



# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nueva Creaciones

Organización CSA Ltda

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

00-020444 A

21. EXPEDIENTE No. 00.020.444

54. TÍTULO PROCEDIMIENTOS E INTERMEDIOS PARA PREPARAR COMPUESTOS  
ANCESTROS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/505

71. SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC.

DOMICILIO CONNECTICUT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO ALVARO CORREA OCHOA  
T.P. 20.281

22. BOGOTA, D.C., DICIEMBRE 31 DE 2004.

202037  
200108  
Cada uno

For

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Servicios Legales y Profesionales

World Trade Center – Torre C  
Calle 100 No. 8A-55, Piso 10  
Bogotá D.C., Colombia  
Tel +57 1 638-6200  
Fax +57 1 638-6201  
Nit 830 122 870-6  
office@olarteraisbeck.com  
www.olarteraisbeck.com

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 00020444/00010033  
Fecha (IMP): 2005-03-01 17:03:07  
Trámite : 032 PATENTES I 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Folios: 51

Ref: Expediente No. 00.020.444 A

Solicitud de patente titulada: "PROCEDIMIENTOS E INTERMEDIOS PARA  
PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS DERIVADOS DE  
QUINAZOLINA".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Me permito presentar una **SOLICITUD DIVISIONAL** para la solicitud de patente en referencia.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE  
C.C. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexo: Solicitud Divisional.



OLARTE RAISBECK

22-03-2000



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Groton,  
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados  
Unidos de América.

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.782.747

TP 74.295

4

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: RICHARD SHELTON LEHNER, TIMOTHY NORRIS, DINOS PAUL SANTAFIANOS.

Dirección: 12 Windward Lane, Ledyard, Connecticut 06339, E.U.A.; 27 Fiar Truck Drive,  
Gales Ferry, Connecticut 06335 E.U.A.; 45 Bayberry Lane, Groton Connecticut 06340, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense; Británica; Británica.

5

Título (54) PROCEDIMIENTO E INTERMEDIOS PARA PREPARAR COMPUESTOS  
ANTICANCEROSOS DERIVADOS DE QUINAZOLINA.

6

Clasificación Internacional (51) \_\_\_\_\_

7

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 31, 1999

(31) Número de Solicitud

60/127,072

8

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

6 meses

☒

12 meses

☐

18 meses

☐

otro

☐

cual \_\_\_\_\_

9

Comprobante de pago No. 37,626; 37,630

Fecha

Mayo 20, 2005

10

## ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.

☒

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☒

Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad. **Ver Expediente No. 00.020.444**

☒

Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad. **Ver Expediente No. 00.020.444**

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Resumen.

☒

Descripción de la invención.

☒

Una o más reivindicaciones.

☐

Dibujos y/o planos necesarios.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11

## FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación: 00020444 00010003 Folios: 51  
Fecha (AMD): 2005-05-01 17:33:07  
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA  
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 37,626  
FECHA : MAYO 20 DE 2005

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

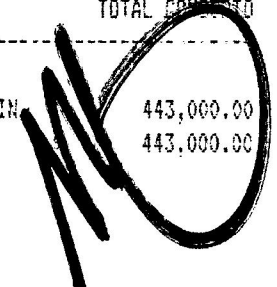
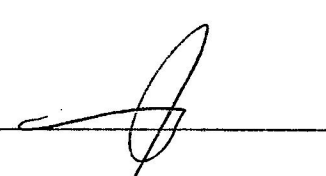
| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| CLARTE RAISDEBR | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110 6 | 32534105 | 20/05/2005 | 3,362,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                          |                |
|       |             | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN. | 443,000.00     |
|       |             | TOTAL :                              | 443,000.00     |

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_



## SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00000444 00310203

Folios: 51

Fecha (AMD): 2005-05-01 17:03:07

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 37,630  
FECHA : MAYO 20 DE 2005

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEGR | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 32534105 | 20/05/2005 | 3,362,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU | 124,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                              | \$ 124,000.00  |

SON: CIENTO VEINTICUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE  
PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento Público

