8 alkoxy;

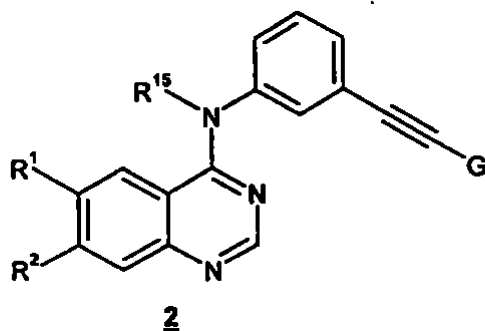
R^{13} is H, C_1 - C_{10} alkyl, or $-(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, wherein q is an integer from 0 to 4;

which comprises treating a compound of the formula 2

EXPRESS MAIL
NO. EL162026990 U.S.

60137072-033199

7677



wherein R^{15} , R^1 and R^2 are as defined above, and G is a blocking group selected from $-C(OH)R^3R^4$ and $-SiR^3R^4R^5$;

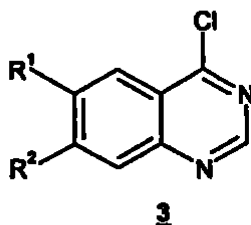
R^3 , R^4 and R^5 are each independently C_1 - C_6 alkyl;

with either (a) an alkali-metal or alkaline-metal hydroxide in a solvent comprising a hydroxy-substituted C_1 - C_{10} alkyl where G is $-C(OH)R^3R^4$, or (b) a tetra- $(C_1$ - C_6 alkyl)-ammonium fluoride compound in an aprotic solvent where G is $-SiR^3R^4R^5$.

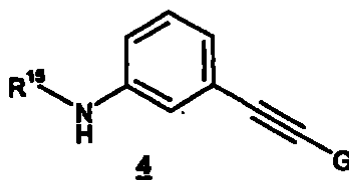
In a preferred embodiment, where G is $-C(OH)R^3R^4$, said solvent is a secondary alcohol, such as butan-2-ol or isopropanol, and said alkali-metal or alkaline-metal hydroxide is selected from sodium hydroxide, lithium hydroxide, cesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide and potassium hydroxide, most preferably sodium hydroxide.

In another preferred embodiment, where G is $-SiR^3R^4R^5$, said tetra- $(C_1$ - C_6 alkyl)-ammonium fluoride compound is tetra- $(n$ -butyl)-ammonium fluoride and said aprotic solvent is selected from tetrahydrofuran (THF), diethyl ether, dimethoxyethane (DME), toluene, dichloromethane, chloroform, and mixtures of two or more of the foregoing solvents, most preferably THF.

The present invention also relates to the preparation of a compound of formula 2, as described above, which comprises treating a compound of the formula 3



wherein R^1 and R^2 are as defined above, with a compound of the formula 4



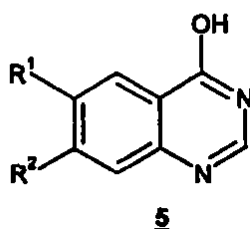
wherein G and R^{15} are as defined for said compound of formula 2.

60127072.033159

7778

5 In a preferred embodiment of the above method, the compound of formula 3 is treated with the compound of formula 4 in an organic solvent such as dimethylformamide (DMF), dimethylsulfoxide (DMSO), THF, acetonitrile (MeCN), or a mixture of two or more of the foregoing solvents, more preferably acetonitrile.

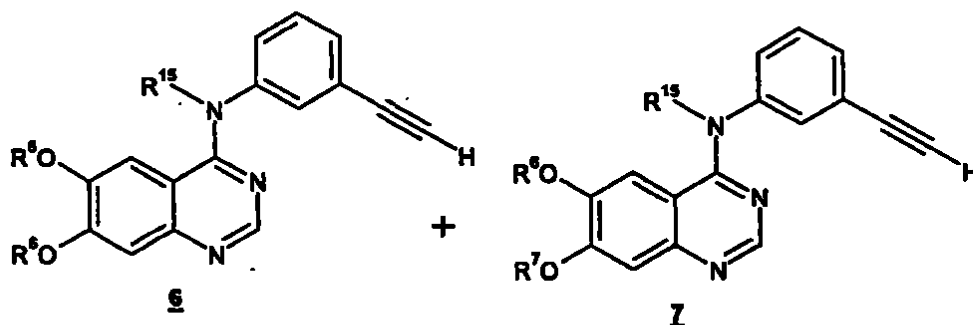
The present invention also relates to the preparation of the compound of formula 3, as
10 defined above, which comprises treating a compound of formula 5



with thionyl chloride in anhydrous dichloromethane.

In a preferred embodiment of each of the reactions described above, R¹ and R² are both 2-methoxyethoxy and R¹⁵ is H.

15 The present invention also relates to the preparation of compounds of the formula 6 and 7



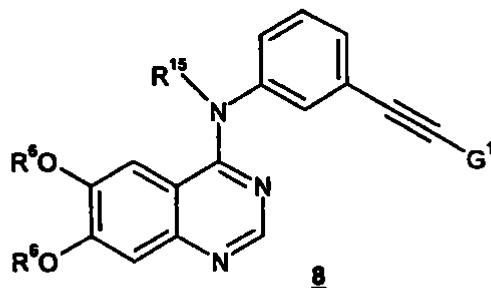
and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, wherein R¹⁵ is as defined above, R⁶ is C₁-C₁₀ alkyl or -(CH₂)_mO(CH₂)_nCH₃:

20 R⁷ is C₁-C₁₀ alkyl or -(C₁-C₆ alkyl)(C₆-C₁₀ aryl) wherein the foregoing R⁷ groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C₁-C₆ alkyl)sulfonyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₆-C₁₀ aryloxy and C₆-C₁₀ arylsulfonyl;

each m is independently an integer from 1 to 6, and n is an integer from 0 to 3;

25 which comprises treating a compound of the formula 8

50127072.033199



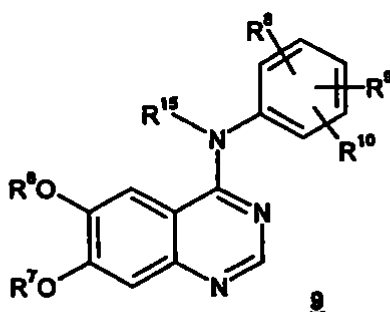
5

wherein G^1 is $-C(OH)R^3R^4$, and R^{15} , R^6 , R^3 and R^4 are as defined above, with a primary or secondary alcohol of the formula R^7-OH wherein R^7 is as defined above, in the presence of an alkali-metal or alkaline-metal hydroxide, such as sodium hydroxide, lithium hydroxide, cesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide or potassium hydroxide, most preferably sodium hydroxide.

10

In a preferred embodiment of the above reaction, R^6 is 2-methoxyethoxy and said alcohol of formula R^7-OH is preferably a secondary alcohol.

The present invention also relates to a method of preparing compounds of the formula

9

15

and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, wherein R^{15} , R^8 and R^7 are as defined above;

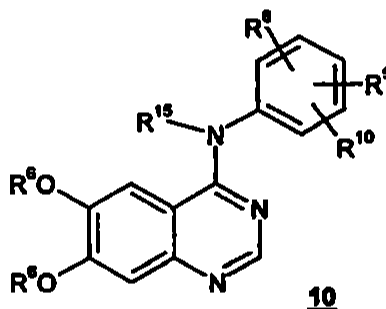
R^8 , R^9 and R^{10} are each independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_j(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-S(O)_j(C_1-C_8 \text{ alkyl})$, wherein j is an integer from 0 to 2, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-O(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-NR^{12}(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, and $-(CH_2)_q(4-10 \text{ membered heterocyclic})$, wherein q is an integer from 0 to 4; said alkyl group optionally contains 1 or 2 hetero moieties selected from O, $-S(O)_j$ wherein j is an integer from 0 to 2, and $-N(R^{12})-$ with the proviso that two O atoms, two S atoms, or an O and S atom are not attached directly to each other; said aryl and heterocyclic groups are optionally fused to a C_6-C_{10} aryl group, a C_5-C_8 saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and said alkyl, aryl and heterocyclic groups are optionally substituted by 1 to 5 substituents

25

79 80

- 5 independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, C_1-C_{10} alkyl, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ aryl), and $-(CH_2)_q(4-10$ membered heterocyclic), wherein q is an integer ranging from 0 to 4;
- each R^{11} is independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10}$ aryl), and
- 10 $-(CH_2)_q(4-10$ membered heterocyclic), wherein q is an integer ranging from 0 to 4; said alkyl group optionally includes 1 or 2 hetero moieties selected from O, $-S(O)_j$ wherein j is an integer from 0 to 2, and $-N(R^{12})-$ with the proviso that two O atoms, two S atoms, or an O and S atom are not attached directly to each other; said aryl and heterocyclic R^{11} groups are optionally fused to a C_6-C_{10} aryl group, a C_5-C_8 saturated cyclic group, or a 4-10 membered
- 15 heterocyclic group; and the foregoing R^{11} substituents, except H, are optionally substituted by 1 to 5 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, hydroxy, C_1-C_6 alkyl, and C_1-C_6 alkoxy;
- each R^{12} and R^{13} is independently H or C_1-C_6 alkyl; and,
- 20 R^{14} is selected from the substituents provided in the definition of R^{11} except R^{14} is not H;

which comprises treating a compound of the formula 10



- wherein R^{16} , R^5 , R^8 , R^9 and R^{10} are as defined above; with a primary or secondary
- 25 alcohol of the formula R^7-OH wherein R^7 is as defined above, preferably a primary alcohol, in the presence of an alkali-metal or alkaline-metal hydroxide, such as sodium hydroxide, lithium hydroxide, cesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide or potassium hydroxide, most preferably sodium hydroxide.

- The present invention also relates to intermediates of the formula 2 as described
- 30 above with reference to the preparation of the compounds of formula 1.

The term "halo", as used herein, unless otherwise indicated, includes fluoro, chloro, bromo or iodo. Preferred halo groups are fluoro, chloro and bromo.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties, or a combination

66127072.033199

5 of the foregoing moieties. It is understood that for said alkyl group to include cyclic moieties at least three carbon atoms are required in said alkyl group.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl or naphthyl.

10 The term "4-10 membered heterocyclic", as used herein, unless otherwise indicated, includes aromatic and non-aromatic heterocyclic groups containing one or more heteroatoms each selected from O, S and N, wherein each heterocyclic group has from 4-10 atoms in its ring system. Non-aromatic heterocyclic groups include groups having only 4 atoms in their ring system, but aromatic heterocyclic groups must have at least 5 atoms in their ring system. The heterocyclic groups include benzo-fused ring systems and ring systems substituted with one or

15 more oxo moieties. An example of a 4 membered heterocyclic group is azetidyl (derived from azetidine). An example of a 5 membered heterocyclic group is thiazolyl and an example of a 10 membered heterocyclic group is quinolyl. Examples of non-aromatic heterocyclic groups are pyrrolidyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazyl, azetidyl, oxetanyl, thietanyl,

20 homopiperidyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepyl, diazepyl, thiazepyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-Indolyl and quinolizyl. Examples of aromatic heterocyclic

25 groups are pyridyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolyl, isoquinolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolyl, indazolyl, indolizyl, phthalazyl, pyridazyl, triazinyl, isoindolyl, pteridyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothienophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolyl, quinoxalyl, naphthyridyl, and

30 furopyridyl. The foregoing groups, as derived from the compounds listed above, may be C-attached or N-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached).

The phrase "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of acidic or basic groups which may be present in the compounds of the

35 present invention. The compounds prepared according to the present invention that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds of are those that form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide,

40 nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, acid citrate, tartrate, pantothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucuronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate,

60137072-033199

81 82

5 ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts. The compounds prepared according to the present invention that include a basic moiety, such as an amino group, may form pharmaceutically acceptable salts with various amino acids, in addition to the acids mentioned above.

10 Those compounds prepared according to the present invention that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline earth metal salts and, particularly, the calcium, magnesium, sodium and potassium salts of the compounds of the present invention.

15 The compounds prepared according to the present invention have asymmetric centers and therefore exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to all optical isomers and stereoisomers of the compounds prepared according to the present invention, and mixtures thereof. The compounds of formula 1 may also exist as tautomers. This invention relates to the use of all such tautomers and mixtures thereof.

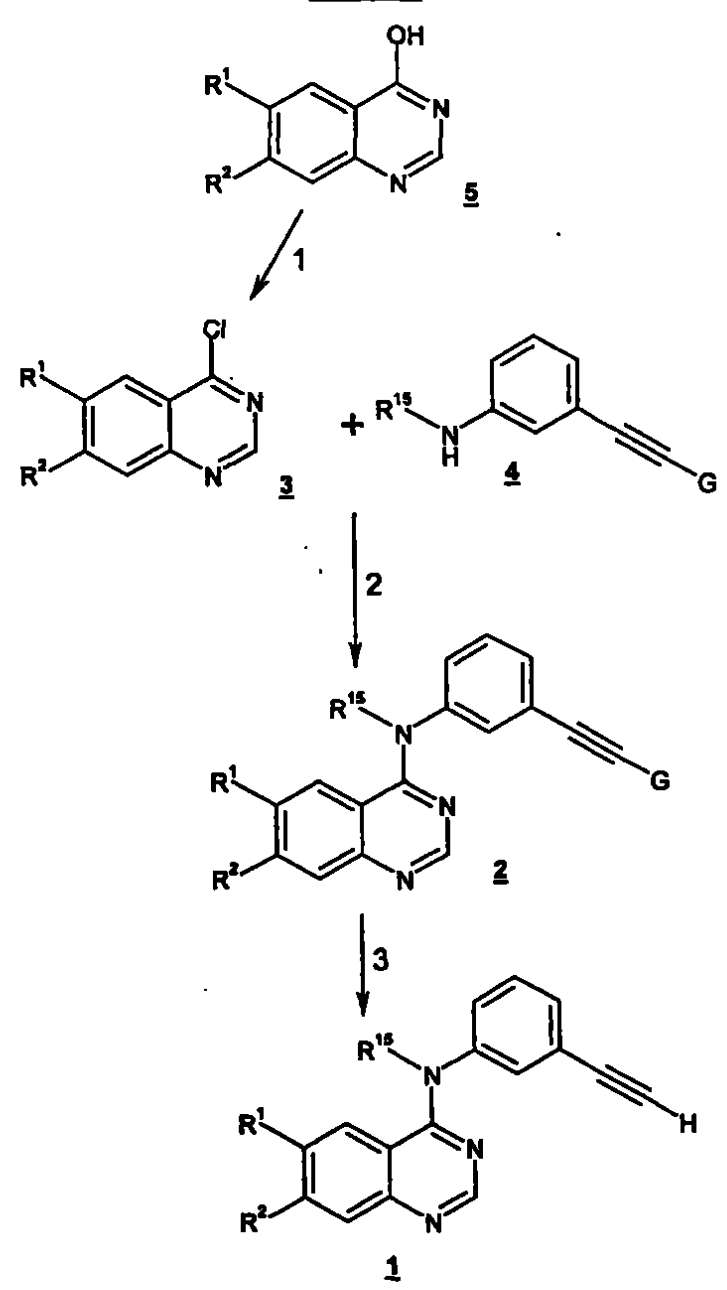
20 The subject invention also includes isotopically-labelled compounds prepared according to the present invention, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, which are identical to those recited in Formula 1, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^3H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl ,
25 respectively. Compounds prepared according to the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or
30 substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically
35 labelled compounds of Formula 1 of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