2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

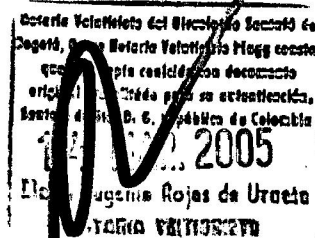
5. En Londres
6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlén Neira C.  
Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO  
Traductor e Intérprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.  
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C  
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10  
BOGOTA, COLOMBIA  
TELEPHONE: +57-1 638-6200  
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

## Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

## Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: \_\_\_\_\_

Date/Fecha: July 14, 2003

City, Country/Ciudad, País: New York, USA

SECRET (U) DE  
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA  
HACE CONSTAR  
Que esta fotocopia coincide con una copia  
auténtica que se ha tenido a la vista.  
14 MAR. 2003



# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.  
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C  
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10  
BOGOTA, COLOMBIA  
TELEPHONE: +57-1 638-6200  
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

## Notarial Certification

On this date,  
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb  
of legal age and domiciled in  
NEW YORK, USA  
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing  
document as Vice President  
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,  
having its principal place of business located in  
Groton, Connecticut, U.S.A.  
is duly incorporated, is currently in existence, and  
that the purposes for which the Power of Attorney is  
granted are within the scope of its corporate  
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the  
Power of Attorney and that his/her representation is  
legal.

5. The foundation for my certifications contained in  
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following  
authentic document(s):

## Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que  
J. Trevor Lumb  
mayor de edad y domiciliado  
New York  
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que  
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia  
legal vigente y que los propósitos para los cuales  
se otorga el poder se encuentra dentro de los que  
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para  
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

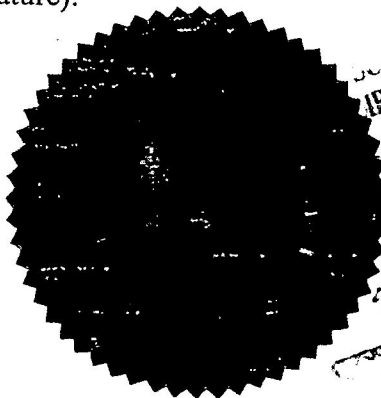
5. El fundamento de mis certificaciones  
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición  
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION  
Certified Verified and Authenticated  
In The Town Of Egham In Surrey

This 14 Day Of July  
2003

KENNETH GREENWOOD  
NOTARY PUBLIC  
HORN EAGLE AND FREEMAN



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

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **K Greenwood**  
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**  
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**  
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté  
6. the/le **17 July 2003**

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

8. Number/sous No **G210435**

9. Stamp:  
timbre:

10. Signature: **R. Bawden**



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

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

MA SUCUKHA NOTARIA VEINTISETEL (21) DE  
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA  
**HACE CONSTAR**  
Que esta fotocopia coincide Con una copia  
auténtica que se ha tenido a la vista  
**14 MAR. 2005**





PROCEDIMIENTOS E INTERMEDIOS  
PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Antecedentes de la invención

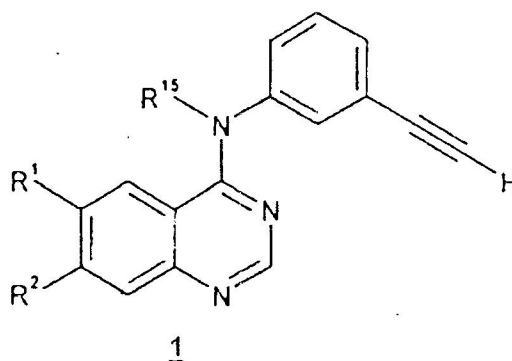
5           La presente invención se refiere a procedimientos e intermedios para preparar compuestos que son útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como cánceres, en mamíferos.