60127072.033199

5

Detailed Description of the Invention

Scheme 1

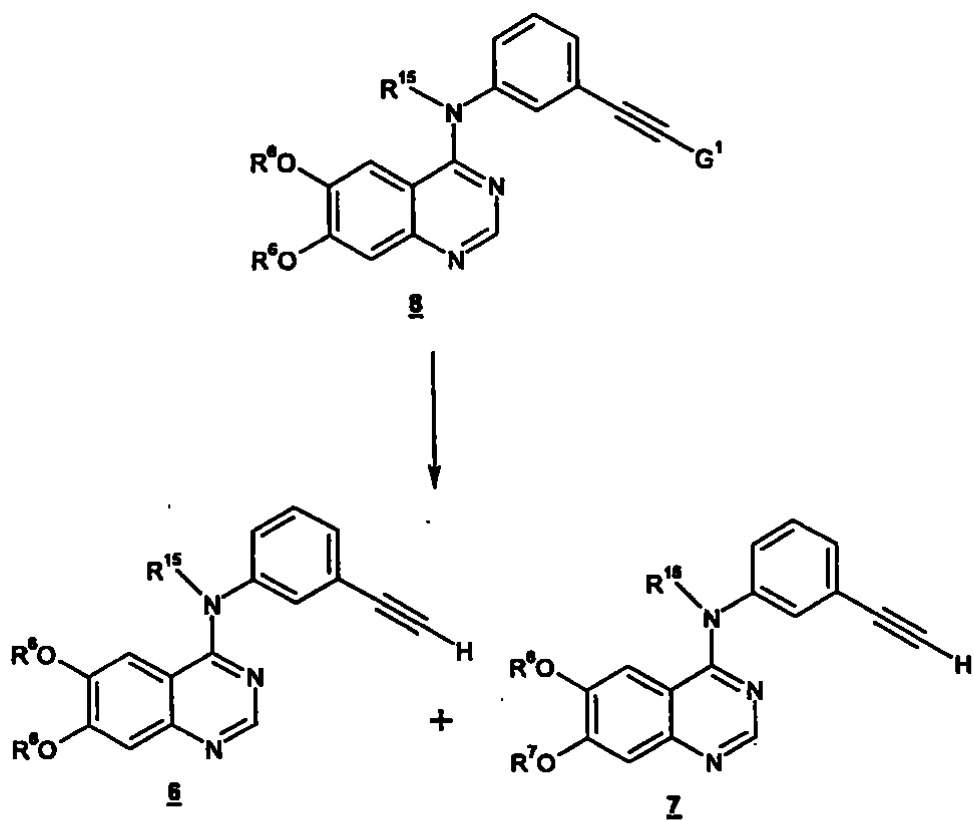


66T22072.003489

83 34

5

Scheme 2

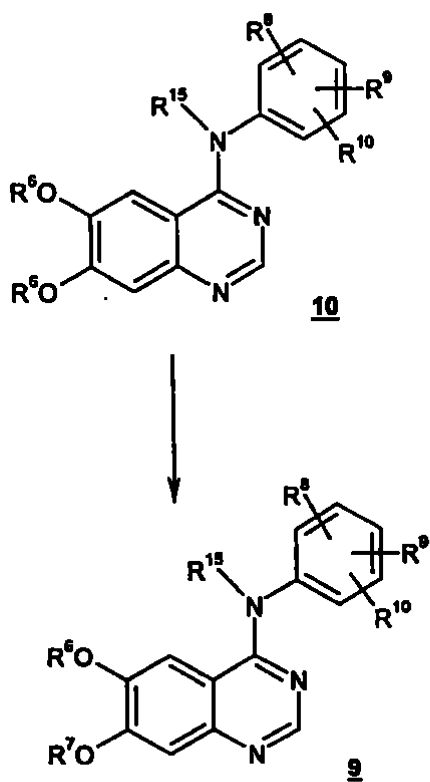


60127072.033199

84
~~85~~

5

Scheme 3



60127072.033199

85 86

5 The methods of the present invention may be described through reference to Schemes 1 to 3 above. In the reactions described below, all reactions are conducted at atmospheric pressure and room temperature (about 20-25°C) unless other conditions are specified. Further, unless otherwise noted, substituents R^1 - R^{10} , R^{15} G and G^1 are as described above.

10 In Scheme 1, compounds of formula 1 may be prepared by first treating starting compound of formula 5, which may be prepared according to methods familiar to those skilled in the art, with thionyl chloride in anhydrous dichloromethane at reflux temperature (about 38-42°C at atmospheric pressure) to obtain the compound of formula 3. The compound of formula 2 may be obtained by treating the compound of formula 3 with the compound of
15 formula 4 in an organic solvent, such as DMF, DMSO, THF, MeCN, or a mixture of two or more of the foregoing solvents, preferably MeCN, at a temperature ranging from 50°C to reflux, preferably reflux. The foregoing acronyms are as defined in the Summary of the Invention, referred to above. The compound of formula 1 may be prepared by treating the compound of formula 2 with an alkali-metal or alkaline-metal hydroxide in a solvent comprising
20 C_1 - C_{10} alkyl substituted by at least one hydroxy group where G is $-C(OH)R^3R^4$, or with a tetra- $(C_1$ - C_6 alkyl)-ammonium fluoride compound in an aprotic solvent where G is $-SiR^3R^4R^5$. Where G is $-C(OH)R^3R^4$, the solvent is preferably a secondary alcohol, such as butan-2-ol or isopropanol, said alkali-metal or alkaline-metal hydroxide may be selected from sodium hydroxide, lithium hydroxide, cesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide and
25 potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide, and the reaction is preferably run at a temperature ranging from about 100°C to about 150°C. Where G is $-SiR^3R^4R^5$, the tetra- $(C_1$ - C_6 alkyl)-ammonium fluoride compound is preferably tetra-(n-butyl)-ammonium fluoride, the aprotic solvent may be selected from THF, diethyl ether, DME, toluene, dichloromethane, chloroform, and a mixture of two or more of the foregoing solvents, preferably THF, and the
30 reaction is preferably conducted a temperature ranging from about room temperature to about 70°C. The anti-cancer compounds of formula 1 may be converted to pharmaceutically acceptable salts as described below.

In Scheme 2, anti-cancer compounds of formulas 6 and 7 may be prepared by treating intermediate of formula 6 with a primary or secondary alcohol of formula R^7-OH ,
35 wherein R^7 is as defined above, in the presence of an alkali-metal or alkaline-metal hydroxide such as sodium hydroxide, lithium hydroxide, cesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide or potassium hydroxide, preferably sodium hydroxide, at a temperature ranging from about 100°C to about 150°C. Use of a secondary alcohol of formula R^7-OH will minimize conversion to the asymmetric analogue of formula 7, while use of a primary alcohol
40 of formula R^7-OH will increase the relative concentration of the asymmetric analogue of formula 7. Thus, depending on the analogue that is preferred, a secondary or primary alcohol

60127072.033199

86 87

5 may be preferred. The compounds of formula 6 and 7 may be separated by various methods, such as chromatography, which are familiar to those skilled in the art. The compounds of formula 6 and 7 may be converted to pharmaceutically acceptable salts as described below.

10 In Scheme 3, compounds of formula 9 may be prepared by treating compounds of formula 10 with a primary or secondary alcohol of formula R^7-OH as described above in reference to Scheme 2. Since the goal of the reaction of Scheme 3 is the preparation of the asymmetric analogue, the use of primary alcohol of formula R^7-OH is preferred. The compounds of formula 9 may be converted to pharmaceutically acceptable salts as described below.

15 Certain compounds prepared according to the present invention referred to above may have asymmetric carbon atoms. Compounds having a mixture of isomers at one or more centers will exist as diastereomeric mixtures, which can be separated into their individual diastereomers on the basis of their physical chemical differences by methods known to those skilled in the art, for example, by chromatography or fractional crystallization. All such isomers, including diastereomer mixtures, are considered as part of the invention.

20 The compounds referred to above that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to mammals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of the present invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base
25 compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the basic compounds of this invention are readily prepared by treating the basic compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent,
30 the desired solid salt is readily obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

Those compounds referred to above that are acidic in nature, are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include
35 the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of the present invention. Such non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium,
40 potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired alkali metal

50127072.033199

87 ~~88~~

- 5 alkoxide or metal hydroxide, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide or metal hydroxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure
10 completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

The Examples provided below further exemplify the methods and intermediates of the present invention, although it is understood that the scope of the present invention is not limited by the following examples.

Example 1

15 Preparation of 3-[(trimethylsilyl)ethynyl]nitrobenzene

- A mixture of 1-bromo-3-nitrobenzene (10.0 g, 49.45 mmol) and trimethylsilylacetylene (8.4 mL, 59.34 mmol) was treated with triethylamine (33 mL), giving a small amount of white precipitate. The resultant mixture was treated with dichlorobis(triphenylphosphine)palladium II (7 mgs, 0.01 mmol) and copper (I) iodide (8.5 mgs, 0.04 mmol) and heated at 80-85°C (oil
20 bath temperature) for 4 hours. The resultant bright yellow mixture was allowed to cool to room temperature and the solid was removed by filtration with the aid of triethylamine (33 mL). The clear yellow solution was concentrated by evaporation and dried *in vacuo* at room temperature overnight to give the title product (11.11 g, 102%) as a dark brown oil. gc/mass spectroscopy indicated that the final compound was 100% pure m/e 219 (M+H)⁺

25 Example 2

Preparation of 3-[(trimethylsilyl)ethynyl]aniline

- A mixture of the nitro compound, 3-[(trimethylsilyl)ethynyl]nitrobenzene, prepared as described above (0.86 g, 3.92 mmol) in 2-propanol (30 mL) was degassed with nitrogen and treated with 5% platinum on alumina (266 mgs). The mixture was shaken under an
30 atmosphere of hydrogen (30 psi) on a Parr shaker apparatus for 22 hours. The reaction mixture was filtered through a short pad of Celite™ (diatomaceous earth) and concentrated by evaporation to give an oil which was dried *in vacuo* overnight to give the title product (692 mg, 93%) as a yellow brown oil.

- δ_H (300 MHz; CDCl₃) 0.24 (9H, s), 3.56 (2H, bs), 6.62 (1H, ddd, J = 1.0, 2.3 & 8.0),
35 6.78 (1H, t, J = 2.2), 6.87 (1H, dt, J = 7.7 & 1.2), 7.07 (1H, t, J = 7.8); δ_C (75.5 MHz; CDCl₃) 93.4, 105.4, 115.6, 118.2, 122.4, 123.8, 129.2, 146.2; m/e 190 (M+H)⁺

Example 3

Preparation of 6,7-bis(2-methoxyethoxy)-N-[3-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl]-4-quinazolinamine, monohydrochloride

- 40 4-Chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline (942 mg, 3.01 mmol) was treated with a solution of the aniline (645 mgs, 3.41 mmol) in 2-propanol (14 mL) and heated at reflux for

60127072.033193

5 2.5 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and stirred for 1 hour. The solid was collected by filtration, washed with 2-propanol (5 mL) and dried *in vacuo* overnight to give the title product (1.33 g, 88%) as a white solid.

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 0.21 (9H, s), 3.38 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.72 (2H, m), 3.77 (2H, m), 4.10 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.20 (1H, t, J = 7.8), 7.23-7.28 (2H, m), 7.75 (1H, d, J 7.8), 7.88 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.42 (1H, s); m/e 486 (M+H)⁺

Example 4

Preparation of N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine monohydrochloride

15 A slurry of the silyl compound, 6,7-bis(2-methoxyethoxy)-N-[3-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl]-4-quinazolinamine monohydrochloride, prepared above (1.22 g, 2.43 mmol) in tetrahydrofuran (8.1 mL) was treated with a 1M solution of tetra-n-butylammonium fluoride in tetrahydrofuran (2.6 mL, 2.55 mmol) and stirred at room temperature for 1 hour. The solution was treated with 2-propanol (12.2 mL) and concentrated by evaporation. The oil in 2-propanol (20 mL) was treated with concentrated hydrochloric acid (0.2 mL) giving a precipitate. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solid was collected by filtration, washed with 2-propanol (2 mL) and dried *in vacuo* to afford the title product (747 mg, 72%) as an off white solid (mp 228-229°C).

20 δ_H (300 MHz; d_6 -DMSO) 3.36 (6H, s), 3.77-3.80 (4H, m), 4.30 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 7.8), 7.50 (1H, t, J = 7.9), 7.79 (1H, d, J = 8.1), 7.88 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.86 (1H, s), 11.48 (1H, bs); δ_C (100 MHz; d_6 -DMSO) 58.4, 58.5, 68.7, 69.2, 69.7, 67.0, 81.3, 83.0, 100.3, 105.2, 107.2, 121.9, 125.4, 127.6, 128.9, 129.2, 135.2, 137.7, 148.3, 149.2, 155.4, 158.0; m/e 394 (M+H)⁺

Example 5

Preparation of 4-[3-[(6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinyl)amino]phenyl]-2-methyl-3-buten-2-ol monohydrochloride

30 4-Chloro-8,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline (15 g, 48 mmol), 4-(3-aminophenyl)-2-methyl-3-buten-2-ol (9.2 g, 52.8 mmol) and acetonitrile (225 mL) was heated at reflux for 5 hours. The mixture was cooled to cool to 5-10°C and stirred for 1 hour. The solid was collected by filtration, washed with acetonitrile (15 mL) and dried *in vacuo* overnight to give the title product (23.4 g, 100%) as a white solid.

35 δ_H (400 MHz; d_6 -DMSO) 1.44 (6H,s), 3.31-3.32 (6H, m), 3.69-3.75 (4H, m), 4.24-4.30 (2H, m), 4.35-4.37 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.39 (2H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.79 (1H, s), 11.64 (1H, s); m/e 452 (M+H)⁺

60127072.033199

5

Example 6

Preparation of 4-[3-[[6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinyl]amino]phenyl]-2-methyl-3-butyn-2-ol

4-[3-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinyl]amino]phenyl]-2-methyl-3-butyn-2-ol, monohydrochloride, prepared above (19.0 g, 39.7 mmol), water (95 mL) and ethyl acetate (380 mL) were stirred together at room temperature to form a mixture. The pH of the mixture was adjusted to pH 10-12 with 50% aqueous sodium hydroxide solution to give two clear layers. The organic layer was separated from the aqueous layer and concentrated under vacuum to a volume of ~190 mL. After a period of granulation in an ice bath crystals of title product were formed, filtered off and dried to yield product (15.13 g, 86%).

δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 1.56 (6H, s), 3.35 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.7-3.71 (4H, m), 4.13-4.19 (4H, m), 7.0 (1H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.3 (1H, m), 7.6 (2H, m), 8.55 (1H, s); m/e 452 (M+H)⁺

Example 7

Preparation of N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, monohydrochloride

4-[3-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinyl]amino]phenyl]-2-methyl-3-butyn-2-ol, monohydrochloride, prepared as described above (32.34 g, 66.3 mmol), water (300 mL) and butan-1-ol (600 mL) were stirred together at room temperature to form a mixture. The pH of the mixture was adjusted to pH 10-12 with 50% aqueous sodium hydroxide solution to give two clear layers. The organic layer was separated from the aqueous layer and concentrated under atmospheric pressure, so that water was azeotropically removed from the butan-1-ol solution. The final volume of butan-1-ol solution was ~300 mL. Anhydrous solid sodium hydroxide (0.13 g, 3.3 mmol) was added to the azeotropically dried butan-1-ol solution and the resultant mixture was heated under reflux at 115-120°C for 24 hours. Butan-1-ol (150 mL) was removed by distillation and the concentrated reaction mixture cooled to 15-25°C. Concentrated hydrochloric acid (6.1 mL) and butan-1-ol (60 mL) were added to the cooled concentrate and the mixture was granulated overnight at 20-25°C to establish crystallization. The title product crystals were isolated by filtration and dried under vacuum at 45-50°C to remove butan-1-ol. Yield (21.0 g, 73.7%). Purity by HPLC 96.5%.

35

Example 8

Preparation of N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, methanesulfonic acid salt

4-[3-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinyl]amino]phenyl]-2-methyl-3-butyn-2-ol, monohydrochloride, prepared above (32.34 g, 66.3 mmol), water (300 mL) and butan-1-ol (600 mL) were stirred together at room temperature to form a mixture. The pH of the mixture was adjusted to pH 10-12 with 50% aqueous sodium hydroxide solution to give two clear

60127072.033199

90 91

5 layers. The organic layer was separated from the aqueous layer and concentrated under atmospheric pressure, so that water was azeotropically removed from the butan-1-ol solution. The final volume of butan-1-ol solution was ~300 mL. Anhydrous solid sodium hydroxide (0.13 g, 3.3 mmol) was added to the azeotropically dried butan-1-ol solution and the resultant mixture was heated under reflux at 115-120°C for 24 hours. The reaction mixture was cooled to 15-25°C and methanesulfonic acid (4.6 mL) was added and the mixture was granulated overnight at 20-25°C to establish crystallization. The title product crystals were isolated by filtration, washed with butan-1-ol (25 mL) and dried under vacuum at 45-50°C to remove butan-1-ol. Yield (29.16 g, 90%). Purity by HPLC 96.7%.

Example 9

15 Preparation of N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, monohydrochloride

4-[3-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinyl]amino]phenyl]-2-methyl-3-butyn-2-ol, prepared above (20.0 g, 44.3 mmol), anhydrous solid sodium hydroxide (0.09 g, 2.2 mmol) and butan-2-ol (400 mL) were stirred together and heated under reflux at 100-102°C for 36 hours. The reaction mixture was cooled to 15-25°C and concentrated hydrochloric acid (4.1 mL) was added. The resultant mixture was granulated overnight at 20-25°C to establish crystallization. The title product crystals were isolated by filtration, washed with butan-2-ol (25 mL) and dried under vacuum at 45-50°C to remove butan-2-ol. Yield (17.7 g, 93%). Purity by HPLC 99.1%.