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-  
15           etinilfenil)amina, que son inhibidores de la familia erbs 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



20  
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos, fórmula en la que:

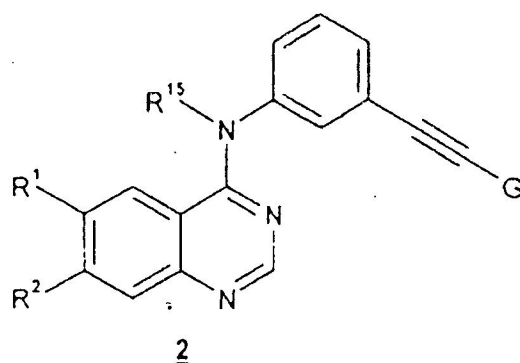
cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona independientemente de alquilo  $C_1-C_{10}$  y alcoxi  $C_1-C_{10}$ , en los que los citados alquilo y alcoxi están sustituidos opcionalmente con hasta

25

2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y alcoxilo  $C_1-C_6$  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



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  $C_1-C_6$ ,

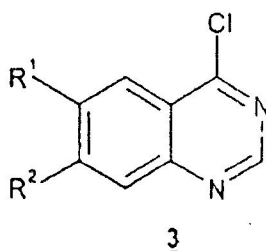
con (a) un hidróxido de metal alcalino o de metal  
20 alcalinotérreo en un disolvente que comprende un alquilo  $C_1-C_{10}$  hidroxisustituido, cuando G es  $-C(OH)R^3R^4$ , o (b) un compuesto fluoruro de tetra(alquil  $C_1-C_6$ )amonio en un disolvente aprótico, cuando G es  $-SiR^3R^4R^5$ .

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.

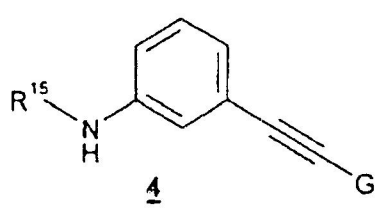
En otra realización preferida, cuando G es  $-\text{SiR}^3\text{R}^4\text{R}^5$ , el citado compuesto fluoruro de tetra(alquil  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )amonio es fluoruro de tetra(n-butil)amonio y el citado disolvente aprótico se selecciona de tetrahidrofurano (TFH), éter dietílico, dimetoxietano (DME), 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  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula 4

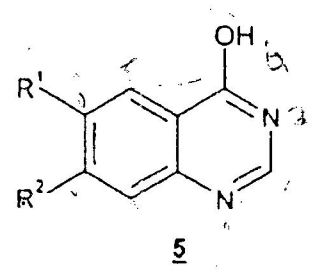
5



5 en la que G y  $\text{R}^{15}$  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

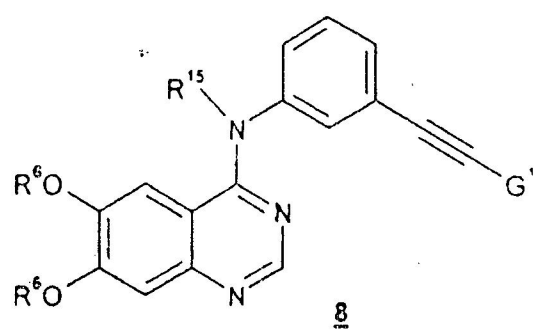


20

con cloruro de tionilo en diclorometano anhidro.

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

7



5

10

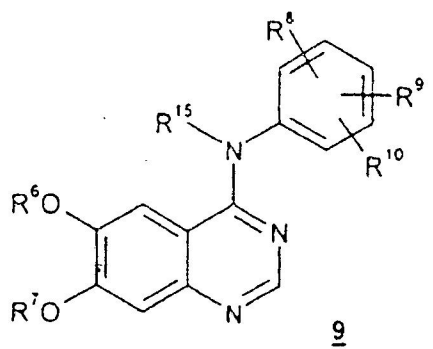
en la que  $G^1$  es  $-C(OH)R^3R^4$  y  $R^{15}$ ,  $R^6$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son como se han  
definido anteriormente, con un alcohol primario o  
secundario de fórmula  $R^7-OH$ , en la que  $R^7$  es como se ha  
definido anteriormente, en presencia de un hidróxido de  
metal alcalino o de metal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