25 Example 10

Preparation of N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, monohydrochloride

4-[3-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinyl]amino]phenyl]-2-methyl-3-butyn-2-ol, prepared above (20.0 g, 44.3 mmol), anhydrous solid sodium hydroxide (260 mg, 6.5 mmol) and propan-2-ol (200 mL) were stirred together and heated in a pressure vessel at 135-140°C for 23 hours. The reaction mixture was cooled to 60-65°C and concentrated hydrochloric acid (4.8 mL) was added. The resultant mixture was granulated overnight at 20-25°C to establish crystallization. The mixture was treated with water (10 mL) and stirred at 58-60°C for 21 hours, cooled to 15-20°C and granulated for 2 hours. The title product crystals were isolated by filtration, washed with propan-2-ol (2x30 mL) and dried under vacuum at 45-50°C to remove propan-2-ol. Yield (17.6 g, 92%).

Example 11

Preparation of N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, monohydrochloride

40 4-[3-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinyl]amino]phenyl]-2-methyl-3-butyn-2-ol, prepared above (5.0 g, 11 mmol), anhydrous solid sodium hydroxide (44 mg, 11 mmol) and 2-

60127072.033199

91 92

5 methoxyethanol (50 mL) were stirred together and heated at reflux for 47 hours. The reaction mixture was cooled to 20-25°C and concentrated hydrochloric acid (1.1 mL) was added. The resultant mixture was granulated at 20-25°C for 1 hour to establish crystallization. The title product crystals were isolated by filtration, washed with 2-methoxyethanol (10 mL) and dried under vacuum at 45-50°C to remove 2-methoxyethanol. Yield (3.73 g, 78%).

10

Example 12

Preparation of N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, methanesulfonic acid salt

4-[3-[[6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinyl]amino]phenyl]-2-methyl-3-butyn-2-ol, prepared above (20.0 g, 44.3 mmol), anhydrous solid sodium hydroxide (0.09 g, 2.2 mmol) and butan-2-ol (400 mL) were stirred together and heated under reflux at 100-102°C for 36 hours. The reaction mixture was cooled to 15-25°C and methanesulfonic acid (5.1 g, 53.2 mmol) was added. The resultant mixture was granulated overnight at 20-25°C to establish crystallization. The title product crystals were isolated by filtration, washed with butan-2-ol (25 mL) and dried under vacuum at 45-50°C to remove butan-2-ol. Yield (19.45 g, 90%). Purity by HPLC 98.5%.

20

Example 13

Preparation of N-(3-ethylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine

4-Chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline (50 g, 160 mmol), 3-ethylaniline (21.34 g, 176 mmol) and propan-2-ol (500 mL) was heated at 78-82°C for 16 hours. The mixture was cooled to cool to 5-10°C and stirred for 1 hour. The solid was collected by filtration, and mixed with water (200 mL) and ethyl acetate (500 mL). The mixture was adjusted to pH 10-12 with 50% aqueous sodium hydroxide to give to clear layers. The organic layer was separated and washed with water (200 mL), brine (200 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to an oil. The oil was allowed to solidify and dried under vacuum at 20-25°C to give the title product (57.2 g, 90%) as a white solid.

30

mp 72-74°C;

δ_H (300 MHz; CDCl₃) 1.16 (3H, t, J = 7.6), 2.58 (2H, q, J = 7.6), 3.32 (3H, s), 3.34 (3H, s), 2.01-2.47 (2H, m), 2.08-2.54 (2H, m), 4.07-4.12 (4H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.6), 7.11 (1H, s), 7.21 (1H, t, J = 7.8), 7.35 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.0), 8.13 (1H, bs), 8.58 (1H, s); δ_C (75.5 MHz; CDCl₃) 15.4, 28.8, 59.1, 68.2, 68.9, 70.4, 70.8, 103.0, 108.3, 109.3, 119.7, 121.7, 123.9, 128.8, 138.6, 145.1, 147.0, 148.6, 153.6, 154.4, 156.9; ν_{max} (KBr) cm⁻¹ 3138 (s), 1624 (s), 1575 (s), 1535 (s), 1487 (s); m/z 398 (M+H)⁺ (Found: C, 65.64; H, 6.96; N, 10.32. C₂₂H₂₇N₃O₄·0.25H₂O requires C, 65.73; H, 6.90; N, 10.45%).

35

60127072.033199

92 93

5

Example 14

Preparation of N-(3-ethylphenyl)-6-(2-methoxyethoxy)-7-benzyloxy-4-quinazolinamine

N-(3-ethylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, prepared as described above (4.0 g, 10 mmol), solid anhydrous sodium hydroxide (104 mg, 2.6 mmol) and benzyl alcohol (20 mL) was heated at 150-152°C for 23 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and purified by column chromatography on silica gel using a gradient system with ethyl acetate/hexane as eluent to give a white solid which was dried under vacuum at 45-50°C to give the title product (2.52 g, 58%), mp 156-157°C.

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 1.17 (3H, t, J 7.6), 2.58 (2H, q, J 7.6), 3.33 (3H, s), 3.65-3.68 (2H, m), 4.07-4.11 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.93 (1H, d, J 7.7), 7.18-7.29 (5H, m), 7.35-7.42 (4H, m), 7.50 (1H, d, J 8.0), 8.20 (1H, bs), 8.61 (1H, s); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 14.2, 15.4, 28.8, 59.2, 69.2, 70.7, 70.8, 103.2, 109.1, 109.4, 119.7, 121.7, 124.0, 127.3, 128.1, 128.5, 128.8, 135.8, 138.8, 145.1, 147.0, 148.9, 153.7, 154.2, 158.9; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1625, 1611, 1576; m/z 430 (M+H)⁺; (Found: C, 71.42; H, 6.50; N, 9.48. $C_{29}H_{27}N_3O_3$ requires C, 72.70; H, 6.34; N, 9.78%).

20

Example 15

Preparation of N-(3-ethylphenyl)-6-(2-methoxyethoxy)-7-butyloxy-4-quinazolinamine

N-(3-ethylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, prepared above (4.0 g, 10 mmol), solid anhydrous sodium hydroxide (94 mg, 2.36 mmol) and butan-1-ol (20 mL) was heated at reflux for 12 days. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and purified by column chromatography on silica gel using a gradient system with ethyl acetate/hexane as eluent to give a white solid which was dried under vacuum at 45-50°C to give the title product 2.57 g, 65%, mp 90-92 °C

δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 0.83 (3H, t, J 7.4), 1.19 (3H, t, J 7.6), 1.45 (2H, sextet, J 7.5), 1.79 (2H, pentet, J 6.9), 2.61 (2H, q, J 7.6), 3.39 (3H, s), 3.70-3.74 (2H, m), 4.00 (2H, t, J 6.6), 4.12-4.15 (2H, m), 6.94 (1H, d, J 7.7), 7.15 (1H, s), 7.24 (1H, t, J 7.8), 7.34 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.51 (1H, d, J 8.0), 7.95 (1H, bs), 8.60 (1H, s); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 13.8, 15.4, 19.2, 28.8, 30.8, 59.3, 68.7, 69.3, 70.9, 103.2, 108.2, 108.9, 119.6, 121.6, 124.0, 128.9, 138.6, 145.2, 147.2, 148.8, 153.8, 154.9, 156.8; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1618, 1576, 1519; m/z 396 (M+H)⁺; (Found: C, 70.90; H, 7.56; N, 10.66. $C_{27}H_{29}N_3O_3$ requires C, 69.85; H, 7.39; N, 10.63%).

35

Example 16

Preparation of N-(4-methoxyphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine

4-Chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline (25 g, 78.9 mmol), 4-anisidine (9.8 g, 79.9 mmol) and propan-2-ol (250 mL) was heated at 76-82°C for 16 hours. The mixture was cooled to cool to 5-10°C and stirred for 1 hour. The solid was collected by filtration, and washed with propan-2-ol (25 mL). The isolated solid was recrystallized from ethanol/water which was dried overnight in a vacuum oven at 40-45°C. The recrystallized solid was mixed

40

60127072.033199

93 94

- 5 with water (100 mL) and ethyl acetate (250 mL). The mixture was adjusted to pH 10-12 with 50% aqueous sodium hydroxide to give to clear layers. The organic layer was separated and washed with water (200 mL), brine (200 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to give a white solid, that was dried under vacuum at 40-45°C to give the product 20.86 g, 65%, mp 186-187°C.
- 10 δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 3.31 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.62-3.65 (2H, m), 3.70-3.72 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.04-4.11 (4H, m), 6.83 (2H, d, J 9.0), 7.09 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.46 (2H, d, J 9.0), 8.12 (1H, bs), 1H, s); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 55.4, 59.2, 68.2, 69.0, 70.4, 70.8, 103.1, 108.3, 109.1, 114.2, 124.7, 131.4, 146.8, 148.6, 153.7, 154.3, 156.7, 157.3; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1619, 1590, 1582, 1511; m/z 400 (M+H)⁺; (Found: C, 63.30; H, 6.37; N, 10.47. $C_{21}H_{25}N_3O_5$ requires C, 63.42; H, 6.31; N, 10.52%).
- 15

Example 17

Preparation of N-(4-methoxyphenyl)-6-(2-methoxyethoxy)-7-benzoyloxy-4-quinazolinamine

- N-(4-methoxyphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, prepared above
- 20 (2.0 g, 4.6 mmol), solid anhydrous sodium hydroxide (104 mg, 2.6 mmol) and benzyl alcohol (20 mL) was heated at 145-150°C for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and purified by column chromatography on silica gel using a gradient system with ethyl acetate/hexane as eluent to give a white solid which was dried under vacuum at 45-50°C to give the product 0.915 g, 42%, mp 208-209°C.
- 25 δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 3.34 (3H, s), 3.91 (2H, t, J 4.2), 3.74 (3H, s), 4.10 (2H, bs), 5.13 (2H, s), 6.83 (2H, d, J 8.9), 7.20-7.30 (5H, m), 7.36-7.38 (3H, m), 7.47 (2H, d, J 8.9), 8.10 (1H, bs), 8.54 (1H, s); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 55.5, 59.3, 69.2, 70.7, 70.9, 103.3, 109.0, 109.1, 114.2, 124.8, 127.3, 128.1, 128.5, 131.3, 135.8, 146.8, 148.8, 153.7, 154.2, 154.2, 158.8, 157.2; ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1619, 1580, 1511; m/z 432 (M+H)⁺; (Found: C, 69.48; H, 5.85; N, 9.68. $C_{25}H_{25}N_3O_4$ requires C, 69.59; H, 5.84; N, 9.74%).
- 30

Example 18

Preparation of N-phenyl-N-methyl-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine

- 4-Chloro-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazoline (10 g, 31.97 mmol), N-methylaniline (3.5 mL, 31.97 mmol) and acetonitrile (100 mL) was heated at 78-82°C for 24 hours. The
- 35 mixture was cooled to cool to 5-10°C and stirred for 0.5 hour. The solid was collected by filtration, and was dried for 5 hours in a vacuum oven at 50-55°C. The isolated solid was mixed with water (50 mL) and ethyl acetate (200 mL). The mixture was adjusted to pH 10-12 with 50% aqueous sodium hydroxide to give to clear layers. The organic layer was separated and washed with water (50 mL), brine (50 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate,
- 40 filtered and concentrated to give a white solid, that was dried under vacuum at 50-55°C to give the product 8.55 g, 70%, mp 109-111°C.

60127072.033499

94 95

5 δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 3.33 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.42-3.45 (2H, m), 3.48-3.51 (2H, m),
3.58 (3H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 4.16-4.20 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.11-7.20 (4H, m), 7.83 (2H,
t, J 7.8), 8.68 (1H, s); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 42.0, 59.2, 59.3, 67.6, 68.2, 70.3, 70.4, 106.5,
107.9, 110.9, 125.8, 126.0, 129.9, 147.0, 148.4, 148.7, 153.0, 153.4, 160.4; ν_{max} (KBr) cm^{-1}
1615, 1571, 1497; m/z 384 (M+H)⁺; (Found: C, 65.85; H, 6.52; N, 11.01. $C_{21}H_{23}N_3O_4$ requires
10 C, 65.78; H, 6.57; N, 10.96%).

-- Example 19

Preparation of N-phenyl-N-methyl-6-(2-methoxyethoxy)-7-butyloxy-4-quinazolinamine

N-Methyl-N-phenyl-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine, prepared as
described above (1.0 g, 2.61 mmol), solid anhydrous sodium hydroxide (97.5 mg, 2.43 mmol)
15 and butan-1-ol (10 mL) was heated at reflux for 24 hours. The reaction mixture was allowed
to cool to room temperature and purified by column chromatography on silica gel using a
gradient system with ethyl acetate/hexane as eluent to give a white solid which was dried
under vacuum at 45-50°C to give the product. 517 mg, 52%, mp 62-63°C.

20 δ_H (300 MHz; $CDCl_3$) 0.93 (3H, t, J 7.4), 1.45 (2H, sextet, J 7.4), 1.80 (2H, pentet, J
6.7), 3.35 (3H, s), 3.44-3.52 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.05 (2H, t, J 6.7), 6.34 (1H, s), 7.12-7.21
(4H, m), 7.34 (2H, t, J 7.7), 8.69 (1H, s); δ_C (75.5 MHz; $CDCl_3$) 13.8, 19.2, 30.7, 42.0, 59.2,
67.8, 68.6, 70.4, 106.5, 107.7, 110.8, 125.8, 125.9, 129.9, 147.0, 148.6, 153.0, 153.8, 160.4;
 ν_{max} (KBr) cm^{-1} 1616, 1572, 1543; m/z 382 (M+H)⁺; (Found: C, 69.39; H, 7.38; N, 10.86.
 $C_{22}H_{27}N_3O_3$ requires C, 69.27; H, 7.14; N, 11.02%).

25

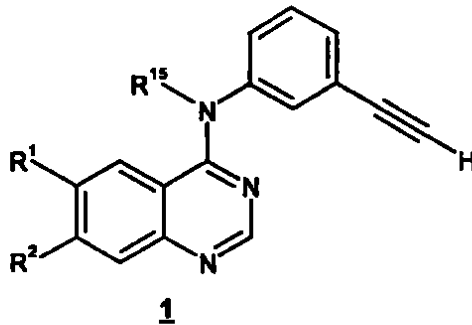
60127072.033199

95 96

5

CLAIMS

1. A method of preparing a compound of formula 1

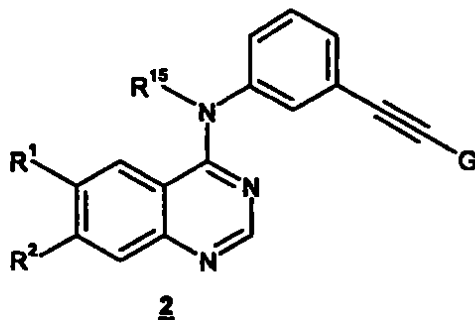


or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of said compound, wherein:

- R^1 and R^2 are each independently selected from C_1 - C_{10} alkyl and C_1 - C_{10} alkoxy wherein said alkyl and alkoxy are optionally substituted by up to 2 substituents independently selected from hydroxy and C_1 - C_8 alkoxy;

R^{15} is H, C_1 - C_{10} alkyl, or $-(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, wherein q is an integer from 0 to 4;

which comprises treating a compound of formula 2



- wherein R^{15} , R^1 and R^2 are as defined above, and G is a blocking group selected from $-C(OH)R^3R^4$ and $-SiR^3R^4R^5$;

R^3 , R^4 and R^5 are each independently C_1 - C_8 alkyl;

- with either (a) an alkali-metal or alkaline-metal hydroxide in a solvent comprising hydroxy-substituted C_1 - C_{10} alkyl where G is $-C(OH)R^3R^4$, or (b) a tetra- $(C_1$ - C_8 alkyl)-ammonium fluoride compound in an aprotic solvent where G is $-SiR^3R^4R^5$.

2. The method of claim 1 wherein G is $-C(OH)R^3R^4$, said solvent is a secondary alcohol, and said alkali-metal or alkaline-metal hydroxide is selected from sodium hydroxide, lithium hydroxide, cesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide and potassium hydroxide.