20

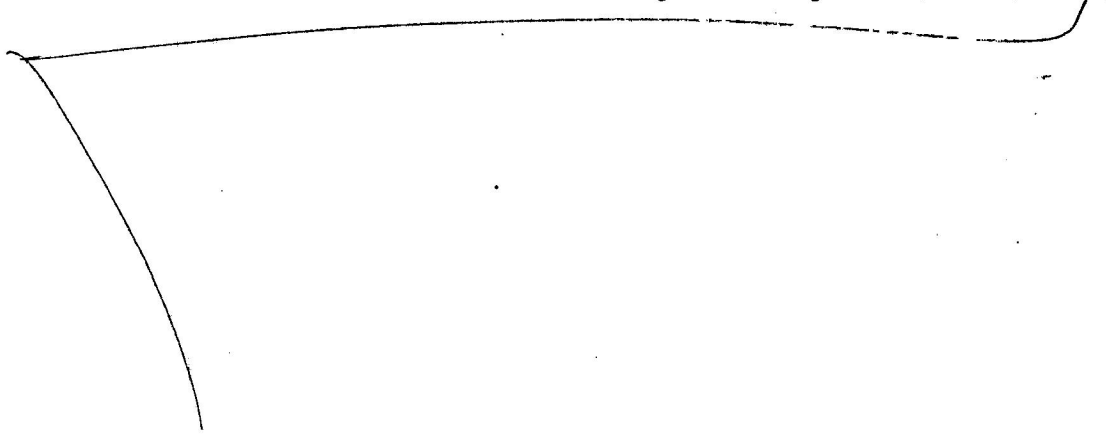
La presente invención se refiere también a un  
procedimiento para preparar compuestos de fórmula 9



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,  $-OR^{11}$ ,  $-C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)OR^{11}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{14}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{12}SO_2R^{14}$ ,  $-SO_2NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-S(O)_j(CH_2)_q$ (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



$C(O)OR^{11}$ ,  $-OC(O)R^{11}$ ,  $-NR^{12}C(O)OR^{14}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{11}$ ,  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ ,  $-NR^{11}R^{12}$ ,  $-OR^{11}$ , 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  $C_5-C_8$  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  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ , 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  $C_1-C_6$  y

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



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, 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, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, 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 piridinilo, imidazolilo, pirimidínilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, 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, 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 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 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. 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 tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos estos

tautómeros y mezclas de los mismos.

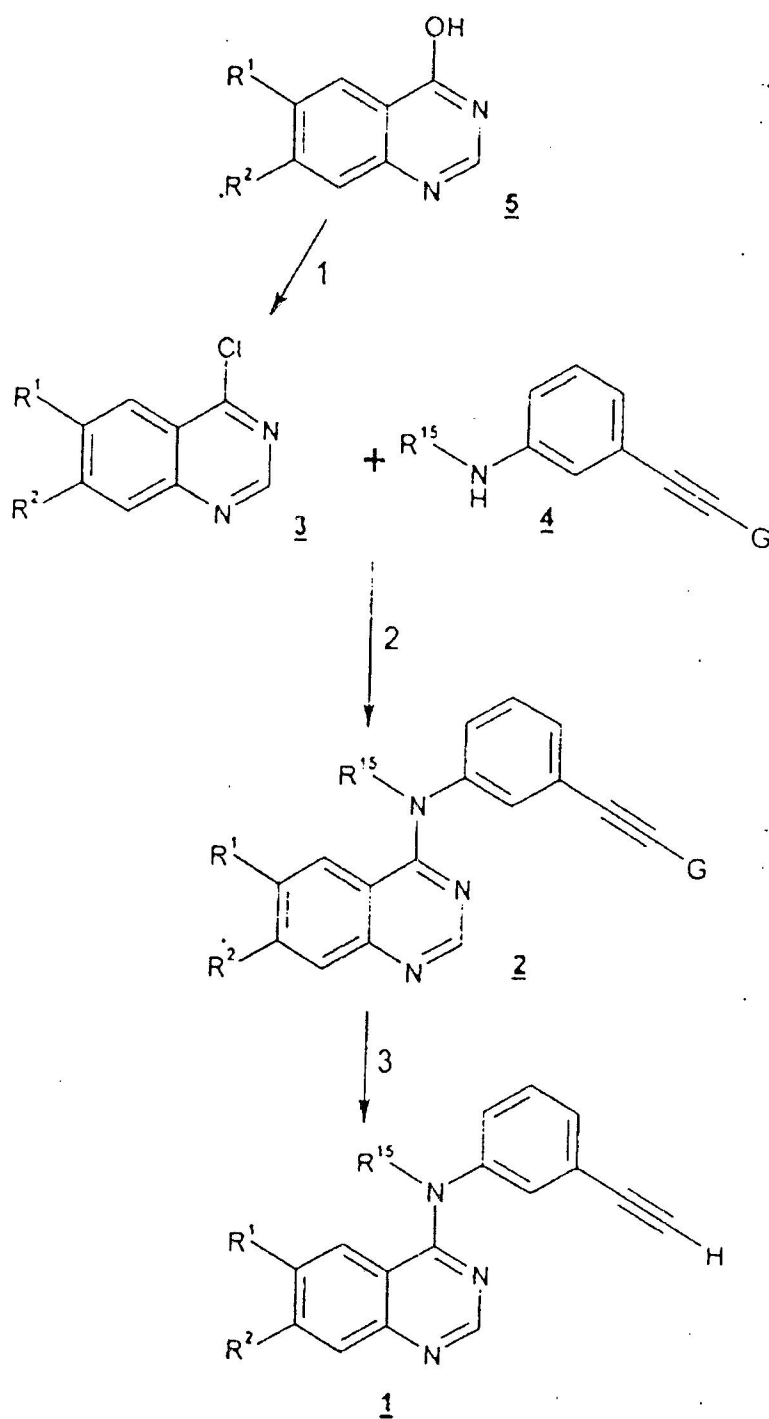
La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente preparados de acuerdo con la presente invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son idénticos a los citados en la fórmula 1, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo 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  $^3\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , 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  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , 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,  $^3\text{H}$ , y de carbono 14, esto es,  $^{14}\text{C}$ . Además, la sustitución con isótopos más

pesados, como deuterio, esto es,  $^2\text{H}$ , 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.