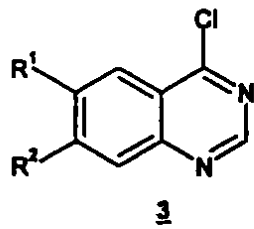
3. The method of claim 2 wherein said solvent is butan-2-ol or isopropanol, or a mixture of the two solvents, and said alkali-metal or alkaline-metal hydroxide is sodium hydroxide.

60127072.033199

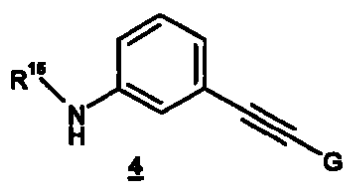
5 4. The method of claim 1 wherein G is $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$, said tetra-(C₁-C₈ alkyl)-
ammonium fluoride compound is tetra-(n-butyl)-ammonium fluoride and said aprotic solvent
solvent is selected from tetrahydrofuran, diethyl ether, dimethoxyethane, toluene,
dichloromethane, chloroform, and a mixture of two or more of the foregoing solvents.

10 5. The method of claim 1 wherein both R¹ and R² are 2-methoxyethoxy and R¹⁶
is H.

 6. The method of claim 1 wherein said compound of formula 2 is prepared by
treating a compound of the formula 3



wherein R¹ and R² are as defined in claim 1, with a compound of the formula 4

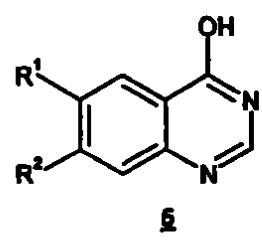


15 wherein R¹⁶ and G are as defined in claim 1.

 7. The method of claim 6 wherein the compound of formula 3 is treated with the
compound of formula 4 in an organic solvent selected from dimethylformamide,
dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran, acetonitrile, and a mixture of two or more of the foregoing
20 solvents

 8. The method of claim 7 wherein said solvent is acetonitrile, both R¹ and R² are
2-methoxyethoxy, and R¹⁶ is H.

 9. The method of claim 6 wherein the compound of formula 3 is prepared by
treating a compound of formula 5



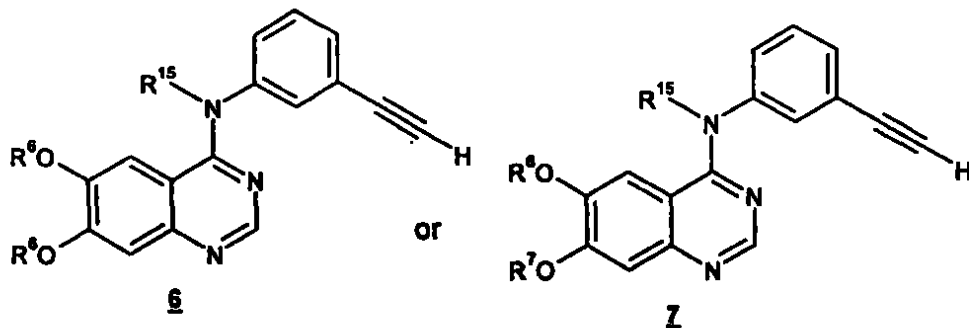
25 with thionyl chloride in anhydrous dichloromethane.

 10. The method of claim 9 wherein R¹ and R² are both 2-methoxyethoxy.

 11. A method of preparing a compound of formula 6 or 7

60127072.033199

97 98



5

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein R^6 is C_1 - C_{10} alkyl or $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$;

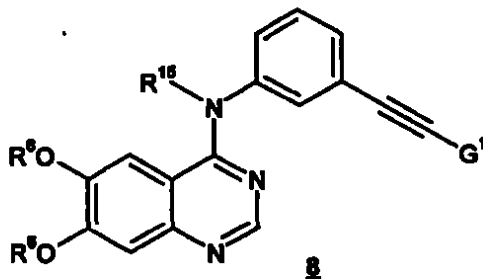
R^7 is C_1 - C_{10} alkyl or $-(C_1$ - C_8 alkyl)(C_6 - C_{10} aryl) wherein the foregoing R^7 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1 - C_8 alkyl)sulfonyl, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_6 - C_{10} aryloxy and C_6 - C_{10} arylsulfonyl;

10

each m is independently an integer from 1 to 6, and n is an integer from 0 to 3;

R^{16} is H, C_1 - C_{10} alkyl, or $-(CH_2)_q(C_6$ - C_{10} aryl), wherein q is an integer from 0 to 4;

which comprises treating a compound of the formula 8



15

wherein R^6 and R^{16} are as defined above,

G^1 is $-C(OH)R^3R^4$, and R^3 and R^4 are each independently C_1 - C_8 alkyl;

with a primary or secondary alcohol of the formula R^7 -OH wherein R^7 is C_1 - C_{10} alkyl or $-(C_1$ - C_8 alkyl)(C_6 - C_{10} aryl) and the foregoing R^7 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, (C_1 - C_8 alkyl)sulfonyl, C_1 - C_8 alkyl, C_1 - C_8 alkoxy, C_6 - C_{10} aryloxy and C_6 - C_{10} arylsulfonyl;

20

in the presence of an alkali-metal or alkaline-metal hydroxide.

12. The method of claim 11 wherein said alkali-metal or alkaline-metal hydroxide is selected from sodium hydroxide, lithium hydroxide, cesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide and potassium hydroxide.

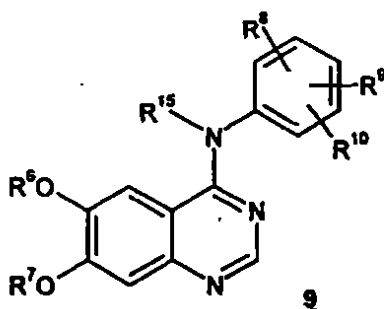
25

13. The method of claim 12 wherein said alkali-metal or alkaline-metal hydroxide is sodium hydroxide, R^6 is 2-methoxyethoxy, R^{16} is H, and said alcohol of formula R^7 -OH is a secondary alcohol.

60127072.033199

98 99

- 5 14. A method of preparing a compound of the formula 9



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,

wherein R^6 is C_1 - C_{10} alkyl or $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$;

- 10 R^7 is C_1 - C_{10} alkyl or $-(C_1-C_6 \text{ alkyl})(C_6-C_{10} \text{ aryl})$ wherein the foregoing R^7 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $(C_1-C_6 \text{ alkyl})$ sulfonyl, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_6-C_{10} aryloxy and C_6-C_{10} arylsulfonyl;

each m is independently an integer from 1 to 6, and n is an integer from 0 to 3;

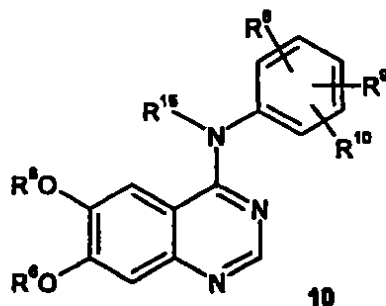
- 15 R^8 , R^9 and R^{10} are each independently selected from H, C_1 - C_{10} alkyl, halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-S(O)_j(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-S(O)_j(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, wherein j is an integer from 0 to 2, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-O(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-NR^{12}(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, and $-(CH_2)_q(4-10 \text{ membered heterocyclic})$, wherein q is an integer from 0 to 4; said alkyl group optionally
- 20 contains 1 or 2 hetero moieties selected from O, $-S(O)_j$ wherein j is an integer from 0 to 2, and $-N(R^{12})$ with the proviso that two O atoms, two S atoms, or an O and S atom are not attached directly to each other; said aryl and heterocyclic groups are optionally fused to a C_6 - C_{10} aryl group, a C_5 - C_8 saturated cyclic group, or a 4-10 membered heterocyclic group; and said alkyl, aryl and heterocyclic groups are optionally substituted by 1 to 5 substituents
- 25 independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, C_1 - C_{10} alkyl, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, and $-(CH_2)_q(4-10 \text{ membered heterocyclic})$, wherein q is an integer ranging from 0 to 4;

- each R^{11} is independently selected from H, C_1 - C_{10} alkyl, $-(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, and
- 30 $-(CH_2)_q(4-10 \text{ membered heterocyclic})$, wherein q is an integer ranging from 0 to 4; said alkyl group optionally includes 1 or 2 hetero moieties selected from O, $-S(O)_j$ wherein j is an integer from 0 to 2, and $-N(R^{12})$ with the proviso that two O atoms, two S atoms, or an O and S atom are not attached directly to each other; said aryl and heterocyclic R^{11} groups are optionally fused to a C_6 - C_{10} aryl group, a C_5 - C_8 saturated cyclic group, or a 4-10 membered
- 35 heterocyclic group; and the foregoing R^{11} substituents, except H, are optionally substituted by

60127072-033199

99/100

- 5 1 to 5 substituents independently selected from halo, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, azido, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, hydroxy, C_1-C_8 alkyl, and C_1-C_8 alkoxy;
- each R^{12} and R^{13} is independently H or C_1-C_8 alkyl;
- R^{14} is selected from the substituents provided in the definition of R^{11} except H;
- 10 R^{15} is H, C_1-C_{10} alkyl, or $-(CH_2)_q(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, wherein q is an integer from 0 to 4;
- which comprises treating a compound of the formula 10



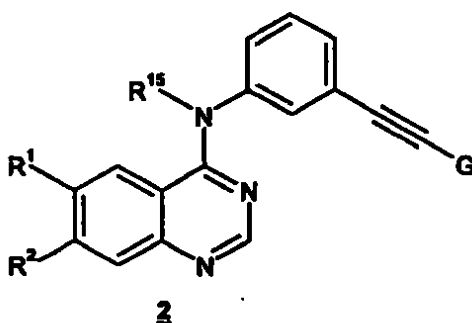
- wherein R^{15} , R^6 , R^8 , R^9 and R^{10} are as defined above;
- with a primary or secondary alcohol of the formula R^7-OH wherein R^7 is C_1-C_{10} alkyl or
- 15 $-(C_1-C_8 \text{ alkyl})(C_6-C_{10} \text{ aryl})$ and the foregoing R^7 groups are optionally substituted by 1 to 3 substituents independently selected from halo, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, $(C_1-C_8 \text{ alkyl})$ sulfonyl, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, C_6-C_{10} aryloxy and C_6-C_{10} arylsulfonyl;

in the presence of an alkali-metal or alkaline-metal hydroxide.

- 15 15. The method of claim 14 wherein said alkali-metal or alkaline-metal hydroxide is selected from sodium hydroxide, lithium hydroxide, cesium hydroxide, calcium hydroxide, magnesium hydroxide and potassium hydroxide.

16. The method of claim 15 wherein said alkali-metal or alkaline-metal hydroxide is sodium hydroxide, and said alcohol of formula R^7-OH is a primary alcohol.

17. A compound of formula 2



60127072-033199

100/01

- 5 wherein R^1 and R^2 are each independently selected from C_1 - C_{10} alkyl and C_1 - C_{10} alkoxy wherein said alkyl and alkoxy are optionally substituted by up to 2 substituents independently selected from hydroxy and C_1 - C_8 alkoxy;
- G is a blocking group selected from $-C(OH)R^3R^4$ and $-SiR^3R^4R^5$;
- R^3 , R^4 and R^5 are each independently C_1 - C_8 alkyl; and,
- 10 R^{1q} is H, C_1 - C_{10} alkyl, or $-(CH_2)_q(C_8-C_{10} \text{ aryl})$, wherein q is an integer from 0 to 4.

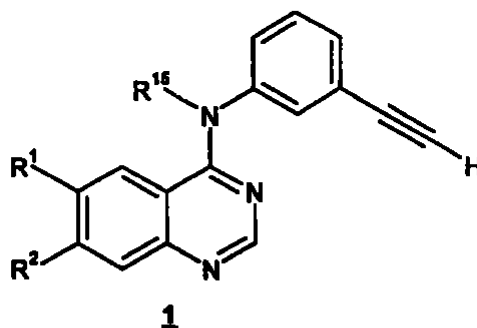
60127072.033199

101/102

5

Abstract

The present invention relates to methods and intermediates for preparing compounds of the formula **1**



and the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, as well as structurally
10 related compounds, wherein R¹, R² and R¹⁶ are as defined herein. The foregoing compounds
are useful in the treatment of hyperproliferative disorders, such as cancers, in mammals.

60127072.033199

102-104

PC10188A

1

PROCEDIMIENTOS E INTERMEDIOS
PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a procedimientos e intermedios para preparar compuestos que son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como cánceres, en mamíferos.

10 La patente de los Estados Unidos 5.747.498 expedida el 5 de mayo de 1998 y que se incorpora en el presente documento en su totalidad como referencia, se refiere a una nueva serie de derivados de quinazolina, incluido el clorhidrato de [6,7-bis(2-me-toxietoxi)quinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)amina, que son inhibidores de la familia erBB
15 de proteínas tirosina quinasas oncogénicas y protooncogénicas, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y que, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, como cánceres, en el hombre. La solicitud de patente
20 provisional de los Estados Unidos titulada "Mesilato de N-(3-etinilfenilamino)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina anhidro y monohidrato", presentada el 29 de abril de 1998, a nombre de los inventores T. Norris, D. Santafianos, D.J.M. Allen, R.M. Shanker y J.W. Raggon,
25 expediente del agente PC 10074, que se incorpora en el

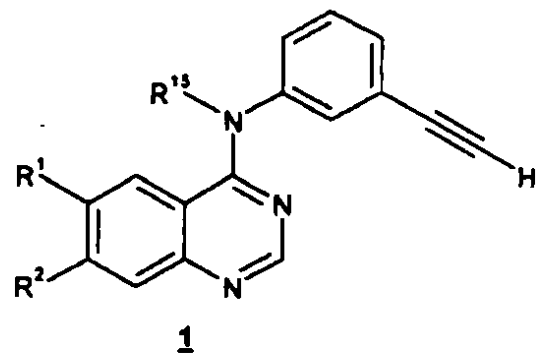
presente documento en su totalidad como referencia, se refiere a las formas anhidra e hidratada de mesilato de N-(3-etinilfenilamino)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina que tienen la misma utilidad anticancerosa que la correspondiente sal clorhidrato citada anteriormente. La presente invención se refiere a procedimientos e intermedios para preparar compuestos anticancerosos citados en la patente y en la solicitud de patente de los Estados Unidos citadas anteriormente.

10

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula

15



20

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos, fórmula en la que:

cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₀ y alcoxi C₁-C₁₀, en los que los citados alquilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con hasta

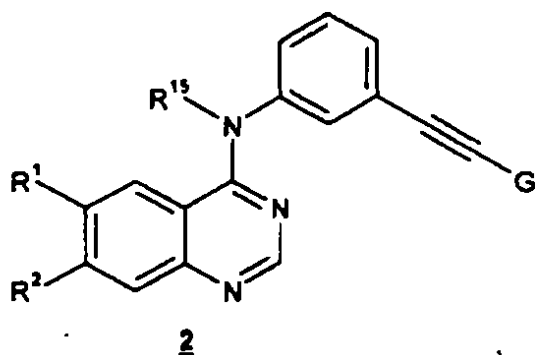
25

2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí y alcoxi C_1-C_6 y

R^{15} es H, alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), en el que q es un número entero de 0 a 4,

5 procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula 2

10



en la que

R^{15} , R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente y
15 G es un grupo bloqueante seleccionado de $-C(OH)R^3R^4$ y $-SiR^3R^4R^5$ y

cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 ,

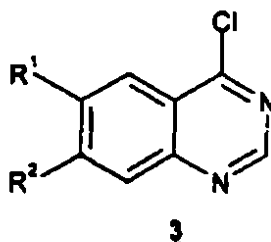
con (a) un hidróxido de metal alcalino o de metal
20 alcalinotérreo en un disolvente que comprende un alquilo C_1-C_{10} hidroxisustituido, cuando G es $-C(OH)R^3R^4$, o (b) un compuesto fluoruro de tetra(alquil C_1-C_6)amonio en un disolvente aprótico, cuando G es $-SiR^3R^4R^5$.

En una realización preferida, cuando G es $-C(OH)R^3R^4$,
25 el citado disolvente es un alcohol secundario, como butan-

2-ol o isopropanol, y el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico, preferiblemente hidróxido sódico.

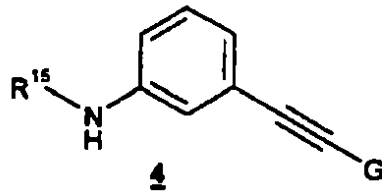
En otra realización preferida, cuando G es $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$, el citado compuesto fluoruro de tetra(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amonio es fluoruro de tetra(n-butil)amonio y el citado disolvente aprótico se selecciona de tetrahidrofurano (TFH), éter dietílico, dimetoxietano (DME), tolueno, diclorometano, cloroformo y mezclas de dos o más de los disolventes antes citados, lo más preferiblemente THF.