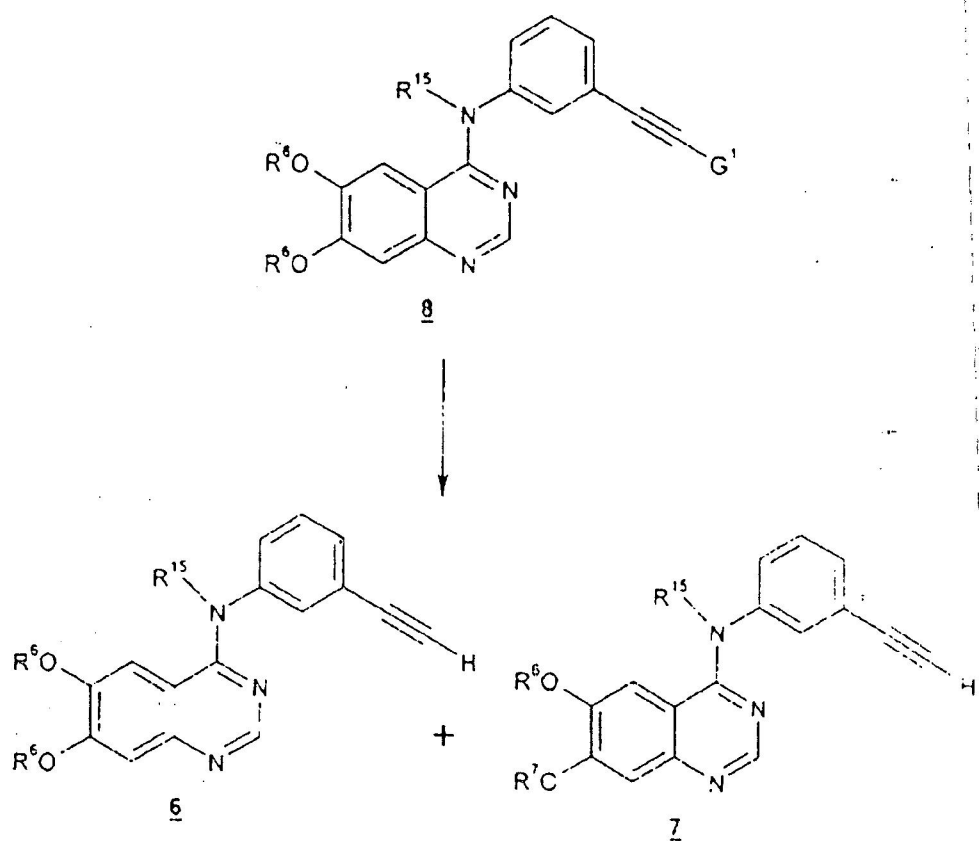
Descripción detallada de la invención

Esquema 1



18

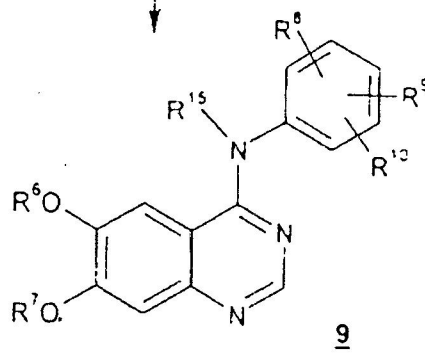
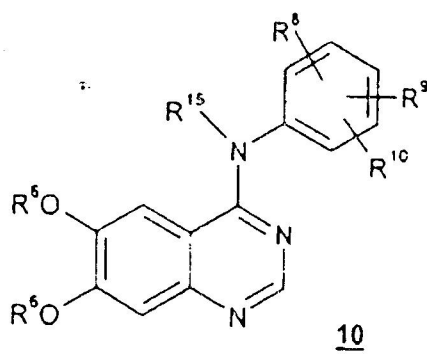
Esquema 2





19

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  $R^1$ - $R^{10}$ ,  $R^{15}$ , 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

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 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 existirá 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, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa también se pueden preparar mezclando soluciones de los compuestos ácidos en alcanoles 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.

#### 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

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)<sup>+</sup>.

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.

$\delta_H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 0,24 (9H, s), 3,56 (2H, s), 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,  $J=7,8$ ).

$\delta_C$  (75,5 MHz,  $CDCl_3$ ): 93,4, 105,4, 115,6, 116,2, 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)etnil]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.

$\delta_H$  (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).

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

Ejemplo 4

Preparación 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).

$\delta_H$  (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).

$\delta_C$  (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)<sup>+</sup>.

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.

$\delta_H$  (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)<sup>+</sup>.

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]fenil}-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 hielo, se formaron cristales del producto del título que se filtraron y se secaron dando el producto (15,13 g, 86%).

$\delta_H$  (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)<sup>+</sup>.

#### 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-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 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

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, 56,3  
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-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

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

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

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

#### 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



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-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 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      $\delta_H$  (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      $\delta_C$  (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.

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

5  $m/z$ : 398 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Análisis encontrado: C 65,64; H 6,96; N 10,32. El  
 $C_{22}H_{21}N_3O_4 \cdot 0,25H_2O$  requiere C 65,73; H 6,90; N 10,45%.

#### Ejemplo 14

#### 10 Preparación de N-(3-etilfenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-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.

$\delta_H$  (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).

$\delta_c$  (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.

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

$m/z$ : 430 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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.

$\delta_H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 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), 7,44 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=8,0), 7,95 (1H, s, a), 8,60 (1H, s).

$\delta_c$  (75,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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, 156,8.

$\nu_{max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1.618, 1.576, 1.519.

m/z: 396 (M+H)<sup>+</sup>.

Análisis encontrado: C 70,90; H 7,56; N 10,66. El C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requiere C 69,85; H 7,39; N 10,63%.

#### 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

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.

$\delta_H$  (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).

$\delta_C$  (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.

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

$m/z$ : 400 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

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%.

#### 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

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.

$\delta_H$  (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).

$\delta_C$  (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.

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

m/z: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

Análisis encontrado: C 69,48; H 5,85; N 9,68. El   
 20  $C_{25}H_{25}N_3O_4$  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-

45  
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-  
5 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  
10 (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.

$\delta_H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,33 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,42-  
15 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).

$\delta_C$  (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,  
20 147,0, 148,4, 148,7, 153,0, 153,4, 160,4.

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

$m/z$  384 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Análisis encontrado: C 65,85; H 6,52; N 11,01. El  
 $C_{21}H_{23}N_3O_4$  requiere C 65,78; H 6,57; N 10,96%.

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.

$\delta_H$  (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).

$\delta_C$  (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.

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

$m/z$ : 382 (M+H) $^+$ .

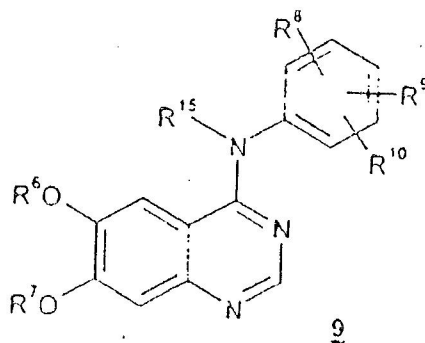
Análisis encontrado: C 69,39; H 7,38; N 10,86. El



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

## CAPITULO REIVINDICATORIO

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de  
fórmula 9



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

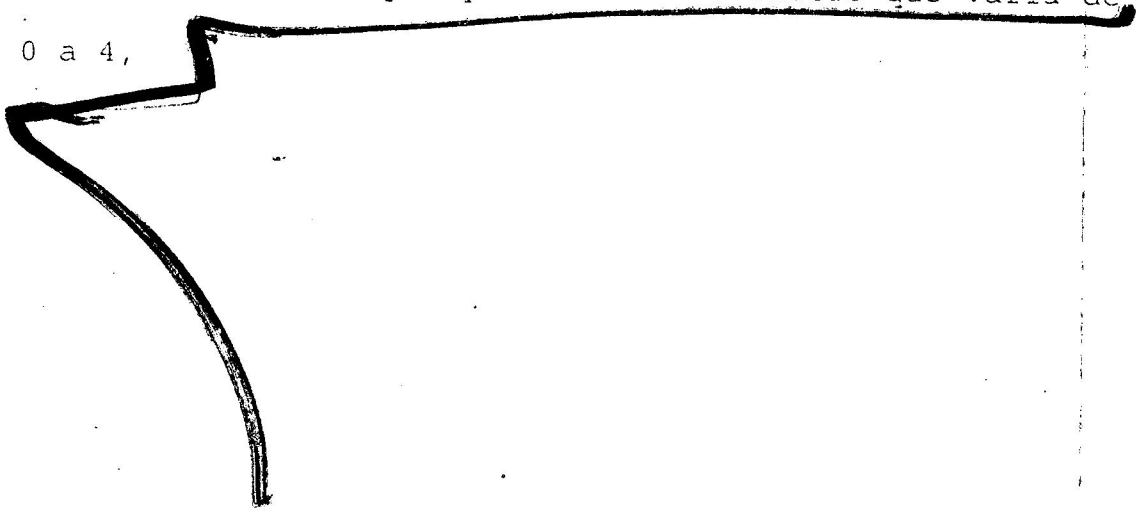
$R^6$  es alquilo  $C_1-C_{10}$  o  $-(CH_2)_mO(CH_2)_nCH_3$ ,

$R^7$  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<sup>11</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>, -OC(O)R<sup>11</sup>,  
-NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,  
-S(O)<sub>j</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -S(O)<sub>j</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en los que  
5 j es un número entero de 0 a 2, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>),  
-O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), -NR<sup>12</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(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)<sub>j</sub>-, en el que j es un número entero de 0 a 2,  
y -N(R<sup>12</sup>)-, 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<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, un  
15 grupo cíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> saturado o un grupo heterocíclico de 4-  
10 miembros; y estando sustituidos opcionalmente los  
citados grupos alquilo, arilo y heterocíclico con i a 5  
sustituyentes seleccionados independientemente de halo,  
ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi,  
20 trifluorometoxi, azido, -NR<sup>12</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>,  
-SO<sub>2</sub>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)OR<sup>11</sup>, -OC(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(O)OR<sup>14</sup>,  
-NR<sup>12</sup>C(O)R<sup>11</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -OR<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>(grupo heterocíclico de 4-10  
miembros), en los que q es un número entero que varía de  
25 0 a 4,



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 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  $R^{11}$  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  $R^{11}$  antes citados, excepto H, con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-NR^{12}C(O)R^{13}$ ,  $-C(O)NR^{12}R^{13}$ ,  $-NR^{12}R^{13}$ , 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  $C_1-C_6$ .

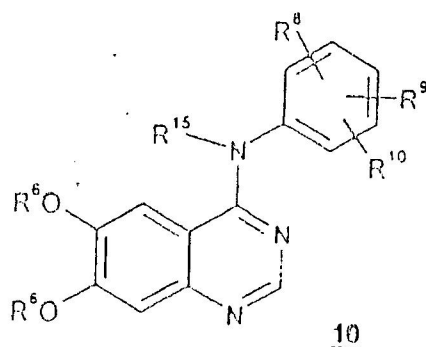
$R^{14}$  se selecciona de los sustituyentes indicados en la definición de  $R^{11}$ , excepto H,

$R^{15}$  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.



en la que  $R^{15}$ ,  $R^6$ ,  $R^5$ ,  $R^9$  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 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, en presencia de un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación

20 1, 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.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación

25 2, 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.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No.0-20444A

Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/70

Concepto Técnico No.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**Documentos estudiados:**

- Memorial de divisional, folio 1;
- capítulo descriptivo, folios 8 a 47;
- capítulo reivindicatorio, folio 48 a 59;

**Objeto de la invención:**

El título de la invención es "PROCEDIMIENTO E INTERMEDIOS PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTICANCEROSOS DERIVADOS DE QUINAZOLINA"

El objeto de la presente solicitud se refiere a un proceso para obtener compuestos conocidos derivados de 4-anilinoquinazolin-6,7-dialcoxi.

**Evaluación de los requisitos de patentabilidad:**

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece que: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio. Reivindicaciones 1 a 3, folios 48 a 51, consultada la fuente de información con que cuenta este despacho, se encontró documentos relacionados con el capítulo reivindicatorio, dichas publicaciones son: US5.747.498.

# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-20444A

EDICTO No. 10197

55

## LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 18489 de 29-JUL-2005. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

### RESUELVE

**ARTICULO PRIMERO:** Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

**" PROCESO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 4-ANILINOQUINAZOLIN-6,7-DIALCOXI "**

**Clasificación IPC:** A 61 K 31/70.

**Reivindicación(es):** 1 a 4      **Folio(s):** 48 a 51.

**Titular(es):** PFIZER PRODUCTS INC.

**Domicilio(s):** Eastern Point Road, Groton, Connecticut, Estados Unidos de América.

**Inventor(es):** Richard Shelton Lehner, Timothy Norris y Dinos Paul Santafianos.

**Prioridad N°:** 60/127,072      **Fecha:** 31 de marzo de 1999      **País:** US.

**Vigente desde:** 22 de marzo de 2000      **Hasta:** 22 de marzo de 2020

**ARTICULO SEGUNDO:** El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

**ARTICULO TERCERO:** Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

**ARTICULO CUARTO:** Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Carlos R. Olarte, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Aventis Cropscience S.A., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación personal o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

### NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los 29 JUL 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

  
JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 22-AGO-2005

Secretaría General Ad-Hoc

EDICTO No. 10197

Este edicto se desfija hoy 02-SEP-2005 a las cinco (5:00 p.m.)

9/sep/05