La presente invención se refiere también a la preparación de un compuesto de fórmula 2, descrito anteriormente, procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula 3



en la que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula 4

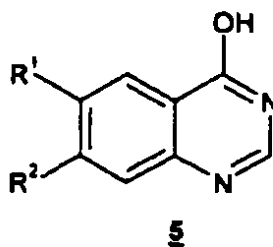
5



5 en la que G y R^{15} son como se han definido para el citado compuesto de fórmula 2.

En una realización preferida del procedimiento anterior, el compuesto de fórmula 3 se trata con el compuesto de fórmula 4 en un disolvente orgánico, como
10 dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), THF, acetonitrilo (MeCN) o una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados, preferiblemente acetonitrilo.

La presente invención se refiere también a la preparación del compuesto de fórmula 3, definido
15 anteriormente, preparación que comprende tratar un compuesto de fórmula 5



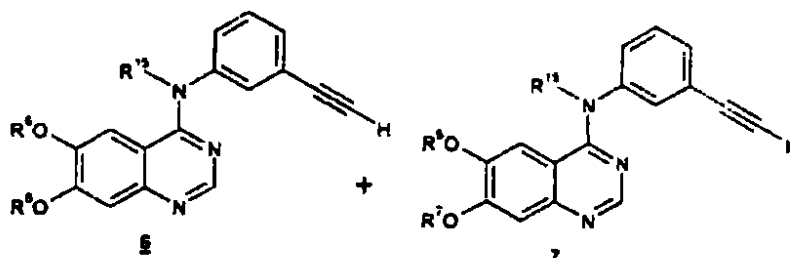
20

con cloruro de tionilo en diclorometano anhidro.

En una realización preferida de cada una de las reacciones descritas anteriormente, R^1 y R^2 son
25 2-metoxietoxi y R^{15} es hidrógeno.

La presente invención se refiere también a la preparación de compuestos de fórmulas 6 y 7

5



10 y de las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, fórmulas en las que

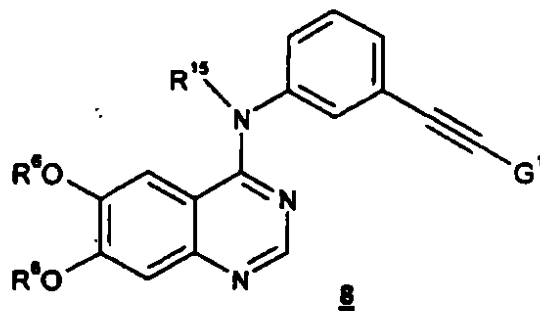
R^{15} es como se ha definido anteriormente y R^6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o $-(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$,

15 R^7 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ o $-(\text{alquil } \text{C}_1\text{-C}_6)(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{10})$, en los que los grupos R^7 antes citados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi; (alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)sulfonilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, ariloxi $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y (aril $\text{C}_6\text{-C}_{10}$)sulfonilo,

20 cada m es independientemente un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de 0 a 3,

preparación que comprende tratar un compuesto de fórmula 8

7

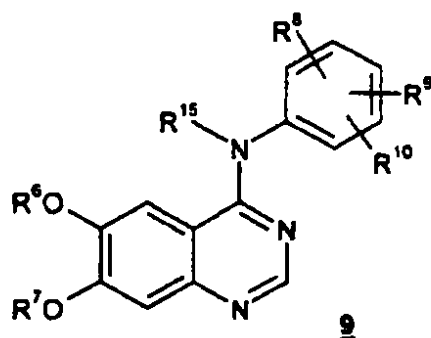


5
10 en la que G^1 es $-C(OH)R^3R^4$ y R^{15} , R^6 , R^3 y R^4 son como se han
definido anteriormente, con un alcohol primario o
secundario de fórmula R^7-OH , en la que R^7 es como se ha
definido anteriormente, en presencia de un hidróxido de
metal alcalino o de metal alcalinotérreo, como hidróxido
sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido
cálcico, hidróxido magnésico o hidróxido potásico,
preferiblemente hidróxido sódico.

15 En una realización preferida de la reacción anterior,
 R^6 es 2-metoxietoxi y el citado alcohol de fórmula R^7-OH es
preferiblemente un alcohol secundario.

La presente invención se refiere también a un
procedimiento para preparar compuestos de fórmula 9

20



25

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, fórmula en la que

R^{15} , R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente,
cada uno de R^8 , R^9 y R^{10} se selecciona
5 independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , halo, ciano, nitro,
trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,
-OR¹¹, -C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -NR¹²C(O)OR¹⁴, -OC(O)R¹¹,
-NR¹²SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹²C(O)R¹¹, -C(O)NR¹¹R¹², -NR¹¹R¹²,
-S(O)_j(CH₂)_q(arilo C_6-C_{10}), -S(O)_j(alquilo C_1-C_6), en los que
10 j es un número entero de 0 a 2, -(CH₂)_q(arilo C_6-C_{10}),
-O(CH₂)_q(arilo C_6-C_{10}), -NR¹²(CH₂)_q(arilo C_6-C_{10}) y
-(CH₂)_q(grupo heterocíclico de 4-10 miembros), en los que
q es un número entero de 0 a 4; conteniendo opcionalmente
el citado grupo alquilo 1 ó 2 heterorrestos seleccionados
15 de O, -S(O)_j-, en el que j es un número entero de 0 a 2,
y -N(R¹²)-, con la condición de que dos átomos O, dos átomos
S o un átomo O y un átomo S no estén unidos directamente
entre sí; estando condensados opcionalmente los citados
grupos arilo y heterocíclico con un grupo arilo C_6-C_{10} , un
20 grupo cíclico C_3-C_8 saturado o a un grupo heterocíclico de
4-10 miembros; y estando sustituidos opcionalmente los
citados grupos alquilo, arilo y heterocíclico con 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente de halo,
ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,
25 trifluorometoxi, azido, -NR¹²SO₂R¹⁴, -SO₂NR¹¹R¹², -C(O)R¹¹, -

110/12

$C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_q$ (grupo heterocíclico de 4-10 miembros), en los que q es un número entero que varía de 0 a 4,

5 cada R^{11} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_q$ (grupo heterocíclico de 4-10 miembros), en los que q es un número entero que varía de 0 a 4; incluyendo el citado grupo alquilo 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j-$, en el que j es
10 un número entero de 0 a 2, y $-N(R^{12})-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos S o un átomo O y un átomo S no estén unidos directamente entre sí; estando opcionalmente condensados los citados grupos R^{11} arilo y heterocíclico con un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo cíclico C_3-
15 C_8 saturado o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y estando sustituidos opcionalmente los sustituyentes R^{11} antes citados, excepto H, con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,
20 $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, hidroxil, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ,

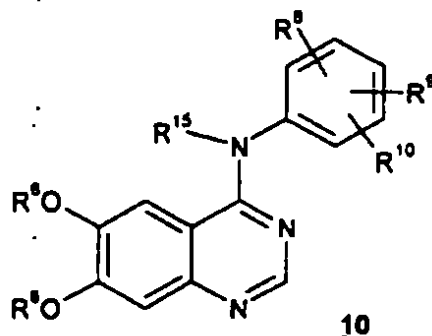
 cada uno de R^{12} y R^{13} es independientemente H o alquilo C_1-C_6 y

R^{14} se selecciona de los sustituyentes indicados en la
25 definición de R^{11} , excepto que R^{14} no es H,

111 113

procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula 10

5



10 en la que R^{15} , R^6 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente, con un alcohol primario o secundario de fórmula R^7-OH , en la que R^7 es como se ha definido anteriormente, preferiblemente un alcohol primario, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, como hidróxido sódico, hidróxido de litio, 15 hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico o hidróxido potásico, preferiblemente hidróxido sódico.

Los compuestos anteriores de fórmulas 1, 6, 7 y 9 son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como cánceres, en mamíferos.

20 La presente invención se refiere también a los intermedios de fórmula 2 descritos anteriormente con referencia a la preparación de los compuestos de fórmula 1.

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "halo" incluye, salvo que se indique lo contrario, fluoro,

cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son fluoro, cloro y bromo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye, salvo que se indique lo contrario, 5 radicales monovalentes de hidrocarburos saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o una combinación de los restos antes citados. Se entiende que, cuando el citado grupo alquilo incluye restos cíclicos, se requieren por lo menos tres átomos de carbono en el citado 10 grupo alquilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" incluye, salvo que se indique lo contrario, un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, como fenilo o naftilo.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico de 4-10 miembros" incluye, salvo que se indique lo contrario, grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados, cada uno, de O, S y N, en los que los 20 citados grupos heterocíclicos tienen de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema de anillo pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener por lo menos 5 átomos en su sistema de anillo. 25 Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos

benzocondensados y sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Un ejemplo de grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidínilo (derivado de azetidina). Un ejemplo de grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un

5 ejemplo de grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino,

10 tioxanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo,

15 ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabíciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabíciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizínilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son

20 piridinilo, imidazolilo, pirimidínilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo,

25 ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo,

pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos
5 antes citados, derivados de los compuestos relacionados anteriormente, pueden estar unidos por un C o unidos por un N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por el N) o pirrol-3-ilo (unido por un C).

10 Tal como se usa en el presente documento, la frase "sal, o sales, farmacéuticamente aceptable" incluye, salvo que se indique lo contrario, sales de grupos ácidos o básicos que puedan estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos preparados de acuerdo
15 con la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una gran variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos
20 son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, esto es, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato,
25 citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato,

ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [esto es,
5 1,1'-metilen-bis(2-hidroxi-3-naftoato)]. Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención que incluyen un resto básico, como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de con los ácidos mencionados
10 anteriormente.

Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención que son de naturaleza ácida pueden formar sales básicas, con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de
15 metal alcalino o de metal alcalinotérreo y, particularmente, las sales cálcicas, magnésicas, sódicas y potásicas de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención tienen centros asimétricos y, por lo tanto, existen en diferentes formas enantiómeras y diastereómeras.
20 Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos preparados de acuerdo con la presente invención y a mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula 1 también pueden existir como
25 tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos estos

tautómeros y mezclas de los mismos.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente preparados de acuerdo con la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son idénticos a los citados en la fórmula 1, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico del que se encuentra habitualmente en la naturaleza.

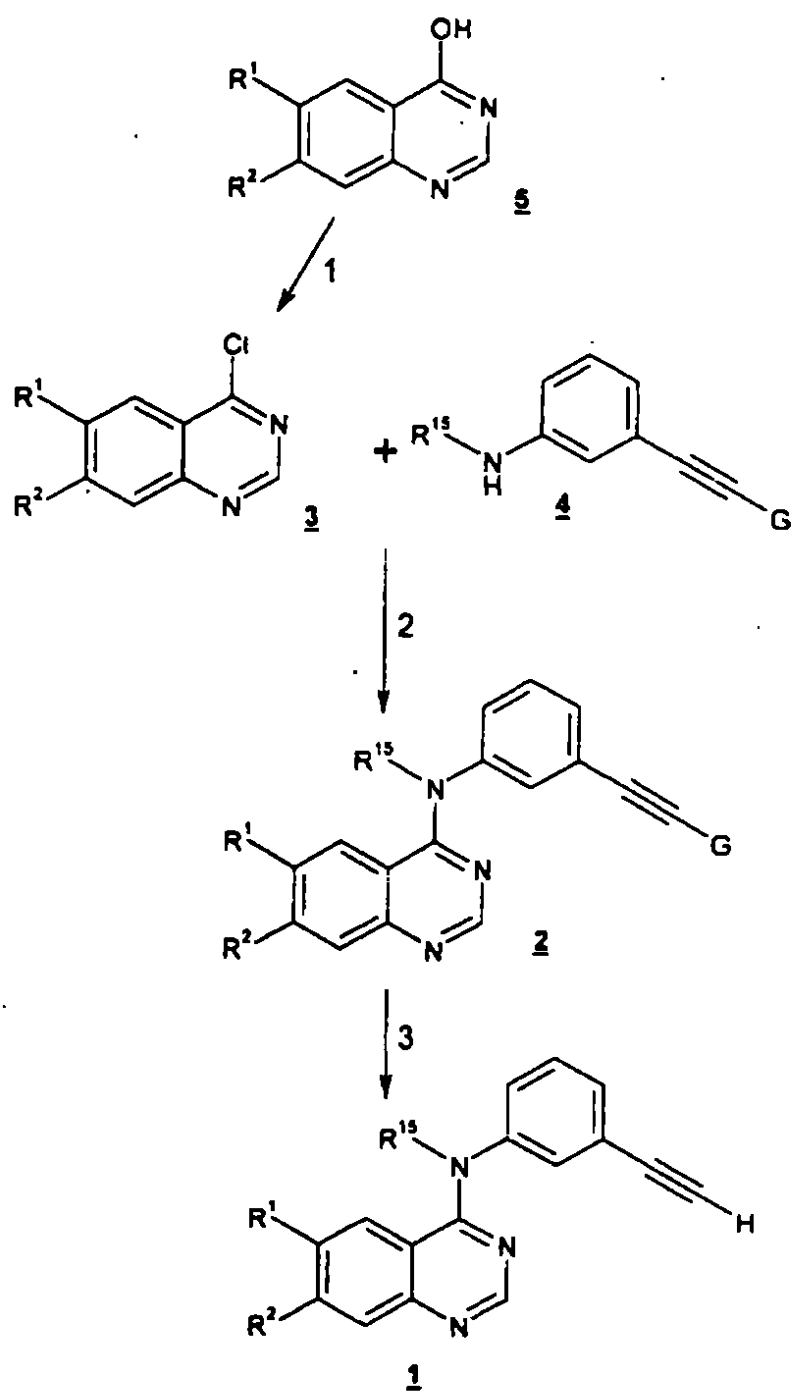
Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^3H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Dentro del alcance de esta invención están compuestos preparados de acuerdo con la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos o de los citados profármacos que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquéllos en los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de fármacos y/o de distribución en tejidos sustrato. Por su facilidad de preparación y detectabilidad se prefieren isótopos tritiados, esto es, ^3H , y de carbono 14, esto es, ^{14}C . Además, la sustitución con isótopos más

117/19

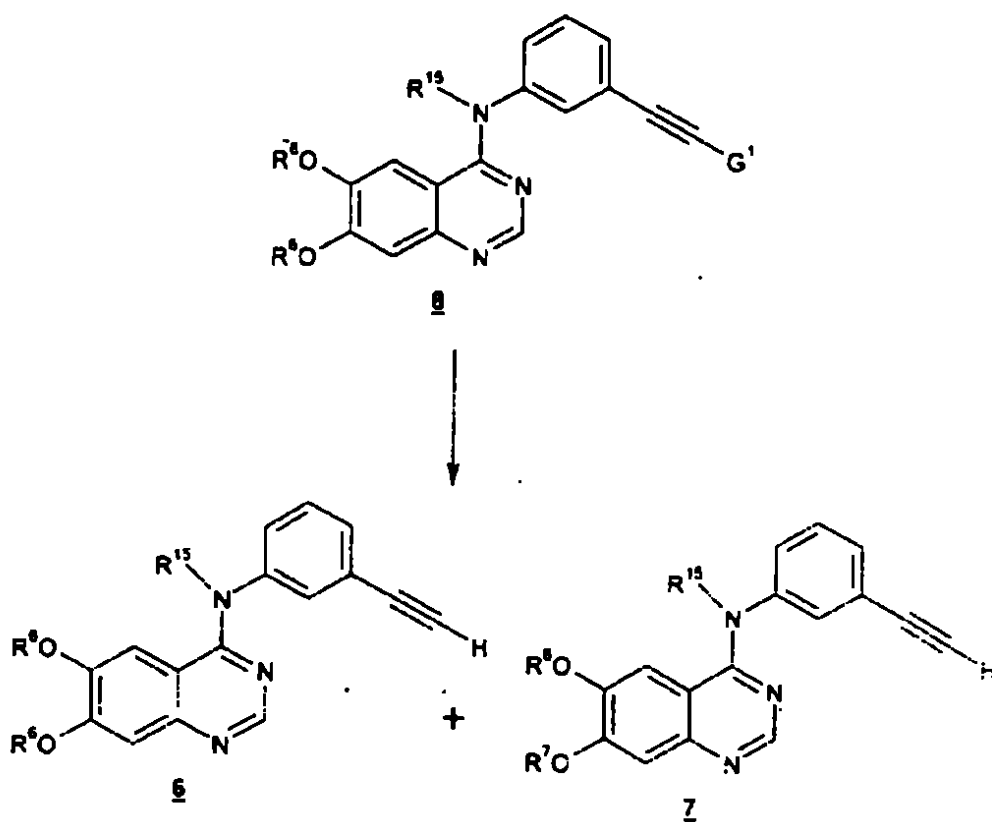
pesados, como deuterio, esto es, ^2H , puede dar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula 1 de esta invención y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o Ejemplos y Preparaciones siguientes, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente.

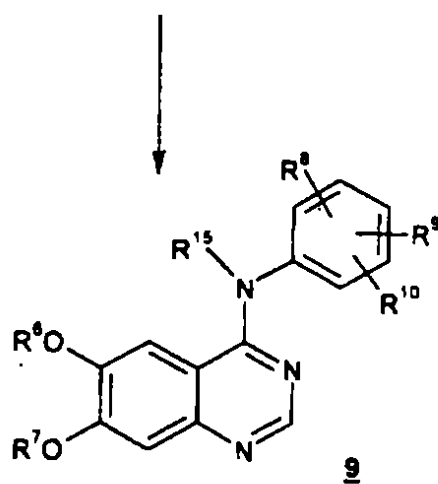
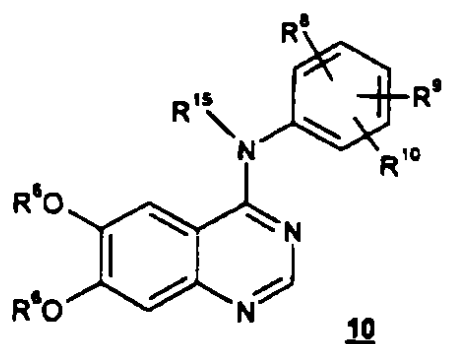
Descripción detallada de la invención

Esquema 1



18

Esquema 2

Esquema 3

Se pueden describir los procedimientos de la presente invención haciendo referencia a los Esquemas 1 a 3 anteriores. En las reacciones descritas a continuación, todas las reacciones se realizan a presión atmosférica y a temperatura ambiente (aproximadamente 20-25°C), salvo que se especifiquen otras condiciones. Además, salvo que se indique lo contrario, los sustituyentes R¹-R¹⁰, R¹⁵, G y G¹ son como se han descrito anteriormente.

En el Esquema 1, se pueden preparar compuestos de fórmula 1 tratando primero el compuesto de partida 5, que se puede preparar de acuerdo con procedimientos familiares a los expertos en la materia, con cloruro de tionilo en diclorometano anhidro, a la temperatura de reflujo (aproximadamente 38-42°C a presión atmosférica), para obtener el compuesto de fórmula 3. El compuesto de fórmula 2 se puede obtener tratando el compuesto de fórmula 3 con el compuesto de fórmula 4 en un disolvente orgánico, como DMF, DMSO, THF, MeCN o una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados, preferiblemente MeCN, a una temperatura que varía de 50°C a la temperatura de reflujo, preferiblemente la temperatura de reflujo. Los acrónimos antes citados son como se han definido en el "Sumario de la invención" descrito anteriormente. El compuesto de fórmula 1 se puede preparar tratando el compuesto de fórmula 2 con un hidróxido de metal alcalino o de metal

alcalinotérreo en un disolvente que comprende alquilo C_1-C_{10} sustituido por al menos un grupo hidroxilo, cuando G es $-C(OH)R^3R^4$, o con un compuesto fluoruro de tetra(alquil C_1-C_6)amonio en un disolvente aprótico, cuando G es $-SiR^3R^4R^5$.

5 Cuando G es $-C(OH)R^3R^4$, el disolvente es preferiblemente un alcohol secundario, como butan-2-ol o isopropanol, pudiendo seleccionarse el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico, preferiblemente hidróxido

10 sódico, y la reacción se realiza preferiblemente a una temperatura que varía de aproximadamente $100^\circ C$ a aproximadamente $150^\circ C$. Cuando G es $-SiR^3R^4R^5$, el compuesto fluoruro de tetra(alquil C_1-C_6)amonio es preferiblemente fluoruro de tetra(n-butil)amonio, el

15 disolvente aprótico se puede seleccionar de THF, éter dietílico, DME, tolueno, diclorometano, cloroformo y una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados, preferiblemente THF, y la reacción se realiza

20 preferiblemente a una temperatura que varía de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente $70^\circ C$. Los compuestos anticancerosos de fórmula 1 se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables como se describirá más adelante.

25 En el Esquema 2, se pueden preparar compuestos

anticancerosos de fórmulas 6 y 7 tratando el intermedio de fórmula 8 con un alcohol primario o secundario de fórmula R^7-OH , en la que R^7 es como se ha definido anteriormente, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, como hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico o hidróxido potásico, preferiblemente hidróxido sódico, a una temperatura que varía de aproximadamente $100^{\circ}C$ a aproximadamente $150^{\circ}C$. El uso de un alcohol secundario de fórmula R^7-OH minimizará la conversión en el análogo asimétrico de fórmula 7 mientras que el uso de un alcohol primario de fórmula R^7-OH incrementará la concentración relativa del análogo asimétrico de fórmula 7. Por lo tanto, dependiendo del análogo que se prefiera, se puede preferir un alcohol primario o secundario. Los compuestos de fórmulas 6 y 7 se pueden separar por diversos procedimientos, como cromatografía, que son familiares a los expertos en la materia. Los compuestos de fórmulas 6 y 7 se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables, como se describirá más adelante.

En el Esquema 3, se pueden preparar compuestos de fórmula 9 tratando compuestos de fórmula 10 con un alcohol primario o secundario de fórmula R^7-OH como se ha descrito anteriormente en relación con el Esquema 2. Puesto que el objetivo de la reacción del Esquema 3 es la preparación del

análogo asimétrico, se prefiere usar un alcohol primario de fórmula R^7-OH . Los compuestos de fórmula 2 se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables, como se describirá más adelante.

5 Ciertos compuestos preparados de acuerdo con la presente invención, citados anteriormente, pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los compuestos que tienen una mezcla de isómeros respecto a uno o más centros existirán como mezclas de diastereómeros, que se pueden
10 separar en sus diastereómeros individuales basándose en diferencias de sus propiedades físico-químicas por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, por cromatografía o por cristalización fraccionada. Todos estos isómeros, incluidos las mezclas
15 de diastereómeros, se consideran parte de la invención.

 Los compuestos citados anteriormente que son de naturaleza básica pueden formar una gran variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables
20 para ser administradas a mamíferos, a veces es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención, a partir de la mezcla de reacción, en forma de sal no aceptable farmacéuticamente y después convertir simplemente esta última en el compuesto en forma de base
25 libre por tratamiento con un reactivo alcalino y

posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto

5 básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, como metanol o etanol. Por evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. También, la sal

10 ácida deseada se puede precipitar en una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos citados anteriormente que son de naturaleza ácida pueden formar sales básicas con diversos

15 cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo y, particularmente, las sales sódicas y potásicas. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como

20 reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales básicas no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente invención. Dichas sales básicas no tóxicas incluyen las derivadas de dichos cationes farmacológicamente aceptables,

25 como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales se

pueden preparar fácilmente tratando los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene el alcóxido de metal alcalino o hidróxido de metal deseado y evaporando después hasta sequedad la solución resultante, 5 preferiblemente a presión reducida. Como alternativa también se pueden preparar mezclando soluciones de los compuestos ácidos en alcoholes inferiores y el alcóxido de metal alcalino o hidróxido de metal deseado y evaporando después hasta sequedad la solución resultante, de la misma 10 manera que antes. En cualquier caso, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de los reactivos para asegurar que la reacción se completa y que se obtienen los rendimientos máximos de los productos finales deseados.

15 Los ejemplos proporcionados a continuación ejemplifican adicionalmente los procedimientos e intermedios de la presente invención, aunque se entiende que el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos.

20

Ejemplo 1

Preparación de 3-[(trimetilsilil)etinil]nitrobenceno

Una mezcla de 1-bromo-3-nitrobenceno (10,0 g, 49,45 mmol) y trimetilsililacetileno (8,4 ml, 59,34 mmol) se 25 trató con trietilamina (33 ml) dando una pequeña cantidad

de precipitado blanco. La mezcla resultante se trató con diclorobis(trifenilfosfono)paladio II (7 mg, 0,01 mmol) y yoduro de cobre (I) (8,5 mg, 0,04 mmol) y se calentó a 80-85°C (temperatura de un baño de aceite) durante 4 horas.

5 La mezcla resultante de color amarillo brillante se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración con ayuda de trietilamina (33 ml). La solución amarilla transparente se concentró por evaporación y se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche dando

10 el producto del título (11,11 g, 102%) en forma de un aceite de color marrón oscuro. La espectrometría de masas/cromatografía de gases indicó que el compuesto final era 100% puro; m/e: 219 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 2

Preparación de 3-[(trimetilsilil)etinil]anilina

Una mezcla del nitrocompuesto 3-[(trimetilsilil)etinil]nitrobenceno preparado como se ha descrito anteriormente (0,86 g, 3,92 mmol), en 2-propanol (30 ml),

20 se desgasificó con nitrógeno y se trató con 5% de platino sobre alúmina (268 mg). La mezcla se agitó durante 22 horas en un aparato Parr en atmósfera de hidrógeno (207 kPa). La mezcla de la reacción se filtró a través de un capa corta de Celite® (tierra de diatomeas) y se concentró por

25 evaporación dando un aceite que se secó al vacío durante

la noche dando el producto del título (692 mg, 93%) en forma de un aceite de color pardo amarillento.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,24 (9H, s), 3,56 (2H, s a), 6,62 (1H, ddd, $J=1,0, 2,3, 8,0$), 6,78 (1H, t, $J=2,2$), 6,87
5 (1H, dt, $J=7,7, 1,2$), 7,07 (1H, t, $J=7,8$).

δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 93,4, 105,4, 115,6, 118,2, 122,4, 123,8, 129,2, 146,2.

m/e : 190 $(M+H)^+$.

10 Ejemplo 3

Preparación de monoclóridrato de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-N-{3-[(trimetilsilil)etiniz]fenil}-4-quinazolinamina

Se trató 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (942 mg, 3,01 mmol) con una solución de anilina (645 mg, 3,41 mmol) en 2-propanol (14 ml) y se calentó a reflujo
15 durante 2,5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (5 ml) y se secó al vacío durante la noche dando el producto del título (1,33
20 g, 88%) en forma de un sólido blanco.

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 0,21 (9H, s), 3,38 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,72 (2H, m), 3,77 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,53 (2H, s), 7,20 (1H, t, $J=7,8$), 7,23-7,28 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J=7,8$), 7,88 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,42 (1H, s).

25 m/e : 466 $(M+H)^+$.

129/131

Ejemplo 4

Preparación de monoclóridato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Una suspensión del compuesto de sililo monoclóridato
5 de 6,7-bis(2-metoxietoxi)-N-{3-[(trimetilsilil)etinil]fenil}-4-quinazolinamina preparado anteriormente (1,22 g, 2,43 mmol), en tetrahidrofurano (6,1 ml), se trató con una solución 1M de fluroruro de tetra(n-butil)amonio (2,6 ml, 2,55 mmol) en tetrahidrofurano y se agitó a
10 temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se trató con 2-propanol (12,2 ml) y se concentró por evaporación. El aceite en 2-propanol (20 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml) dando un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se
15 recogió por filtración, se lavó con 2-propanol (2 ml) y se secó al vacío dando el producto del título (747 mg, 72%) en forma de un sólido blanquecino (p.f. 226-229°C).

δ_H (300 MHz, d_6 -DMSO): 3,36 (6H, s), 3,77-3,80 (4H, m), 4,30 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,41 (1H, d, J=7,8), 7,50
20 (1H, t, J=7,9), 7,79 (1H, d, J=8,1), 7,88 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,86 (1H, s), 11,48 (1H, s a).

δ_C (100 MHz, d_6 -DMSO): 58,4, 58,5, 68,7, 69,2, 69,7, 67,0, 81,3, 83,0, 100,3, 105,2, 107,2, 121,9, 125,4, 127,6, 128,9, 129,2, 135,2, 137,7, 148,3, 149,2, 155,4, 158,0.

25 m/e: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 5Preparación de monoclórhidrato de 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol

Se calentó a reflujo durante 5 horas 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (15 g, 48 mmol), 4-(3-amino-
5 fenil)-2-metil-3-butin-2-ol (9,2 g, 52,8 mmol) y acetonitrilo (225 ml). La mezcla se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (15 ml) y se secó al vacío durante
10 la noche dando el producto del título (23,4 g, 100%) en forma de un sólido blanco.

δ_H (400 MHz, d_6 -DMSO): 1,44 (6H, s), 3,31-3,32 (6H, m), 3,69-3,75 (4H, m), 4,24-4,30 (2H, m), 4,35-4,37 (2H, m), 7,25 (1H, m), 7,39 (2H, m), 7,72-7,74 (2H, m), 8,47
15 (1H, s), 8,79 (1H, s), 11,64 (1H, s).

m/e: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 6Preparación de 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol

Se agitaron a temperatura ambiente monoclórhidrato de 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fe-
nil}-2-metil-3-butin-2-ol preparado anteriormente (19,0 g, 39,7 mmol), agua (95 ml) y acetato de etilo (380 ml) para
25 formar una mezcla. Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con

solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se concentró al vacío a un volumen de aproximadamente 190 ml. Después de un período de granulación en un baño de
5 hielo, se formaron cristales del producto del título que se filtraron y se secaron dando el producto (15,13 g, 86%).

δ_H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,56 (6H, s), 3,35 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,7-3,71 (4H, m), 4,13-4,19 (4H, m), 7,0 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,3 (1H, m), 7,6 (2H, m), 8,55 (1H, s).
10 m/e: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

Preparación de monoclórhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

15 Se agitaron a temperatura ambiente monoclórhidrato de 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butan-2-ol preparado como se ha descrito anteriormente (32,34 g, 66,3 mmol), agua (300 ml) y butan-1-ol (600 ml) para formar una mezcla. Se ajustó el pH de
20 la mezcla a 10-12 con solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se concentró a presión atmosférica por lo que se separó azeotrópicamente agua de la solución de butan-1-ol. El volumen final de la solución
25 de butan-1-ol fue aproximadamente 300 ml. Se añadió

hidróxido sódico sólido anhidro a la solución de butan-1-ol
secada azeotrópicamente y la mezcla resultante se calentó
a reflujo a 115-120°C durante 24 horas. Se separó butan-1-
ol (150 ml) por destilación y la mezcla concentrada de la
5 reacción se enfrió a 15-25°C. Se añadió ácido clorhídrico
concentrado (6,1 ml) y butan-1-ol (60 ml) al concentrado
enfriado y se granuló la mezcla durante la noche a 20-25°C
para establecer la cristalización. Por filtración se
aislaron cristales del producto del título que se secaron
10 al vacío a 45-50°C para separar butan-1-ol. Rendimiento:
21,0 g, 73,7%. Pureza por cromatografía líquida de alta
resolución (HPLC): 96,5%.

Ejemplo 8

15 Preparación de metanosulfonato de N-(3-etinilfenil)-6,7-
bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se agitaron a temperatura ambiente monoclorhidrato de
4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-
2-metil-3-butin-2-ol preparado anteriormente (32,34 g, 66,3
20 mmol), agua (300 ml) y butan-1-ol (600 ml) para formar una
mezcla. Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con solución
acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas
transparentes. La capa orgánica se separó de la capa acuosa
y se concentró a presión atmosférica por lo que se separó
25 azeotrópicamente agua de la solución de butan-1-ol. El

volumen final de la solución de butan-1-ol fue aproximadamente 300 ml. Se añadió hidróxido sódico sólido anhidro (0,13 g, 3,3 mmol) a la solución de butan-1-ol secada azeotrópicamente y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 115-120°C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 15-25°C, se añadió ácido metanosulfónico (4,6 ml) y se granuló la mezcla durante la noche a 20-25°C para establecer la cristalización. Por filtración se aislaron cristales del producto del título que se lavaron con butan-1-ol (25 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el butan-1-ol. Rendimiento: 29,16 g, 90%. Pureza por HPLC: 96,7%.

Ejemplo 9

Preparación de monoclórhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se agitaron 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol preparado anteriormente (20,0 g, 44,3 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (0,09 g, 2,2 mmol) y butan-2-ol (400 ml) y se calentaron a reflujo a 100-102°C durante 36 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 15-25°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (4,1 ml). La mezcla resultante se granuló durante la noche a 20-25°C para establecer la cristalización. Por filtración se aislaron cristales del

producto del título que se lavaron con butan-2-ol (25 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el butan-2-ol. Rendimiento: 17,7 g, 93%. Pureza por HPLC: 99,1%.

5 Ejemplo 10

Preparación de monoclórhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se agitaron 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol preparado
10 anteriormente (20,0 g, 44,3 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (260 mg, 6,5 mmol) y propan-2-ol (200 ml) y se calentaron en un recipiente a presión a 135-140°C durante 23 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 60-65°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (4,8 ml). La mezcla
15 resultante se granuló durante la noche a 20-25°C para establecer la cristalización. La mezcla se trató con agua (10 ml), se agitó a 58-60°C durante 21 horas, se enfrió a 15-20°C y se granuló durante 2 horas. Por filtración se aislaron cristales del producto del título que se lavaron
20 con propan-2-ol (2x30 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el propan-2-ol. Rendimiento: 17,6 g, 92%.

Ejemplo 11

Preparación de monoclórhidrato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

25

135
~~134~~

Se agitó 4-{3-[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol preparado anteriormente (5,0 g, 11 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (44 mg, 11 mmol) y 2-metoxietanol (50 ml) y se
5 calentó a reflujo durante 47 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 20-25°C y se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,1 ml). La mezcla resultante se granuló a 20-25°C durante 1 hora para establecer la cristalización. Por filtración se aislaron cristales del producto del título
10 que se lavaron con 2-metoxietanol (10 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el 2-metoxietanol. Rendimiento: 3,73 g, 78%.

Ejemplo 12

15 Preparación de metanosulfonato de N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se agitaron 4-{3[[6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinil]amino]fenil}-2-metil-3-butin-2-ol preparado anteriormente (20,0 g, 44,3 mmol), hidróxido sódico sólido
20 anhidro (0,09 g, 2,2 mmol) y butan-2-ol (400 ml) y se calentaron a reflujo a 100-102°C durante 36 horas. Se enfrió la mezcla de la reacción a 15-25°C y se añadió ácido metanosulfónico (5,1 g, 53,2 mmol). La mezcla resultante se granuló durante la noche a 20-25°C para establecer la
25 cristalización. Por filtración se aislaron cristales del

producto del título que se lavaron con butan-2-ol (25 ml) y se secaron al vacío a 45-50°C para separar el butan-2-ol. Rendimiento: 19,45 g, 90%. Pureza por HPLC: 98,5%.

5 Ejemplo 13

Preparación de N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se calentaron a 78-82°C durante 16 horas 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (50 g, 160 mmol), 3-etil-
 10 anilina (21,34 g, 176 mmol) y propan-2-ol (500 ml). La mezcla se enfrió a 5-10°C y se agitó durante 1 hora. Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (200 ml) y
 15 salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró dando un aceite. Este aceite se dejó solidificar y se secó al vacío a 20-25°C dando el producto del título (57,2 g, 90%) en forma de un sólido blanco. P.f. 72-74°C.

20 δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,16 (3H, t, $J=7,6$), 2,58 (2H, q, $J=7,6$), 3,32 (3H, s), 3,34 (3H, s), 2,01-2,47 (2H, m), 2,08-2,54 (2H, m), 4,07-4,12 (4H, m), 6,91 (1H, d, $J=7,6$), 7,11 (1H, s), 7,21 (1H, t, $J=7,8$), 7,35 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J=8,0$), 8,13 (1H, s a), 8,58 (1H, s).

25 δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 15,4, 28,8, 59,1, 68,2, 68,9,

70,4 70,8, 103,0, 108,3, 109,3, 119,7, 121,7, 123,9, 128,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,6, 153,6, 154,4, 156,9.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3.136 (s), 1.624 (s), 1.575 (s), 1.535 (s), 1.487 (s).

5 m/z : 398 ($M+H$)⁺.

Análisis encontrado: C 65,64; H 6,96; N 10,32. El $C_{22}H_{27}N_3O_4 \cdot 0,25H_2O$ requiere C 65,73; H 6,90; N 10,45%.

Ejemplo 14

10 Preparación de N-(3-etilfenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-benciloxi-4-quinazolinamina

Se calentaron a 150-152°C durante 23 horas N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina preparada como se ha descrito anteriormente (4,0 g, 10 mmol),
15 hidróxido sódico sólido anhidro (104 mg, 2,6 mmol) y alcohol bencílico (20 ml). La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente con acetato de etilo/hexano como
20 eluyente, dando un sólido blanco que se secó al vacío a 45-50°C dando el producto del título (2,52 g, 58%). P.f. 156-157°C.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,17 (3H, t, $J=7,6$), 2,58 (2H, q, $J=7,6$), 3,33 (3H, s), 3,65-3,68 (2H, m), 4,07-4,11 (2H, m),
25 5,11 (2H, s), 6,93 (1H, d, $J=7,7$), 7,18-7,29 (5H, m), 7,35-

7,42 (4H, m), 7,50 (1H, d, J=8,0), 8,20 (1H, s a), 8,61 (1H, s).

δ_c (75,5 MHz, CDCl₃): 14,2, 15,4, 28,8, 59,2, 69,2, 70,7, 70,8, 103,2, 109,1, 109,4, 119,7, 121,7, 124,0, 127,3, 128,1, 128,5, 128,8, 135,8, 138,6, 145,1, 147,0, 148,9, 153,7, 154,2, 156,9.

ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 1.625, 1.611, 1.576.

m/z: 430 (M+H)⁺.

Análisis encontrado: C 71,42; H 6,50; N 9,48. El C₂₆H₂₇N₃O₃ requiere C 72,70; H 6,34; N 9,78%.

Ejemplo 15

Preparación de N-(3-etilfenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-butiloxi-4-quinazolinamina

Se calentaron a reflujo durante 12 días N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina preparada anteriormente (4,0 g, 10 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (94 g, 2,36 mmol) y butan-1-ol (20 ml). La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente con acetato de etilo/hexano como eluyente, dando un sólido blanco que se secó al vacío a 45-50°C dando el producto del título (2,57 g, 65%). P.f. 90-92°C.

δ_H (300 MHz, CDCl₃): 0,93 (3H, t, J=7,4), 1,19 (3H, t,

J=7,6), 1,45 (2H, sextete, J=7,5), 1,79 (2H, pentete, J=6,9), 2,61 (2H, q, J=7,6), 3,39 (3H, s), 3,70-3,74 (2H, m), 4,00 (2H, t, J=6,6), 4,12-4,15 (2H, m), 6,94 (1H, d, J=7,7), 7,15 (1H, s), 7,24 (1H, t, J=7,8), 7,34 (1H, s),
5 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=8,0), 7,95 (1H, s a), 8,60 (1H, s).

δ_c (75,5 MHz, CDCl₃): 13,8, 15,4, 19,2, 28,8, 30,8, 59,3, 68,7, 69,3, 70,9, 103,2, 108,2, 108,9, 119,6, 121,6, 124,0, 128,9, 138,6, 145,2, 147,2, 148,8, 153,6, 154,9,
10 156,8.

ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 1.618, 1.576, 1.519.

m/z: 396 (M+H)⁺.

Análisis encontrado: C 70,90; H 7,56; N 10,66. El C₂₃H₂₉N₃O₃ requiere C 69,85; H 7,39; N 10,63%.

15

Ejemplo 16

Preparación de N-(4-metoxifenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

Se calentaron a 78-82°C durante 16 horas 4-cloro-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolina (25 g, 79,9 mmol), 4-anisidina (9,8 g, 79,9 mmol) y propan-2-ol (250 ml). La mezcla se dejó enfriar a 5-10°C y se agitó durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se lavó con propan-2-ol (25 ml). El sólido aislado se recrystalizó en etanol/agua
20 y se secó durante la noche a 40-45°C en una estufa al
25

vacío. El sólido recristalizado se mezcló con agua (100 ml) y acetato de etilo (250 ml). Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró dando un sólido blanco que se secó al vacío a 40-45°C dando el producto del título (20,86 g, 65%). P.f. 186-187°C.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,31 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,62-3,65 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,04-4,11 (4H, m), 6,83 (2H, d, $J=9,0$), 7,09 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,46 (2H, d, $J=9,0$), 8,12 (1H, s a).

δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 55,4, 59,2, 63,2, 69,0, 70,4, 70,8, 103,1, 108,3, 109,1, 114,2, 124,7, 131,4, 146,8, 148,6, 153,7, 154,3, 156,7, 157,3.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1.619, 1.590, 1.582, 1.511.

m/z : 400 ($M+H$)⁺.

Análisis encontrado: C 63,30; H 6,37; N 10,47. El $C_{21}H_{23}N_3O_5$ requiere C 63,42; H 6,31; N 10,52%.

20

Ejemplo 17

Preparación de N-(4-metoxifenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-benciloxi-4-quinazolinamina

Se calentaron a 145-150°C durante 18 horas N-(4-metoxi- fenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina

25

preparada anteriormente (2,0 g, 4,6 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (104 mg, 2,6 mmol) y alcohol bencílico (20 ml). La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre
 5 gel de sílice usando un sistema de gradiente con acetato de etilo/hexano como eluyente, dando un sólido blanco que se secó a 45-50°C al vacío dando el producto (0,915 g, 42%). P.f. 208-209°C.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,34 (3H, s), 3,91 (2H, t, J=4,2), 3,74 (3H, s), 4,10 (2H, s a), 5,13 (2H, s), 6,83 (2H, d, J=8,9), 7,20-7,30 (5H, m), 7,36-7,38 (3H, m), 7,47 (2H, d, J=8,9), 8,10 (1H, s a), 8,54 (1H, s).

δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 55,5, 59,3, 69,2, 70,7, 70,9, 103,3, 109,0, 109,1, 114,2, 124,6, 127,3, 128,1, 128,5, 131,3, 135,8, 146,8, 148,8, 153,7, 154,2, 154,2, 156,8, 157,2.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1.619, 1.580, 1.511.

m/z: 432 (M+H)⁺.

Análisis encontrado: C 69,48; H 5,85; N 9,68. El $C_{13}H_{15}N_3O_4$ requiere C 69,59; H 5,84; N 9,74%.

Ejemplo 18

Preparación de N-fenil-N-metil-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quina- zolinamina

25 Se calentaron a 78-82°C durante 24 horas 4-cloro-6,7-

bis(2-metoxietoxi)quinazolina (10 g, 31,97 mmol), N-metil-anilina (3,5 ml, 31,97 mmol) y acetonitrilo (100 ml). La mezcla se dejó enfriar a 5-10°C y se agitó durante 0,5 horas. El sólido se recogió por filtración y se secó a 50-55°C durante 5 horas en una estufa al vacío. El sólido aislado se mezcló con agua (50 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se ajustó el pH de la mezcla a 10-12 con solución acuosa de hidróxido sódico del 50% dando dos capas transparentes. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró dando un sólido blanco que se secó al vacío a 50-55°C dando el producto del título (8,55 g, 70%). P.f. 109-111°C.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,33 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,42-3,45 (2H, m), 3,48-3,51 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,74-3,78 (2H, m), 4,16-4,20 (2H, m), 6,33 (1H, s), 7,11-7,20 (4H, m), 7,83 (2H, t, $J=7,8$), 8,68 (1H, s).

δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 42,0, 59,2, 59,3, 67,6, 68,2, 70,3, 70,4, 106,5, 107,9, 110,9, 125,8, 126,0, 129,9, 147,0, 148,4, 148,7, 153,0, 153,4, 160,4.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1.615, 1.571, 1.497.

m/z 384 ($M+H$)⁺

Análisis encontrado: C 65,85; H 6,52; N 11,01. El $C_{11}H_{13}N_3O_4$ requiere C 65,78; H 6,57; N 10,96%.

143/45

Ejemplo 19

Preparación de N-fenil-N-metil-6-(2-metoxietoxi)-7-butil-oxi-4-quinazolinamina

Se calentaron a reflujo durante 24 horas N-metil-N-fenil-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina preparada como se ha descrito anteriormente (1,0 g, 2,61 mmol), hidróxido sódico sólido anhidro (97,5 mg, 2,43 mmol) y butan-1-ol (10 ml). La mezcla de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un sistema de gradiente con acetato de etilo/hexano como eluyente, dando un sólido blanco que se secó a 45-50°C al vacío dando el producto del título (517 mg, 52%). P.f. 62-63°C.

δ_H (300 MHz, $CDCl_3$): 0,93 (3H, t, $J=7,4$), 1,45 (2H, sextete, $J=7,4$), 1,80 (2H, pentete, $J=6,7$), 3,35 (3H, s), 3,44-3,52 (4H, m), 3,59 (3H, s), 4,05 (2H, t, $J=6,7$), 6,34 (1H, s), 7,12-7,21 (4H, m), 7,34 (2H, t, $J=7,7$), 8,69 (1H, s).

δ_C (75,5 MHz, $CDCl_3$): 13,8, 19,2, 30,7, 42,0, 59,2, 67,8, 68,6, 70,4, 106,5, 107,7, 110,6, 125,8, 125,9, 129,9, 147,0, 148,6, 153,0, 153,8, 160,4.

ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 1.616, 1.572, 1.543.

m/z : 382 ($M+H$)⁺.

Análisis encontrado: C 69,39; H 7,38; N 10,86. El

144 ~~146~~

43

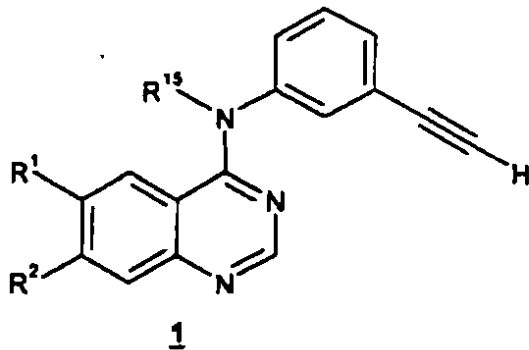
$C_{12}H_{17}N_3O_3$ requiere C 69,27; H 7,14; N 11,02%.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de
5 fórmula 1

10

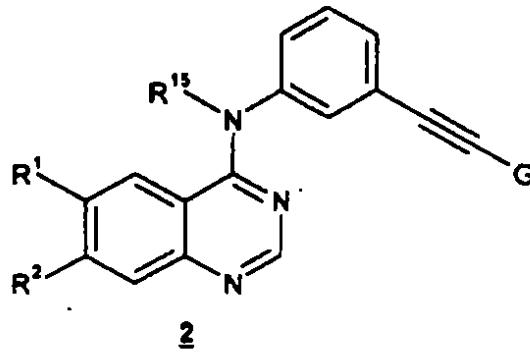


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del citado compuesto, fórmula en la que:

15 cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{10} y alcoxi C_1-C_{10} , en los que los citados alquilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxil y alcoxi C_1-C_6 y

20 R^{15} es H, alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), en el que q es un número entero de 0 a 4, procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula 2

45



5

en la que R_{15} , R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente
y G es un grupo bloqueante seleccionado de
 $-C(OH)R^3R^4$ y $-SiR^3R^4R^5$, en los que cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es
10 independientemente alquilo C_1-C_6 ,
con (a) un hidróxido de metal alcalino o de metal
alcalinotérreo en un disolvente que comprende alquilo C_1-C_{10} ,
hidroxisustituido, cuando G es $-C(OH)R^3R^4$, o (b) un
compuesto fluoruro de tetra(alquil C_1-C_6)amonio en un
15 disolvente aprótico, cuando G es $-SiR^3R^4R^5$.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, en el que G es $-C(OH)R^3R^4$, el citado disolvente es un
alcohol secundario y el citado hidróxido de metal alcalino
o de metal alcalinotérreo se selecciona de hidróxido
20 sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido
cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación
2, en el que el citado disolvente es butan-2-ol o
isopropanol o una mezcla de los dos disolventes y el citado
25 hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo es

hidróxido sódico.

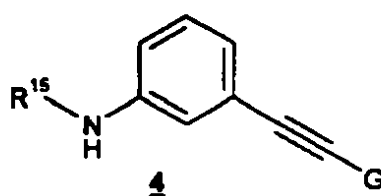
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G es $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$, el citado compuesto fluoruro de tetra(alquil $\text{C}_1\text{-C}_6$)amonio es fluoruro de tetra(n-butil)amnio y el citado disolvente aprótico se selecciona de tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, tolueno, diclorometano, cloroformo y una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 son 2-metoxietoxi y R^{15} es H.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el citado compuesto de fórmula 2 se prepara tratando un compuesto de fórmula 3



en la que R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula 4



25 en la que R^{15} y G son como se han definido en la

reivindicación 1.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula 3 se trata con el compuesto de fórmula 4 en un disolvente orgánico
5. seleccionado de dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo y una mezcla de dos o más de los disolventes antes citados.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el citado disolvente es acetonitrilo, R^1 y R^2
10. son 2-metoxietoxi y R^{15} es H.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula 3 se prepara tratando un compuesto de fórmula 5

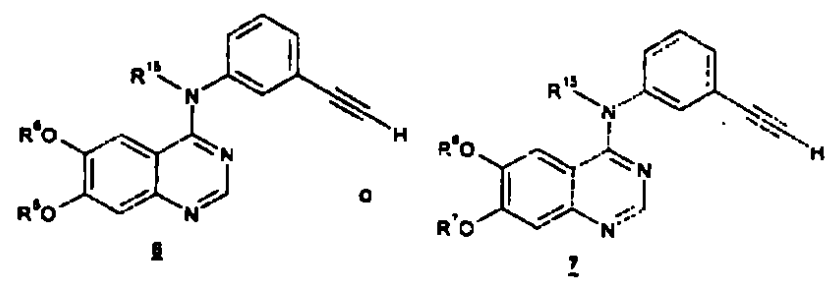


con cloruro de tionilo en diclorometano anhidro.

20 10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R^1 y R^2 son 2-metoxietoxi.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 6 ó 7

5



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, fórmulas en las que:

10

R^6 es alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$,

R^7 es alquilo C_1-C_{10} o $-(alquil\ C_1-C_6)(arilo\ C_6-C_{10})$, en los que los grupos R^7 antes citados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquil C_1-C_6)sulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi C_6-C_{10} o (aril C_6-C_{10})sulfonilo,

15

cada m es independientemente un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de 0 a 3,

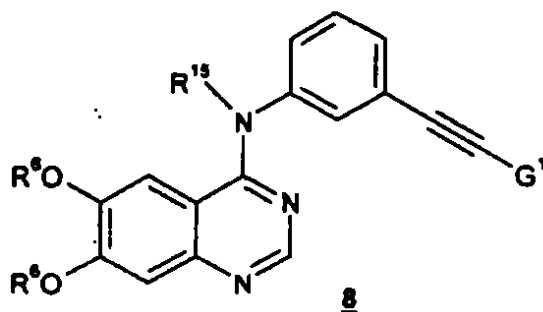
20

R^{15} es H, alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q(arilo\ C_6-C_{10})$, en el que q es un número entero de 0 a 4,

procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula 8

25

49



5

en la que R^6 y R^{15} son como se han definido anteriormente y G^1 es $-C(OH)R^3R^4$, en el que cada uno de R^3 y R^4 es independientemente alquilo C_1-C_6 ,

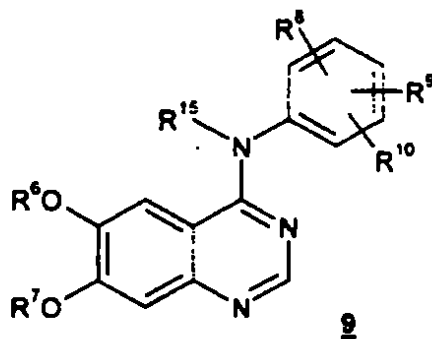
10 con un alcohol primario o secundario de fórmula R^7-OH , en la que R^7 es alquilo C_1-C_{10} o (alquil C_1-C_6) (arilo C_6-C_{10}), estando opcionalmente sustituidos los grupos R^7 antes citados con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquil C_1-C_6) sulfonilo, alquilo C_1-C_6 ,
15 alcoxi C_1-C_6 , ariloxi C_6-C_{10} y (aril C_6-C_{10}) sulfonilo, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación
20 11, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación
25 12, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de

metal alcalinotérreo es hidróxido sódico, R^6 es H, R^{15} es 2-metoxietoxi y el citado alcohol de fórmula R^7-OH es un alcohol secundario.

14. Un procedimiento para preparar un compuesto de
fórmula 9



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, fórmula en la que:

R^6 es alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$,

R^7 es alquilo C_1-C_{10} o $-(alquil\ C_1-C_6)(arilo\ C_6-C_{10})$, en los que los grupos R^7 antes citados están sustituidos opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, (alquil C_1-C_6)sulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi C_6-C_{10} y (aril C_6-C_{10})sulfonilo,

cada m es independientemente un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de 0 a 3,

cada uno de R^8 , R^9 y R^{10} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , halo, ciano, nitro,

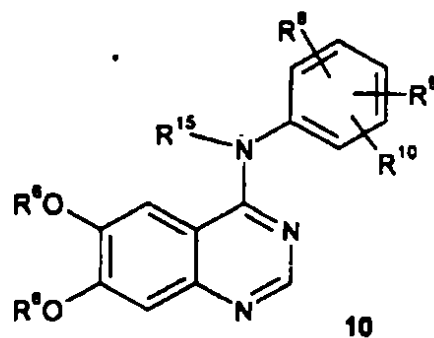
trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,
 $-OR^{11}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$, $-OC(O)R^{11}$,
 $-NR^{12}SO_2R^{14}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$,
 $-S(O)_j(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-S(O)_j$ (alquilo C_1-C_6), en los que
5 j es un número entero de 0 a 2, $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}),
 $-O(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), $-NR^{12}(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}) y
 $-(CH_2)_q$ (grupo heterocíclico de 4-10 miembros), en los que
 q es un número entero de 0 a 4; conteniendo opcionalmente
el citado grupo alquilo 1 ó 2 heterorrestos seleccionados
10 de O, $-S(O)_j-$, en el que j es un número entero de 0 a 2,
y $-N(R^{12})-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos
S o un átomo O y un átomo S no estén unidos directamente
entre sí; estando condensados opcionalmente los citados
grupos arilo y heterocíclico con un grupo arilo C_6-C_{10} , un
15 grupo cíclico C_3-C_8 saturado o un grupo heterocíclico de 4-
10 miembros; y estando sustituidos opcionalmente los
citados grupos alquilo, arilo y heterocíclico con 1 a 5
sustituyentes seleccionados independientemente de halo,
ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,
20 trifluorometoxi, azido, $-NR^{12}SO_2R^{14}$,
 $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NR^{12}C(O)OR^{14}$,
 $-NR^{12}C(O)R^{11}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-OR^{11}$, alquilo C_1-C_{10} ,
 $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_q$ (grupo heterocíclico de 4-10
miembros), en los que q es un número entero que varía de
25 0 a 4,

cada R^{II} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_q$ (grupo heterocíclico de 4-10 miembros), en los que q es un número entero que varía de 0 a 4; incluyendo opcionalmente el citado grupo alquilo
 5 1 ó 2 heterorrestos seleccionados de O, $-S(O)_j$, en el que que j es un número entero de 0 a 2, y $-N(R^{12})-$, con la condición de que dos átomos O, dos átomos S o un átomo O y un átomo S no estén unidos directamente entre sí; estando condensados opcionalmente los citados grupos arilo y
 10 heterocíclico R^{II} con un grupo arilo C_6-C_{10} , un grupo cíclico C_3-C_8 saturado o un grupo heterocíclico de 4-10 miembros; y estando sustituidos opcionalmente los sustituyentes R^{II} antes citados, excepto H, con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro,
 15 trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-NR^{12}C(O)R^{13}$, $-C(O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, hidroxí, alquilo C_1-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ,

cada uno de R^{12} y R^{13} es independientemente H o alquilo
 20 C_1-C_6 ,

R^{14} se selecciona de los sustituyentes indicados en la definición de R^{II} , excepto H,

R^{15} es H, alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), en el que q es un número entero de 0 a 4,
 25 procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula

10

en la que R^{15} , R^6 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente,

10 con un alcohol primario o secundario de fórmula R^7-OH , en la que R^7 es alquilo C_1-C_{10} o (alquil C_1-C_6) (arilo C_6-C_{10}), estando sustituidos opcionalmente los grupos R^7 antes mencionados con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

15 trifluorometoxi, (alquil C_1-C_6)sulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi C_6-C_{10} y (aril C_6-C_{10})sulfonilo, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación

20 14, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo se selecciona de hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, hidróxido cálcico, hidróxido magnésico e hidróxido potásico.

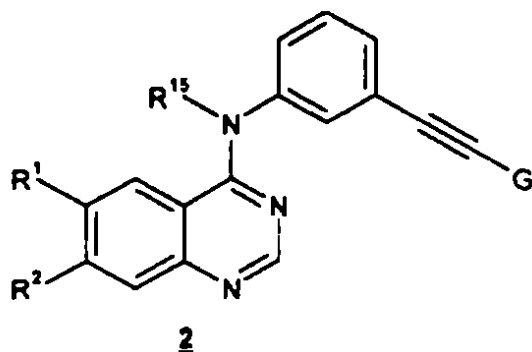
16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación

25 15, en el que el citado hidróxido de metal alcalino o de

metal alcalinotérreo es hidróxido sódico y el citado alcohol de fórmula R^7-OH es un alcohol primario.

17. Un compuesto de fórmula 2

5



10 en la que:

cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{10} y alcoxi C_1-C_{10} , en el que los citados alquilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 ,

15

G es un grupo bloqueante seleccionado de $-C(OH)R^3R^4$ y $-SiR^3R^4R^5$,

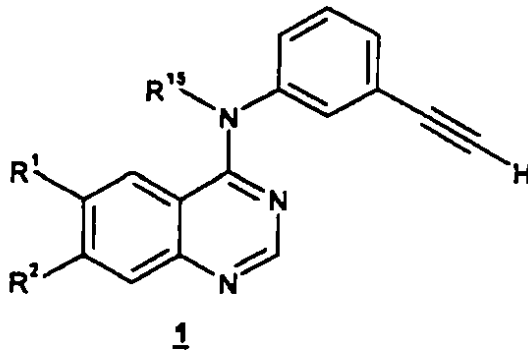
cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es independientemente alquilo C_1-C_6 y

20

R^{15} es H , alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), en el que q es un número entero de 0 a 4.

Resumen

La presente invención se refiere a procedimientos e intermedios para preparar compuestos de fórmula 1



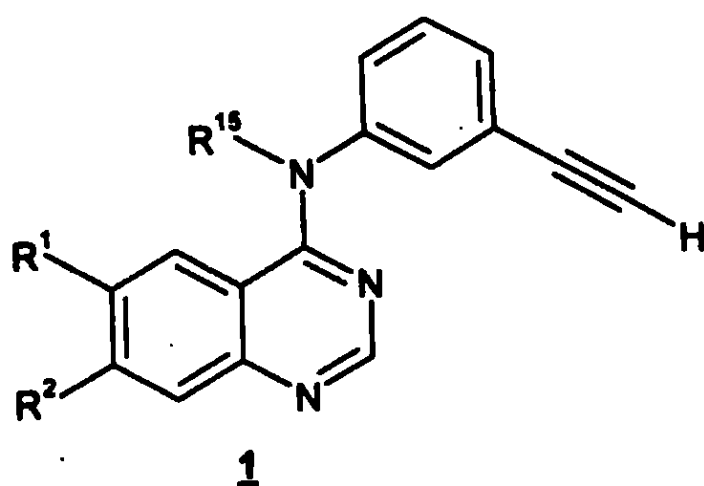
10

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como compuestos estructuralmente relacionados, fórmula en la que R¹, R² y R¹⁵ son como se han definido en la Memoria. Los compuestos antes mencionados son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como cánceres, en mamíferos.

15

157/189

Nota:
De retirar arte final de 12x12cm
para anexar al Extracto para
Publicación.
202040.



Se retiraron los folios 161
162 y 163 correspondientes a la
hoja 1a para el archivo temático y a
1a hoja para el archivo de propietario.

Ced 202010
Junio 13/60

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

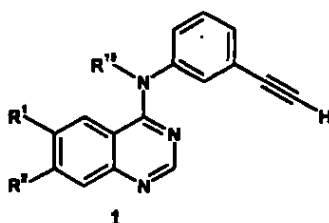
DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00-20444	(51) INT. CL. A61K 31/505 // 31/13
(22) FECHA DE PRESENTACION: 00-03-22	(71) SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.
(30) PRIORIDAD: SI	
(31) No. DE SOLICITUD: 60/127,072	(72) INVENTOR/ES: RICHARD SHELTON LEHNER, TIMOTHY NORRIS, DINOS PAUL SANTAFLANOS.
(32) FECHA DE PRESENTACION: 31-03-99	
(33) PAIS: US	(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : PROCEDIMIENTOS E INTERMEDIOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS.

(57) RESUMEN :

Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1

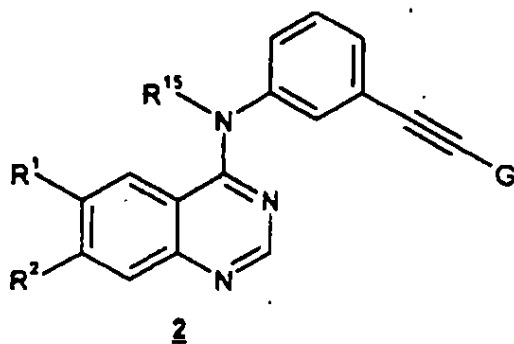


o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del citado compuesto, fórmula en el que: cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_{10} y alcoxi C_1-C_{10} , en los que los citados alquilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y alcoxi C_1-C_6 y R^{15} es H, alquilo C_1-C_{10} o $-(CH_2)_q$ (arilo C_6-C_{10}), en el que q es un número entero de 0 a 4, procedimiento que comprende tratar un compuesto de fórmula 2.

Continúa ver página adjunta...

160/65

45



5

2

en la que R^{15} , R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente
y G es un grupo bloqueante seleccionado de
-C(OH) R^3R^4 y -Si $R^3R^4R^5$, en los que cada uno de R^3 , R^4 y R^5 es
10 independientemente alquilo C_1-C_6 ,
con (a) un hidróxido de metal alcalino o de metal
alcalinotérreo en un disolvente que comprende alquilo C_1-C_{10} ,
hidroxisustituido, cuando G es -C(OH) R^3R^4 , o (b) un
compuesto fluoruro de tetra(alquil C_1-C_6)amonio en un
15 disolvente aprótico, cuando G es -Si $R^3R^4R^5$.

161

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (COPIA)
Radicación: 00020444 00000000 Folios: 165
Fecha (AMD): 2000-03-22 19:16:17
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-020444

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invenición:

- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI [x] NO [] NO APLICABLE []** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI [x] NO [] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

BSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI [x] NO []** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto.
- SI [x] NO []** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 24 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

163
168

1^a EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-20444

Concepto Técnico no 891 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/505//31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|---|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| • SI ☒ NO ☒ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| • SI ☐ NO ☒ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| • SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| * • SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| • SI ☒ NO ☐ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| * • SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| SI ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Setiembre 13 /00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

164
~~169~~

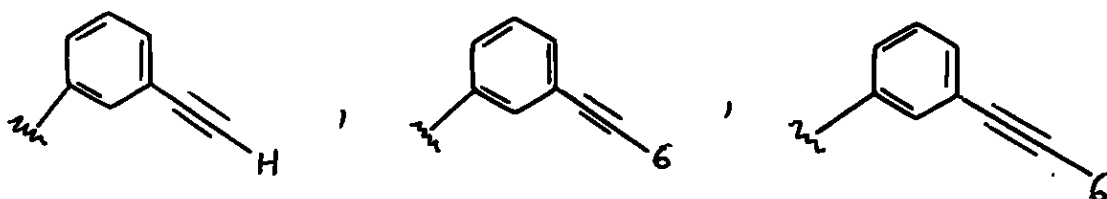
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 891

EXPEDIENTE N° 0-20444

IPC A61K 31/505 // 31/16

- * Debe tenerse en cuenta que el título de la solicitud debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, es necesario que el título de la solicitud se modifique, de forma tal que en el se haga referencia a la estructura o nombre químico de los compuestos anticancerosos a los cuales se hace referencia. Esto con el fin de que el título cumpla con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.
- Revisar y corregir las figuras que aparecen en la solicitud, incluyendo las del capítulo reivindicatorio, ya que de la forma en la que se encuentran representadas las porciones:



no es claro lo que se desea indicar y se presta para confusión.

- Al corregir las figuras se debe anexar nuevo capítulo descriptivo, nuevo capítulo reivindicatorio, nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nuevo arte final de la figura característica (fórmula 1) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.
- * Al corregir el título de la solicitud se debe anexar nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Santa Fe de Bogotá D.C., 13 de junio de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

EXPEDIENTE 00-020444

AUTO 0860

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 04 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 06 JUL 2000 Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA