

PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



10-153710

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-153710-00000-0000

SOLICITUD DE
INVENC

Fecha: 2010-12-06 17:36:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

TITULO: SAL FUMARATO DE 4-(3-CLORO-2-FLUOROANILINO)-7-METOXI
-6-{[1-(N-METILCARBAMOILMETIL)PIPERIDIN-4-IL]OXI}QUINAZOLINA

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 06 Diciembre de 2010

P2010/000172

13-12-2010
NO ELM

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTAÑO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-153710- -00000-0000

Fecha: 2010-12-06 17:36:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000172

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-SE-151 85 Södertälje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.376.996

TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) KAY ALISON BOARDMAN; 2) SUSAN ELIZABETH BURNS; 3) ANDREW HORNBY DOBSON; 4) BRIAN WHITLOCK

Dirección: AstraZeneca Charter Way, Macclesfield Cheshire SK10 2NA, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/050496

Fecha

Mayo 11, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/138781

Fecha

Noviembre 19, 2009

6

Título (54) SAL FUMARATO DE 4-(3-CLORO-2-FLUOROANILINO)-7-METOXI-6-[[1-(N-METILCARBAMOILMETIL)PIPERIDIN-4-IL]OXI}QUINAZOLINA

Clasificación Internacional (51) A61K 31/517, A61P 35/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 13, 2008

Noviembre 3, 2008

(31) Número de Solicitud

61/052.706

61/110.637

9

Comprobante de pago No. 10-102,803

Fecha Diciembre 2 de 2010

10

ANEXOS

x

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

x

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

x

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 08-129.814

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

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

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.

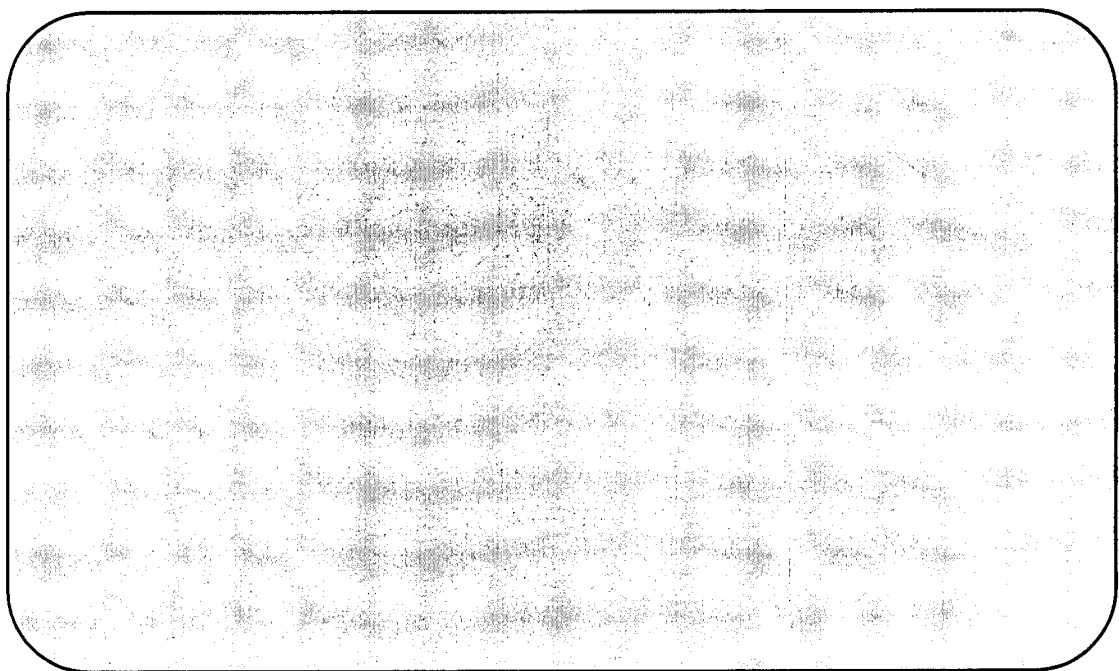
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario PCT/IB/306.

x

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-153710- -00000-0000

Fecha: 2010-12-06 17:36:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 102,803
FECHA : DICIEMBRE 2 DE 2010

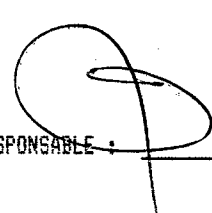
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
DLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	396432632	02/12/2010	2,874,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Apostilla adjunta:

5

APOSTILLE	
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Suecia
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
<u>Certificado</u>	
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Mir. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



[Handwritten signature]

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Mour
Natalia Castro

Zayde Chahí
Simón Salina
Alexander Agudel
Camilo A. Rodríguez
Lina Mosquera
Catalina Barbastefan

Of Counsel
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncalean

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarenhamnen 9 S-151 85 Sodertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Mouré and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right 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, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. 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.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Mouré y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual 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, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, 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:

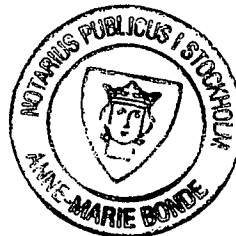
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

SODERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

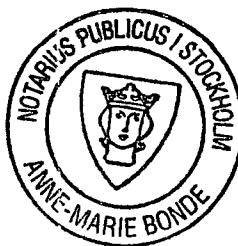
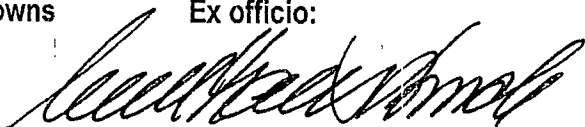
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



Anders Burén
Authorized Signatory

19/10/07

9

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **DULY AUTHORISED SIGNATORY** of **ASTRAZENECA AB**

3. That **ASTRAZENECA AB** having its principal place of business located in **SODERTALJE, SWEDEN**

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):

1. **CERTIFICATE OF INCORPORATION**
OF ASTRAZENECA AB

2. **AUTHORISATION IN FAVOUR OF**
SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

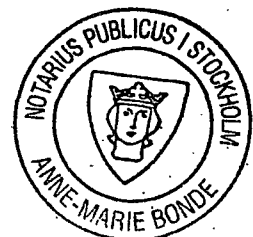
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

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):



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde -- Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

✓

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

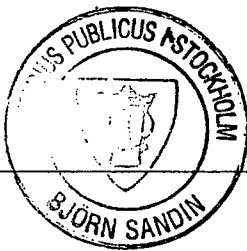
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

10. Signature:





Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

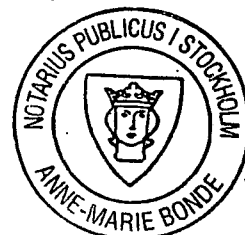

Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

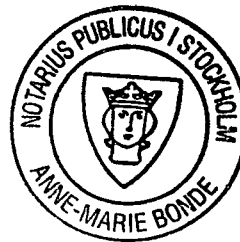
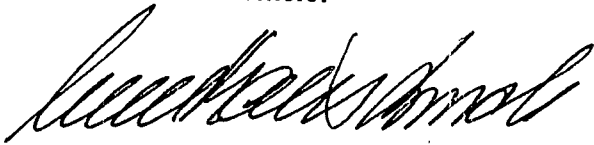
has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



10

11426

The Ministry for Foreign Affairs in Stockholm, hereby certifies that

Mr. S. Amin - Khairi

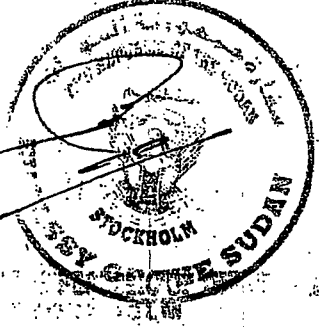
Swedish Companies Registration Office, Sundsvall

has issued and signed the foregoing attestation in his official capacity

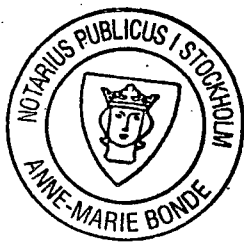
For Stockholm this 14th day of August 2007
N/60/- PAID

Agneta Ederlund

Approved



SIGNATURE OF Agneta Ederlund
AND STAMP OF: SE: MFA
SIGNATURE: Agahamed Hussein
DATE: 20-08-07



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 November 2009 (19.11.2009)



(10) International Publication Number
WO 2009/138781 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/517 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

[GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield
Cheshire SK10 2NA (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2009/050496

(74) Agent: **ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROP-
ERTY**; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:
11 May 2009 (11.05.2009)

(81) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/052,706 13 May 2008 (13.05.2008) US
61/110,637 3 November 2008 (03.11.2008) US

(71) Applicant (*for all designated States except MG, US*): **AS-
TRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Applicant (*for MG only*): **ASTRAZENECA UK LIM-
ITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **BOARDMAN,
Kay, Alison** [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Mac-
clesfield Cheshire SK10 2NA (GB). **BURNS, Susan,
Elizabeth** [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Maccles-
field Cheshire SK10 2NA (GB). **DOBSON, Andrew,
Hornby** [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Maccles-
field Cheshire SK10 2NA (GB). **WHITLOCK, Brian**

(84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: FUMARATE SALT OF 4- (3-CHLORO-2-FLUOROANILINO) -7-METHOXY-6- { [1- (N-METHYLCAR-
BAMOYLMETHYL) PIPERIDIN- 4-YL] OXY} QUINAZOLINE

(57) Abstract: 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difu-
marate, pharmaceutical compositions containing the difumarate, the use of the difumarate in the treatment of hyperproliferative
disorders such as cancer and processes for the manufacture of the difumarate are described.

WO 2009/138781 A1

FUMARATE SALT OF

4-(3-CHLORO-2-FLUOROANILINO)-7-METHOXY-6-{[1-(N-METHYLCARBAMOYLMETHYL) PIPERIDIN-4-YL] OXY} QUINAZOLINE

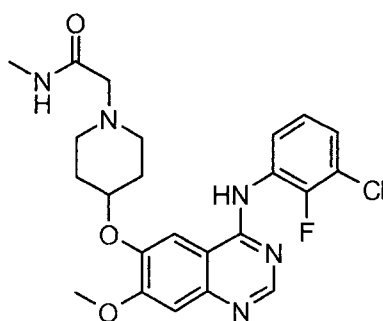
The present invention relates to a salt of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline hereafter "Compound (I)", more particularly to the difumarate salt of Compound (I). The salt is expected to be useful for the treatment or prophylaxis of conditions mediated alone or in part by erbB receptor signalling, particularly proliferative diseases such as cancer. The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising the salt and to the use thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of cancer, such as breast cancer.

The erbB family of receptor tyrosine kinases, which include EGFR, erbB2, erbB3 and erbB4, are frequently involved in driving the proliferation and survival of tumour cells and as such the erbB family of receptors is implicated in a number of epithelial cancers (reviewed in Olayioye *et al.*, *EMBO J.*, 2000, 19, 3159), including for example breast cancer (Sainsbury *et al.*, *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin *et al.*, *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon *et al.*, *Science*, 1989, 244, 707; Klijn *et al.*, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73 and reviewed in Salomon *et al.*, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, 19, 183), non-small cell lung cancers (NSCLCs) including adenocarcinomas (Cerny *et al.*, *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch *et al.*, *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850) as well as other cancers of the lung (Hendler *et al.*, *Cancer Cells*, 1989, 7, 347; Ohsaki *et al.*, *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603), bladder cancer (Neal *et al.*, *Lancet*, 1985, 366; Chow *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1957, Zhau *et al.*, *Mol Carcinog.*, 3, 254), oesophageal cancer (Mukaida *et al.*, *Cancer*, 1991, 68, 142), gastrointestinal cancer such as colon, rectal or stomach cancer (Bolen *et al.*, *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149; Kapitanovic *et al.*, *Gastroenterology*, 2000, 112, 1103; Ross *et al.*, *Cancer Invest.*, 2001, 19, 554), cancer of the prostate (Visakorpi *et al.*, *Histochem. J.*, 1992, 24, 481; Kumar *et al.*, 2000, 32, 73; Scher *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1866), leukaemia (Konaka *et al.*, *Cell*, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *et al.*, *Cancer Genet Cytogenet.*, 2001, 127, 174), ovarian (Hellstrom *et al.*, *Cancer Res.*, 2001, 61, 2420), head and neck (Shiga *et al.*, *Head Neck*, 2000, 22, 599) or pancreatic cancer (Ovotny *et al.*, *Neoplasma*, 2001, 48, 188).

Accordingly it has been recognised that an inhibitor of erbB receptor tyrosine kinases should be of value as a selective inhibitor of the growth of certain carcinomas. A number of erbB tyrosine kinase inhibitors have demonstrated clinical benefit and a number of erbB tyrosine kinase inhibitors have been approved for use in the treatment of cancer.

For example, the EGFR tyrosine kinase inhibitors gefitinib and erlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer and lapatinib, which has erbB2 tyrosine kinase inhibitory activity, for use in metastatic breast cancer. Several other EGFR and erbB2 tyrosine kinase inhibitors are currently in development.

Compound (I) is disclosed in International Patent Application Publication number WO2005/028469 as Example 1 therein and is of the structure:



Compound (I)

Compound (I) is an erbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in particular Compound (I) is a potent inhibitor of EGFR and erbB2 receptor tyrosine kinases.

There is a growing body of pre- and clinical evidence suggesting that, in addition to signalling via EGFR and erbB2 homodimers, cell signalling mediated by EGFR, erbB2 & erbB3 heterodimers may be an important oncogenic signalling pathway (Sergina et al., Nature, 2007, 445, 437; Ritter et al., Clin Cancer Res. 2007, 13, 4909; Johnston et al., JCO, 2008, 26, 1066). Since erbB3 does not have an intrinsic tyrosine kinase activity, activation of the erbB3 receptor is achieved only through the formation of heterodimeric receptor complexes with other kinase-active receptors including particularly EGFR and erbB2. EGFR and erbB2 heterodimers formed with erbB3 are thought to drive tumour growth in tumours where these receptors are expressed.

We have found in pre-clinical experiments that Compound (I) also inhibits erbB3 mediated signalling through the inhibition of phosphorylation of erbB3 following ligand stimulated EGFR/erbB3 and/or erbB2/erbB3 heterodimerisation. Accordingly, Compound (I) exhibits a unique erbB tyrosine kinase inhibitory effect compared to other erbB tyrosine kinase inhibitors such as gefitinib or erlotinib that act primarily as EGFR tyrosine kinase inhibitors. We have carried out pre-clinical studies which suggest that Compound (I) exhibits improved anti-tumour effects compared to EGFR tyrosine kinase inhibitors such as gefitinib and erlotinib. Without wishing to be bound by theory, it is thought that the

improved properties may result from the inhibition of the erbB3 mediated signalling by Compound (I).

WO2005/028469 indicates that the compounds disclosed therein may be prepared in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, an acid-addition salt of a compound of the Formula I, with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. Nowhere in WO2005/028469 is there a suggestion of a salt with fumaric acid. Compound (I) is disclosed in Example 1 of WO2005/028469 and is isolated as the free base. There is no disclosure in WO2005/028469 of any specific salt of Compound (I).

We have found that Compound (I) is crystalline with some amorphous character as shown in the XRPD of Figure 1. Differential scanning calorimetry (Figure 2A) on Compound (I) shows a broad endotherm with an onset of 76.2°C, which is likely to be due to solvent loss, most likely water, followed by a melting endotherm with an onset of 126.2°C. Thermogravimetric analysis on Compound (I) (Figure 2B) shows a weight loss of 1.2% between 25°C and 95°C.

Dynamic Vapour Sorption (Figure 3) shows moisture uptake of approximately 1.9% w/w at 80% relative humidity, accordingly Compound (I) is moderately hygroscopic.

We have found that Compound (I) has a relatively low intrinsic dissolution rate, particularly at pH below 6.0 and has a high cellular permeability. The low solubility and high permeability suggest a BCS classification of Class II for Compound (I). Therefore, the dissolution characteristics of the compound may be critical in controlling drug absorption and inter patient variability, especially at higher doses. These findings together with the facts that Compound (I) is partially amorphous and is hygroscopic has resulted in the need to find alternative forms of Compound (I) with improved properties.

We have surprisingly found that the difumarate salt of Compound (I) has favourable properties compared to Compound (I). Compound (I) difumarate has a favourable dissolution profile exhibiting, high aqueous solubility and a good intrinsic dissolution rate. Furthermore, the Compound (I) difumarate exhibits favourable solid-state properties, for example high crystallinity, low hygroscopicity and/or favourable thermal properties, such as a high melting point.

According to a first aspect of the present invention there is provided Compound (I) difumarate.

19

Suitably the Compound (I) difumarate is crystalline. Therefore according to a further aspect of the present invention there is provided crystalline Compound (I) difumarate.

5 The Compound (I) difumarate may exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated and unsolvated forms of Compound (I) difumarate.

We have found that a particular crystalline form of Compound (I) difumarate, hereafter "Form A" is characterised in that it provides an X-ray powder diffraction pattern substantially as shown in Figure 4. The most prominent peaks of Form A are shown in
10 Table 1.

Table 1
The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form A

Angle 2-Theta° (2θ)	Intensity Count	Angle 2-Theta° (2θ)	Intensity Count
6.3	W	24.0	VS
7.1	S	24.7	S
8.7	S	25.5	S
10.2	M	26.1	M
10.6	M	26.4	VS
11.9	S	27.4	S
12.4	S	28.2	M
12.6	M	29.5	S
13.0	S	29.9	S
13.4	M	30.8	M
14.1	S	31.5	M
14.4	M	31.8	M
14.9	S	32.2	M
15.4	M	32.7	M
16.3	M	33.0	M
16.9	M	33.5	M
17.3	M	34.0	M
18.8	S	34.7	M
19.2	M	35.1	M
20.3	VS	35.5	M
20.5	VS	35.8	M
21.2	S	36.6	M
21.5	S	37.3	M
21.9	VS	38.3	M
22.7	M	39.2	M
23.0	S	39.7	M
23.5	S		

5 In Table 1 the following abbreviations are used: VS = very strong; S = strong; M = medium and W = weak.

 According to a further aspect of the invention there is provided Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 26.4°.

10 According to a further aspect of the invention there is provided Form A, wherein said Form A Agent has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 26.4°, 14.9° or 7.1°.



According to a further aspect of the invention there is provided Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 26.4°, 14.9° and 7.1°.

According to a further aspect of the invention there is provided Form A, wherein said
5 Form A has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 26.4°, 24.0°, 14.9°, 12.4° or 7.1°.

According to a further aspect of the invention there is provided Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 26.4°, 24.0°, 14.9°, 12.4° and 7.1°.

10 According to a further aspect of the invention there is provided Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 26.4°, 24.0°, 23.0°, 21.2°, 17.3°, 15.4°, 14.9°, 13.0°, 12.4° or 7.1°.

According to a further aspect of the invention there is provided Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta =
15 26.4°, 24.0°, 23.0°, 21.2°, 17.3°, 15.4°, 14.9°, 13.0°, 12.4° and 7.1°.

According to another aspect of the invention there is provided Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure 4.

Suitably Form A is substantially free of other forms of Compound (I) difumarate.
20 For example, at least 80% of the Compound (I) difumarate is in the form of Form A, particularly at least 90%, more particularly, at least 95% and still more particularly at least 99% of the Compound (I) difumarate is in the form of Form A. In a particular embodiment at least 98% of the Compound (I) difumarate is in the form of Form A. Reference herein to, for example, 80% of the Compound (I) difumarate being in the form
25 of Form A, refer to the % by weight of the Compound (I) difumarate.

The DSC thermogram for Form A is shown in Figure 5 hereinafter. Form A, shows a sharp melting endotherm with an onset temperature of about 210.4°C, as determined by differential scanning calorimetry (DSC) analysis using a Mettler DSC820e apparatus as described in the Examples. Accordingly Form A has a melting point of about 210°C.

30 We have found that Compound (I) difumarate may exist in other crystalline forms, for example the Forms B to Q described in the Examples herein. According to a further aspect of the invention there is provided crystalline Compound (I) difumarate selected from any one of Form B to Form Q described herein. Suitably each of the crystalline

Compound (I) difumarate forms described is substantially free of other forms of Compound (I) difumarate. For example, at least 80% of the Compound (I) difumarate is in the desired form, particularly at least 90%, more particularly, at least 95% and still more particularly at least 99% of the Compound (I) difumarate is in the desired crystalline form of the difumarate.

The crystalline forms of Compound (I) difumarate described herein are crystalline. Suitably the degree of crystallinity as determined by X-ray powder diffraction data is for example greater than about 60%, such as greater than about 80%, particularly greater than about 90% and more particularly greater than about 95%. In embodiments of the invention, the degree of crystallinity as determined by X-ray powder diffraction data is greater than about 98%, wherein the % crystallinity refers to the % by weight of the total sample mass which is crystalline.

In the preceding paragraphs defining the X-ray powder diffraction peaks for the crystalline forms of Compound (I), the term "at about" is used in the expression "...at about 2-theta = ..." to indicate that the precise position of peaks (i.e. the recited 2-theta angle values) should not be construed as being absolute values because, as will be appreciated by those skilled in the art, the precise position of the peaks may vary slightly between one measurement apparatus and another, from one sample to another, or as a result of slight variations in measurement conditions utilised. It is also stated in the preceding paragraphs that the Compound (I) difumarate Form A provides X-ray powder diffraction patterns 'substantially' the same as the X-ray powder diffraction patterns shown in Figure 4, and has substantially the most prominent peaks (2-theta angle values) shown in Table 1. It is to be understood that the use of the term 'substantially' in this context is also intended to indicate that the 2-theta angle values of the X-ray powder diffraction patterns may vary slightly from one apparatus to another, from one sample to another, or as a result of slight variations in measurement conditions utilised, so the peak positions shown in the Figures or quoted in the Tables are again not to be construed as absolute values.

In this regard, it is known in the art that an X-ray powder diffraction pattern may be obtained which has one or more measurement errors depending on measurement conditions (such as equipment or machine used). In particular, it is generally known that intensities in an X-ray powder diffraction pattern may fluctuate depending on measurement conditions and sample preparation. For example, persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will realise that the relative intensity of peaks can be affected by, for

21

example, grains above 30 microns in size and non-unitary aspect ratios, which may affect analysis of samples. The skilled person will also realise that the position of reflections can be affected by the precise height at which the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample may also have a small effect. Hence a person skilled in the art will appreciate that the diffraction pattern data presented herein is not to be construed as absolute (for further information see Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996). Therefore, it shall be understood that the crystalline forms of Compound (I) difumarate described herein are not limited to the crystals that provide X-ray powder diffraction patterns identical to the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure 4, and any crystals providing X-ray powder diffraction patterns substantially the same as those shown in Figure 4 fall within the scope of the present invention. A person skilled in the art of X-ray powder diffraction is able to judge the substantial identity of X-ray powder diffraction patterns.

Generally, a measurement error of a diffraction angle in an X-ray powder diffractogram is about $2\text{-}\theta = 0.5^\circ$ or less, and such degree of a measurement error should be taken into account when considering the X-ray powder diffraction patterns in Figures 1 and 4, and when interpreting the peak positions referred to in the text above and in Table 1.

The melting points and DSC data described herein were determined using a Mettler DSC820e apparatus, the use of which is described in more detail hereinafter. A person skilled in the art will appreciate that slight variations in the melting point measured by DSC may occur as a result of variations in sample purity, sample preparation and the measurement conditions (e.g. heating rate). It will be appreciated that alternative readings of melting point may be given by other types of equipment or by using conditions different to those described hereinafter. Hence the melting point and endotherm figures quoted herein are not to be taken as absolute values and such measurement errors are to be taken into account when interpreting DSC data. Typically, melting points may vary by $\pm 0.5^\circ\text{C}$ or less.

The crystalline forms of Compound (I) difumarate, such as Form A according to the invention may also be characterised and/or distinguished from other physical forms using other suitable analytical techniques, for example NIR spectroscopy or solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy.

The chemical structure of Compound (I) difumarate of the present invention can be confirmed by routine methods for example proton nuclear magnetic resonance (NMR) analysis.

Synthesis of Compound (I)

5 Compound (I) may be synthesised using the methods described in WO2005/028469 or as illustrated in the Examples herein.

WO2005/028469 discloses as Example 1 therein the preparation of Compound (I) as follows:

2-Chloro-N-methylacetamide (32 mg, 0.3 mmol) was added to a mixture of
10 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline (120 mg, 0.3 mmol), potassium iodide (16 mg, 0.1 mmol), and potassium carbonate (50 mg, 0.36 mmol) in acetonitrile (5 ml). The mixture was heated at reflux for one hour. After evaporation of the solvents under vacuum, the residue was taken up in dichloromethane. The organic solution was washed with water and brine, dried over magnesium sulfate. After
15 evaporation of the solvents under vacuum, the residue was purified by chromatography on silica gel (eluant: 1% to 2% 7N methanolic ammonia in dichloromethane) to give Compound (I).

We have found that reaction of 2-chloro-N-methylacetamide directly with
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline avoids the use
20 of potassium iodide. Furthermore, crystallisation of Compound (I) from certain solvents provides Compound (I) in high purity. The new process is therefore expected to be suitable for large-scale manufacture of Compound (I).

Accordingly as a further aspect of the present invention there is provided a method for preparing Compound (I) comprising:

25 (i) reacting 2-chloro-N-methylacetamide with 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline dihydrochloride in the presence of a suitable base;

(ii) adding a solvent selected from ethanol, water and methanol, or a mixture thereof to the reaction mixture from step (i) to effect crystallisation of Compound (I); and

30 (iii) isolating the Compound (I).

The reaction in Step (i) is conveniently carried out in a suitable inert solvent such as those described in Process (c) on page 30 of WO2005/028469. For example, the reaction may be carried out using acetonitrile as the solvent. The reaction is carried out in the

presence of a suitable base, for example one of the bases described in Process (c) on page 30 of WO2005/028469, such as triethylamine. Suitably the reaction is carried out at an elevated temperature, for example at about 75°C.

In one embodiment in Step (ii) of the process the solvent is water. Suitably in this embodiment when Step (i) is carried out in acetonitrile the volume ratio of water:acetonitrile is approximately 1:3.

In another embodiment of the invention in Step (ii) of the process the solvent is ethanol. Suitably in this embodiment when Step (i) is carried out in acetonitrile the volume ratio of ethanol:acetonitrile is approximately 3.5:7.

In a further embodiment of the invention in Step (ii) of the process the solvent is a mixture of ethanol and water. Suitably in this embodiment the volume ratio of ethanol to water is about 20:1 to about 30:1, for example about 21.9:1 to 25:1. When Step (i) is carried out in acetonitrile suitably approximately 3.5 volumes of ethanol and 0.15 volumes of water are added to 7 volumes of acetonitrile to effect crystallisation.

As will be understood reference to a volume ratio of for example of water:acetonitrile being 1:3 means that 1 volume of water is added to 3 volumes of the acetonitrile present in the reaction vessel following the completion of Step (i) of the process.

In one embodiment, in Step (ii) of the process the reaction mixture from Step (i) is cooled to about 70°C and ethanol is added. The reaction mixture is then cooled to about 45°C and the water is added to effect crystallisation of the Compound (I). If required the reaction mixture may be seeded with Compound (I) to help initiate the crystallisation. The reaction mixture is then cooled to about 20°C to complete the crystallisation.

The isolation of the Compound (I) in Step (iii) may be carried out using conventional methods, for example filtration and drying of the Compound (I).

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline dihydrochloride used as the starting material may be prepared as described in the Examples herein. For example, by adding hydrochloric acid to 6-{[(1-*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline. Conveniently the reaction is carried out in a suitable solvent, for example ethanol, acetonitrile, tetrahydrofuran, 2-methyltetrahydrofuran, *n*-propanol, methanol, 1-butanol, ethyl acetate, *tert*-butyl acetate, isopropanol or industrial methylated spirit. A particular solvent is ethanol or more particularly industrial methylated spirit.

The 6-{{[(1-*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline may be prepared using the method described in Example 1 of WO2005/028469 by reacting 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline with *tert*-Butyl (4-methanesulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate, wherein the reaction is
5 carried out in the presence of cesium fluoride using DMA as a solvent and at a temperature of 85°C.

This reaction may also be carried out in the presence of N-methylpyrrolidone (NMP) in the presence of a suitable base such as potassium carbonate. This reaction is suitably performed at an elevated temperature as described in the Examples herein.

10 However, we have found that by carrying the reaction out in the presence of certain solvents provides the product in good form. Furthermore some of these solvents are expected to be suitable for large-scale manufacture of the product.

Accordingly, as a further aspect of the present invention there is provided a process for the preparation of 6-{{[(1-*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-
15 fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline comprising:

(i) reacting 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline with *tert*-butyl (4-methanesulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate in the presence of a suitable base, wherein the reaction is carried out in a solvent selected from N-methylpyrrolidone or an alcohol selected from methanol, ethanol, isopropyl alcohol, n-propanol and industrial
20 methylated spirit; and

(ii) crystallising the 6-{{[(1-*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline.

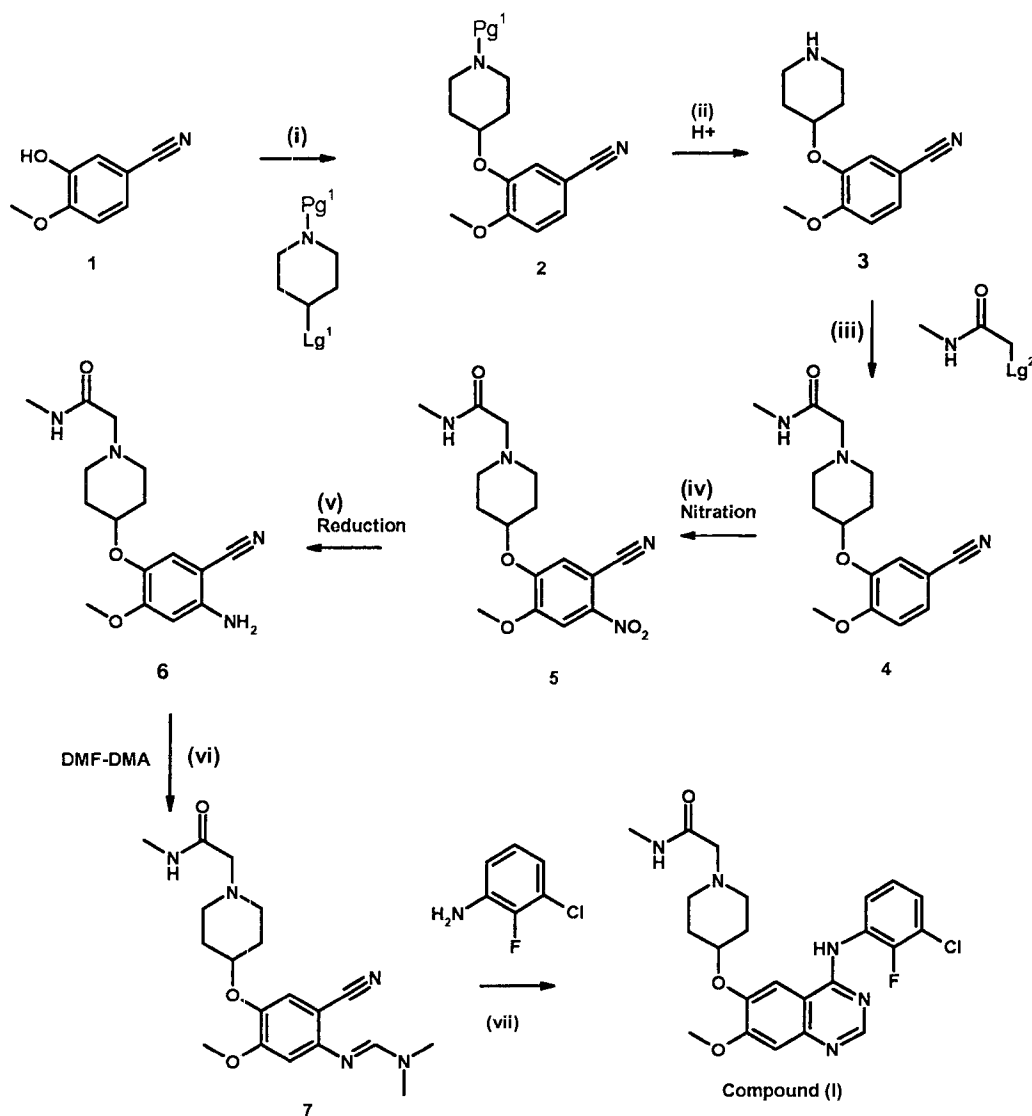
Step (i) of this process is carried out in the presence of a suitable base, for example those described in WO2005/028469, such as potassium carbonate. The reaction is suitably
25 carried out at elevated temperature conveniently at the reflux temperature.

If required water can be added to the solvents used in Step (i) to aid processing, for example to increase the mobility of the reaction mixture. In one embodiment Step (i) of the reaction is carried out in an alcohol selected from methanol, ethanol, isopropyl alcohol, n-propanol and industrial methylated spirit, optionally in the presence of water. In a
30 further embodiment the reaction Step (i) is carried out in a mixture of ethanol and water. When a mixture of ethanol and water is used, the volume ratio of ethanol to water in Step (i) is not critical, for example a volume ratio of ethanol to water may be up to about 10:2 is suitable, such as about 10:1.

23

The crystallisation in Step (ii) of the process is conveniently carried out by cooling the reaction mixture from Step (i) (for example cooling to about 70°C) and adding water to the mixture to effect crystallisation. The product may then be isolated by conventional methods such as those described in the Examples.

5 Compound (I) may also be prepared according to the process illustrated in Reaction Scheme 1:



Reaction Scheme 1

Notes on Reaction Scheme 1:

Step (i): Lg¹ is a suitable leaving group, for example, a halogeno, alkanesulfonyloxy or arylsulfonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulfonyloxy, 4-nitrobenzenesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group (suitably a methanesulfonyloxy, 4-nitrobenzenesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group, for example Lg¹ is methanesulfonyloxy).

Pg¹ is a suitable amine protecting group. Such groups are well known, for example as described in one of the many general texts on the subject, such as, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Examples of amino protecting groups include an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *tert*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. A particular example of Pg¹ is *tert*-butoxycarbonyl.

The reaction is suitably carried out in the presence of a base, for example a carbonate such as potassium carbonate. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent, for example an alcohol such as isopropanol. The reaction is suitably carried out at elevated temperature, conveniently at the reflux temperature of the solvent.

Step (ii): The protecting group Pg¹ is removed using conventional methods. For example when Pg¹ is *tert*-butoxycarbonyl it may be removed by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulfuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid.

Step (iii): Lg² is a suitable leaving group, for example, a halogeno, such as chloro. The reaction is suitably carried out in the presence of a suitable base such as a carbonate, an organic amine or an alkoxide. Suitable bases include potassium carbonate or triethanolamine. The reaction is conveniently carried out in the presence of an inert solvent such as acetonitrile or an alcohol such as ethanol. The reaction is suitably performed at an elevated temperature, conveniently the reflux temperature of the solvent.

Step (iv): Nitration may be effected using well known methods for the nitration of aromatic rings, for example by treating the 2-[4-(5-Cyano-2-methoxyphenoxy)piperidin-1-yl]-*N*-methylacetamide (4) with nitric acid in the presence of sulfuric acid using well known conditions for such reactions and as illustrated in the Examples.

Step (v): Reduction reactions suitable for reducing nitro groups to amines are well known, for example by reduction in the presence of a suitable reducing agent such as

sodium dithionite. This reaction is suitably carried out in the presence of an aqueous solvent, for example aqueous methanol. The reaction is conveniently performed at elevated temperature for example 40 to 60°C. Alternatively, reduction may be effected by hydrogenation, for example by catalytic hydrogenation with using a suitable catalyst such as a palladium on carbon catalyst, for example a 10% palladium on carbon catalyst. The hydrogenation is conveniently carried out in a suitable solvent such as methanol.

Step (vi): 2-[4-(4-Amino-5-cyano-2-methoxyphenoxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (6) is reacted with N,N-dimethylformamide dimethyl acetal. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable solvent such as an ether, for example, 2-methyltetrahydrofuran or an aromatic hydrocarbon such as toluene. The reaction is suitably performed at an elevated temperature, for example at about 70 to 105°C, suitably about 76°C.

Step (vii)

The reaction is suitably carried out in the presence of a suitable acid, such as one or more acids selected from acetic, propanoic, succinic, fumaric and citric acid. In one example the acid is acetic acid. The reaction is suitably carried out in the presence of an inert solvent, for example an aromatic hydrocarbon solvent such as methoxybenzene. The reaction is suitably carried out at elevated temperature, for example from about 90 to about 120°C, suitably at about 90°C.

The process described in Reaction Scheme 1 forms a further aspect of the present invention. Accordingly, there is provided a method for preparing Compound (I) comprising reacting 2-[4-(5-cyano-4-[(dimethylamino)methylene]amino)-2-methoxyphenoxy]piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (7) with 3-chloro-2-fluoroaniline in the presence of a suitable acid.

Suitable reaction conditions are as hereinbefore described in relation to Step (vii) of Reaction Scheme 1.

Certain intermediates shown in Reaction Scheme 1 are novel and form a further aspect of the present invention. Accordingly another aspect of the invention provides a compound selected from any one of compounds 2, 3, 4, 5, 6 and 7 in Reaction Scheme 1, or a salt thereof; wherein Pg¹ is as hereinbefore defined (for example tert-butoxycarbonyl). Some of the intermediates such as compound (7) in Reaction Scheme 1 may have geometric isomeric centres (E- and Z- isomers). It is to be understood that the present invention encompasses all such geometric isomers and mixtures thereof.

Synthesis of Compound (I) Difumarate Form A

According to a further aspect of the present invention there is provided a process for the preparation of Compound (I) difumarate (Form A) comprising:

- (i) reacting Compound (I) with a sufficient quantity of fumaric acid to form the difumarate salt;
- (ii) crystallising the Form A; and
- (iii) isolating the Form A.

Notes on Step (i)

Conveniently the reaction with the fumaric acid is carried out in a suitable solvent, for example, selected from methanol, ethanol, 1-butanol, 2-butanol and diacetone alcohol. The reaction may also be carried out in a mixture of suitable solvents, for example a mixture selected from methyl ethyl ketone and dimethylformamide; methyl ethyl ketone and tetrahydrofuran; methyl ethyl ketone and methanol; methyl ethyl ketone and isopropanol; ethanol and dimethyl sulfoxide; ethanol and tetrahydrofuran; ethanol and isopropanol; 1-butanol and dimethylformamide; 1-butanol and dimethyl sulfoxide; 1-butanol and tetrahydrofuran; 1-butanol and methanol; 1-butanol and isopropanol; ethylacetate and dimethylformamide; ethyl acetate and methanol; ethyl acetate and isopropanol; and methanol and isopropanol.

In one embodiment the reaction in Step (i) is carried out in water.

In one embodiment the reaction in Step (i) is carried out in a mixture of solvents comprising methyl ethyl ketone and a solvent selected from dimethylformamide, tetrahydrofuran, methanol and isopropanol.

In another embodiment the reaction in Step (i) is carried out in a mixture of solvents comprising ethanol and a solvent selected from dimethyl sulfoxide, tetrahydrofuran and isopropanol.

In another embodiment the reaction in Step (i) is carried out in a mixture of solvents comprising 1-butanol and a solvent selected from dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, tetrahydrofuran, methanol and isopropanol.

In another embodiment the reaction in Step (i) is carried out in a mixture of solvents comprising ethyl acetate and a solvent selected from dimethyl formamide, methanol and isopropanol.

In another embodiment the reaction in Step (i) is carried out in a mixture of solvents comprising ethyl acetate and isopropanol.



In another embodiment the reaction in Step (i) is carried out in a mixture of solvents comprising methanol and isopropanol.

In those embodiments where Step (i) of the reaction is carried out in a mixture of solvents comprising methanol and isopropanol, the volume ratio of isopropanol to methanol is suitably in the range of about 3.4:1 to about 1.0:1, for example about 1.5:1 to about 1.0:1. This reaction is suitably carried out at an elevated temperature, for example at a temperature in excess of 60°C, suitably from 65°C to the reflux temperature of the solvent. Conveniently the Compound (I) is dissolved or dispersed in the isopropanol and this mixture is reacted with a solution or dispersion of the fumaric acid in the methanol.

In those embodiments where Step (i) of the reaction is carried out in a mixture of solvents comprising ethyl acetate and isopropanol, the volume ratio of ethyl acetate to isopropanol is suitably in the range of about 5.1:1 to 1.9:1, for example about 3.9:1 to 1.9:1 such as about 2.1:1. This reaction is suitably carried out at a temperature of about 20 to about 73°C, for example at about 40°C. Conveniently the Compound (I) is dissolved or dispersed in the ethyl acetate and this mixture is reacted with a solution or dispersion of the fumaric acid in the isopropanol. Alternatively, Compound (I) may be pre-dissolved in a mixture of ethyl acetate and isopropanol. If required, the isopropanol may be removed following dissolution of the Compound (I) using conventional methods such as distillation.

When preparing the solution or dispersion of fumaric acid in an alcohol such as methanol or isopropyl alcohol, it may be necessary to heat the mixture to effect dissolution of the fumaric acid. However, excessive heating and/or holding the mixture at elevated temperature for prolonged periods of time should be avoided to minimise ester formation.

Generally in Step (i) of the process Compound (I) is reacted with at least 2 molar equivalents of fumaric acid, for example from about 2 to about 3, particularly about 2 to about 2.7 molar equivalents of fumaric acid. However, lower quantities of fumaric acid can be used in certain solvent systems. For example, when the reaction is carried out in a mixture of ethyl acetate and isopropanol we have found that Compound (I) difumarate can be prepared when the molar ratio of fumaric acid to Compound (I) is greater than or equal to 1.725.

Notes on Step (ii)

Crystallisation of the Form A may be effected using known methods for crystallisation of a compound from solution. For example by causing supersaturation of the solution containing the salt. Supersaturation may be achieved by, for example, cooling the solution, evaporating solvent from the solution or by addition of a suitable anti-solvent to the solution.

In one embodiment crystallisation is effected by cooling the solution. For example, when Step (i) of the reaction is carried out in a mixture of methanol and isopropyl alcohol, the reaction mixture is cooled to about 30°C over a period of about 90 minutes and is held at 30°C for about 30 minutes. The reaction mixture may then be further cooled over a period of about 2 hours to a temperature of about 0°C and is held at the temperature for a sufficient time to allow completion of crystallisation, for example about 1 hour.

Alternatively, when Step (i) of the reaction is carried out in a mixture of ethyl acetate and isopropyl alcohol, the reaction mixture is cooled to about 20°C (for example from about 40°C to about 20°C over a period of about 1 hour). The reaction mixture is then held at 20°C for a sufficient time to effect crystallisation. Suitably, the reaction mixture is held at about 20°C for at least 10 hours, for example for about 13.5 hours.

In another embodiment when Step(i) of the reaction is carried out in a mixture of methanol and isopropyl alcohol, crystallisation may be effected by removing a proportion of the solvent to cause supersaturation of the remaining reaction mixture. The solvent may be removed by evaporation or distillation. Suitably about 55 to 65% by weight of the solvent is removed, for example about 62%. If required further isopropanol may be added to the mixture followed by distillation of approximately the same weight of solvent. For example approximately 50 to 60% of additional isopropanol may be added to the mixture, wherein the % is the % by weight of the solvent remaining in the reaction vessel following the first distillation. Following addition of the isopropanol a similar weight of solvent is removed by distillation. Crystallisation may be completed by adding further isopropanol and cooling the mixture to about 0°C over a period of about 8 hours.

Generally the Form A will self crystallise in Step (ii) of the process, but as will be appreciated by a person skilled in the art, seeding with Form A may be used in order to promote crystallisation. If required, seed crystals could be prepared using the method described above and illustrated in the Examples for the preparation of Compound (I) difumarate Form A.

96

Notes on Step (iii)

Any suitable method known in the art for isolating crystalline materials from a solution may be used in Step (iii) of the process. Suitably, the Form A is collected by filtration. Following isolation of the Form A, the salt may be washed with a suitable solvent, for example cold isopropanol. Following isolation the Form A may be dried using conventional methods, for example vacuum drying.

Accordingly in one embodiment of the invention there is provided a process for the preparation of Compound **(I)** difumarate (Form A) comprising:

- (i) reacting a solution or suspension of Compound **(I)** in isopropanol with at least 2 molar equivalents fumaric acid in methanol,

wherein the volume ratio of isopropanol to methanol is from 3.4:1 to about 1.0:1, for example about 1.5:1 to about 1.0:1,

and wherein the reaction is carried out at a temperature of at least 60°C;

- (ii) crystallising the Form A; and

- (iii) isolating the Form A.

Suitable conditions for crystallisation and isolation of the Form A are as hereinbefore defined.

Accordingly in another embodiment of the invention there is provided a process for the preparation of Compound **(I)** difumarate (Form A) comprising:

- (i) reacting a solution or suspension of Compound **(I)** in ethyl acetate with at least a 1.725 molar equivalents fumaric acid in isopropanol (suitably at least 2 molar equivalents of fumaric acid),

wherein the volume ratio of ethyl acetate to isopropanol is suitably from about 5:1 to 1:1, for example about 5.1:1 to 1.9:1 such as about 2.1:1 and wherein the reaction is carried out at a temperature of about 20 to about 73°C (for example about 40°C);

- (ii) cooling the reaction mixture from Step (i) to about 20°C and holding the mixture at this temperature to effect crystallisation of the Form A; and

- (iii) isolating the Compound **(I)** difumarate Form A.

Suitable conditions for isolation of the Form A are as hereinbefore defined.

- In another embodiment of the invention there is provided a process for the preparation of Compound **(I)** difumarate (Form A) comprising:

(i) reacting Compound (I) in water with at least 2 molar equivalents of fumaric acid (for example at least 2.05, such as about 2.1 molar equivalents of fumaric acid), and wherein the reaction is carried out at about 85°C;

(ii) cooling the reaction mixture from Step (i) to about 60°C; and

5 (iii) isolating the Compound (I) difumarate Form A.

Suitably in Step (ii) the reaction mixture is cooled slowly to about 60°C, for example at a cooling rate of about 1°C/minute. If required crystallisation of the Form A can be induced by adding seed crystals of the Form A during cooling of the mixture. Suitably the Form A seed crystals are added when the reaction mixture has been cooled to about 77°C.

10 Suitable conditions for isolation of the Form A in Step (iii) are as hereinbefore described.

Crystalline Compound (I) difumarate Forms B to P may be prepared by, for example, the methods described herein in the Examples.

Pharmaceutical Compositions

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
15 composition which comprises Compound (I) difumarate in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier. The Compound (I) difumarate may be used in the composition in any of the forms described herein, for example Form A.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions,
20 dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous,
25 intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.



For example Compound (I) difumarate is suitably formulated as a tablet using the following excipients:

Tablet Core:

Compound (I) difumarate (for example Form A);

5 lactose;

microcrystalline cellulose;

crospovidone;

polyvidone (PVP); and

magnesium stearate

10 The tablet core may be coated with a film-coating, such as an HPMC based film coating, which coating optionally contains one or more colorants and/or light protective agents.

The tablets may be prepared using conventional methods and as illustrated in the Examples. If required the Compound (I) difumarate may be milled prior to formulation
15 into the tablet to provide a uniform particle size distribution of the Compound (I) difumarate in the tablet. For example the Compound (I) difumarate may be milled to provide an average particle size of about 5µm. Suitable milling methods are well known.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the
20 particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 0.5 g of active agent (more suitably from 0.5 to 200 mg, for example from 1 to 30 mg) compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition.

25 The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of Compound (I) difumarate will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

In using Compound (I) difumarate for therapeutic or prophylactic purposes it will
30 generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 0.1 mg/kg to 75 mg/kg body weight is received, given if required in divided doses. In general lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, 0.1 mg/kg to 30 mg/kg body

weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for example, 0.05 mg/kg to 25 mg/kg body weight will be used. Oral administration is however preferred, particularly in tablet form. For instance, Compound (I) difumarate could be administered to a warm-blooded animal orally, at a unit dose less than 1g daily but more than 1mg. Particularly Compound (I) difumarate could be administered to a warm-blooded animal, at a unit dose of less than 250 mg per day. In another aspect of the invention, Compound (I) difumarate could be administered to a warm-blooded animal, at a unit dose of less than 160 mg per day. In a further aspect of the invention, Compound (I) difumarate could be administered to a warm-blooded animal, at a unit dose of less than 50 mg per day. The dose of Compound (I) difumarate may be administered as a single daily dose or as multiple fractions of the total daily dose. For example, the total daily dose of Compound (I) difumarate may be administered as two doses, which may be the same or different. Suitably however, each fraction of the total daily dose would be approximately equal. By way of example Compound (I) difumarate may be administered as a one or more oral dosage forms such as a tablet or capsule containing 1.5, 3.7, 14.9, 59.6 or 149 mg of Compound (I) difumarate (equivalent to 1, 2.5, 10, 40 or 100mg of Compound (I) free form). In a further embodiment a dose of Compound (I) difumarate equivalent to 40, 80, 100, 160, 200 or 240mg of Compound (I) is administered twice a day. In a particular embodiment a dose of Compound (I) difumarate equivalent to 160 mg of Compound (I) is administered twice a day. In a particular embodiment a dose of Compound (I) difumarate equivalent to 200 mg of Compound (I) is administered twice a day. In another particular embodiment a dose of Compound (I) difumarate equivalent to 240 mg of Compound (I) is administered twice a day.

Biological Assays

The inhibitory activities of Compound (I) and Compound (I) difumarate may be measured in the assays described in WO2005/028469 or as described in the Examples herein.

The compounds of the present invention possess anti-proliferative properties such as anti-cancer properties that are believed to arise from their erbB family receptor tyrosine kinase inhibitory activity, and particularly a mixed erbB2/ EGF and/or erbB3/EGF profile.

Accordingly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by erbB receptor tyrosine kinases, i.e. the compounds may be used to produce an erbB receptor tyrosine

28

kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus the compounds of the present invention provide a method for the treatment of malignant cells characterised by inhibition of one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases. Particularly the compounds of the invention may be used to produce an anti-proliferative and/or pro-apoptotic and/or anti-invasive effect mediated alone or in part by the inhibition of erbB receptor tyrosine kinases. Particularly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours that are sensitive to inhibition of one or more of the erbB receptor tyrosine kinases, that are involved in the signal transduction steps which drive proliferation and survival of these tumour cells.

Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of psoriasis, benign prostatic hyperplasia (BPH), atherosclerosis and restenosis and/or cancer by providing an anti-proliferative effect, particularly in the treatment of erbB receptor tyrosine kinase sensitive cancers. Such benign or malignant tumours may affect any tissue and include non-solid tumours such as leukaemia, multiple myeloma or lymphoma, and also solid tumours, for example bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancers.

Where cancer is referred to, particularly it refers to oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, Ewing's tumour, neuroblastoma, Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer - non small cell lung cancer (NSCLC), and small cell lung cancer (SCLC), gastric cancer, head and neck cancer, brain cancer, renal cancer, lymphoma and leukaemia. In one embodiment it refers to breast cancer, for example hormone receptor-positive breast cancer. In another embodiment cancer refers to SCLC, NSCLC, colorectal cancer, ovarian cancer and / or breast cancer. In another embodiment cancer refers to SCLC. In another embodiment cancer refers to gastric cancer. In addition, it refers to NSCLC. In addition, it refers to colorectal cancer. In addition, it refers to ovarian cancer. In addition, more particularly it refers to breast cancer. In addition, more particularly it refers to hormone receptor positive breast cancer, especially to hormone receptor positive breast cancer in post-menopausal women. In one embodiment it refers to early stage non-metastatic hormone receptor positive breast cancer, for example early stage non-metastatic hormone receptor positive breast cancer in post-menopausal women. Still furthermore it

refers to early stage non-metastatic estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer, especially to early stage non-metastatic estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer in post-menopausal women. In addition, more particularly it refers to metastatic hormone receptor positive breast cancer, especially to metastatic hormone
5 receptor positive breast cancer in post-menopausal women. Still furthermore it refers to metastatic estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer, especially to metastatic estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer in post-menopausal women. Furthermore, it refers to bladder cancer, oesophageal cancer, gastric cancer, melanoma, cervical cancer and / or renal cancer. In addition it refers to endometrial, liver,
10 stomach, thyroid, rectal and / or brain cancer. In another embodiment of the invention, particularly the cancer is in a non-metastatic state. In another embodiment of the invention, particularly the cancer is in a metastatic state. In a further embodiment of the invention, particularly the cancer is in a metastatic state, and more particularly the cancer produces skin metastases. In a further embodiment of the invention, particularly the cancer
15 is in a metastatic state, and more particularly the cancer produces lymphatic metastases. In a further embodiment of the invention, particularly the cancer is in a metastatic state, and more particularly the cancer produces brain metastases.

Where the treatment of cancer is referred to particularly this is the treatment of cancerous tumours expressing one or more of the erbB family of receptors, for example
20 EFGR, erbB2 and/or erbB3 receptors. The anti-cancer effect of Compound (I) difumarate according to the invention may be measured in terms of one or more of the anti-tumour effect, the extent of the response (for example reduced tumour volume or reduced tumour burden), the response rate, the clinical benefit rate (the sum of complete response, partial response and stable disease) the time to disease progression, progression-free survival and
25 the overall survival rate. Such clinical trial endpoints are well known and are described in for example the FDA publication "Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics" May 2007 (www.fda.gov/CbER/gdlns/clintrialend.htm). The anti-tumour effects of Compound (I) difumarate according to the invention may be for example, one or more of inhibition of
30 tumour growth, tumour growth delay, regression of tumour, shrinkage of tumour, increased time to regrowth of tumour on cessation of treatment or slowing of disease progression.

The use of Compound (I) difumarate may also have a beneficial effect in preventing the onset of cancer in warm-blooded animals, such as man.

29

According to this aspect of the invention there is provided Compound (I) difumarate, for use as a medicament.

According to a further aspect of the invention there is provided Compound (I) difumarate, for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded
5 animal such as man.

Thus according to this aspect of the invention there is provided the use of Compound (I) difumarate in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a
10 method for producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of Compound (I) difumarate.

According to a further aspect of the invention there is provided Compound (I) difumarate, for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to
15 inhibition of erbB receptor tyrosine kinases, such as a combination of EGFR and erbB2 and/or EGFR and erbB3, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of Compound (I) difumarate in the manufacture of a medicament for use in the prevention or
20 treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of erbB receptor tyrosine kinases, such as a combination of EGFR and erbB2 and/or EGFR and erbB3, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition
25 of one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases, such as a combination of EGFR and erbB2 and/or EGFR and erbB3, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and/or survival of tumour cells which comprises administering to said animal an effective amount of Compound (I) difumarate.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of
30 Compound (I) difumarate in the manufacture of a medicament for use in providing a combined EGFR and erbB2 tyrosine kinase inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a combined EGFR and erbB2 tyrosine kinase inhibitory effect which comprises administering to said animal an effective amount of Compound (I) difumarate.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided
5 Compound (I) difumarate, for use in providing a combined EGFR and erbB2 tyrosine kinase inhibitory effect.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of Compound (I) difumarate in the manufacture of a medicament for use in providing a tyrosine kinase inhibitory effect on two or more receptors selected from EGFR, erbB2 and
10 erbB3.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a tyrosine kinase inhibitory effect on two or more receptors selected from EGFR, erbB2 and erbB3, which comprises administering to said animal an effective amount of Compound (I) difumarate.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided
15 Compound (I) difumarate, for use in providing a tyrosine kinase inhibitory effect on two or more receptors selected from EGFR, erbB2 and erbB3.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of Compound (I) difumarate in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a condition (for example a tumour) mediated in whole or part by the phosphorylation of an
20 erbB2/erbB3 heterodimer.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the treatment of a condition (for example a tumour) mediated in whole or part by the phosphorylation of an erbB2/erbB3 heterodimer, which comprises administering to
25 said animal an effective amount of Compound (I) difumarate.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided Compound (I) difumarate, for use in the treatment of a condition (for example a tumour) mediated in whole or part by the phosphorylation of an erbB2/erbB3 heterodimer.

According to a further aspect of the present invention there is provided the use of
30 Compound (I) difumarate in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a cancer (for example a cancer selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung (particularly non-small cell lung cancer), neuronal, oesophageal, ovarian,

30

pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer and particularly a cancer selected from breast, gastric, colorectal, head and neck, ovarian and lung cancer, more particularly breast cancer).

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for treating a cancer (for example a cancer selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung (particularly non-small cell lung cancer), neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer and particularly a cancer selected from breast, gastric, colorectal, head and neck, ovarian and lung cancer, more particularly breast cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of Compound (I) difumarate.

According to a further aspect of the invention there is provided Compound (I) difumarate, for use in the treatment of a cancer (for example selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung (particularly non-small cell lung cancer), neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer and particularly a cancer selected from breast, gastric, colorectal, head and neck, ovarian and lung cancer, more particularly breast cancer).

As mentioned above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease will necessarily be varied depending upon, amongst other things, the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) difumarate, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of a cancer

For the avoidance of doubt, where the treatment of cancer is indicated, it is to be understood that this also refers to the prevention of metastases and the treatment of metastases, i.e. cancer spread. Therefore Compound (I) and Compound (I) difumarate of the present invention could be used to treat a patient who has no metastases to stop them occurring, or to lengthen the time period before they occur, and to a patient who already has metastases to treat the metastases themselves. Furthermore the treatment of cancer also refers to treatment of an established primary tumour or tumours and developing primary

tumour or tumours. In one aspect of the invention the treatment of cancer relates to the prevention of metastases. In another aspect of the invention the treatment of cancer relates to the treatment of metastases. In another aspect of the invention the treatment of cancer relates to treatment of an established primary tumour or tumours or developing primary
5 tumour or tumours. In one embodiment the treatment of cancer relates to an adjuvant treatment. In another embodiment the treatment of cancer refers to the neo-adjuvant treatment of cancer. Accordingly in an embodiment of the invention the Compound (I) difumarate according to the invention is used as an adjuvant treatment of hormone sensitive breast cancer, particularly as an adjuvant treatment of estrogen receptor positive
10 breast cancer in post-menopausal women. In another embodiment of the invention the Compound (I) difumarate according to the invention is used as a neo-adjuvant treatment of hormone sensitive breast cancer, particularly as a neo-adjuvant treatment of estrogen and/or progesterone receptor breast cancer in post-menopausal women. In another embodiment the Compound (I) difumarate is used to treat advanced (metastatic) hormone
15 sensitive (estrogen and/or progesterone receptor positive) breast cancer, particularly advanced estrogen receptor positive cancer in post-menopausal women.

In a further embodiment the Compound (I) difumarate according to the invention may be used as a neo-adjuvant therapy in the treatment of hormone sensitive breast cancer in patients. In another embodiment the Compound (I) difumarate according to the
20 invention is not used as a neo-adjuvant treatment.

The term "adjuvant therapy" refers to a treatment given following removal of the primary tumour. Where the cancer is breast cancer, removal of the primary tumour may be effected by, for example, surgery (for example lumpectomy or mastectomy) and/or
radiotherapy.

25 The term "neo-adjuvant therapy" refers to a treatment given prior to removal of the primary tumour by surgery or radiotherapy.

Herein, the treatment of cancer also refers to the prevention of cancer *per se*.

In one embodiment of the invention the Compound (I) difumarate is used in combination with an endocrine agent suitable for use in the treatment of breast cancer. For
30 example, a combination of Compound (I) difumarate and an endocrine agent selected from an aromatase inhibitor, a selective estrogen receptor modulator, an LHRH agonist and an estrogen receptor down-regulator. For example, a combination of Compound (I) difumarate and an aromatase inhibitor. For example a combination of Compound (I)

difumarate and tamoxifen. For example a combination of Compound (I) difumarate and anastrozole. For example a combination of Compound (I) difumarate and letrozole. For example a combination of Compound (I) difumarate and exemestane. The combination of Compound (I) difumarate and an endocrine therapy may be particularly suitable for use in the treatment of breast cancer as described herein. For example, the combination may be useful in the treatment of metastatic estrogen and/or progesterone positive breast cancer. Alternatively the combination may be useful as an adjuvant treatment of breast cancer, particularly as an adjuvant treatment of estrogen and/or progesterone positive breast cancer. The combination may also be useful in the treatment of estrogen and/or progesterone positive breast cancer in patients that have not received prior endocrine therapy (for example a selective estrogen receptor modulator such as tamoxifen, an aromatase inhibitor such as anastrozole or an estrogen receptor down-regulator).

Accordingly, in one embodiment of the invention there is provided a method for the treatment of advanced (metastatic) estrogen and/or progesterone positive breast cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of Compound (I) difumarate in combination with an effective amount of an aromatase inhibitor such as anastrozole, wherein said animal has not previously been treated with an endocrine therapy such as for example, a selective estrogen receptor modulator such as tamoxifen, an aromatase inhibitor such as anastrozole or an estrogen receptor down-regulator.

In another embodiment of the invention there is provided a method for the treatment of non-metastatic estrogen and/or progesterone positive breast cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of Compound (I) difumarate in combination with an effective amount of an aromatase inhibitor such as anastrozole, wherein said animal has not previously been treated with an endocrine therapy such as for example, a selective estrogen receptor modulator such as tamoxifen, an aromatase inhibitor such as anastrozole or an estrogen receptor down-regulator. In this embodiment the combination is suitably administered as an adjuvant treatment.

In the above two embodiments for the treatment of breast cancer, the warm-blooded animal is suitably a post-menopausal woman. The term "post-menopausal" includes women that are naturally post-menopausal and women where the menopause has been induced, by for example, treatment with an LHRH agonist such as goserelin. It is to

be understood that where herein it is stated that a patient “not previously been treated with an endocrine therapy”, it is intended that the treatment of a patient with an LHRH agonist to induce early menopause in the patient is not considered to be “previously treated with an endocrine therapy”. Accordingly, patients that have been treated with an LHRH agonist to induce early menopause are not excluded from those embodiments that are described herein as not being “treated with an endocrine therapy”.

In another embodiment the Compound **(I)** difumarate is used in combination with a taxane such as paclitaxel or docetaxel. This combination may be useful in the treatment of breast cancer. For example, in the treatment of a breast cancer (particularly advanced/metastatic breast cancer) which has a low over-expression of erbB2. The term “low over-expression of erbB2” refers to tumours that are Her2 fluorescent in-situ hybridization (FISH) negative. Particular tumours that are “low over-expression of erbB2” those that are:

- (i) Her2 + by immunohistochemistry (IHC); and/or
- (ii) Her2 ++ by IHC and Her2 fluorescent in-situ hybridization (FISH) negative.

Accordingly in a particular embodiment of the invention the Compound **(I)** difumarate is used in combination with a taxane such as paclitaxel or docetaxel in the treatment of a cancer with low over-expression of erbB2 selected from one or more of:

- (a) a breast cancer which is Her2 FISH negative;
- (b) a breast cancer which is Her2+ by IHC; and
- (c) a breast cancer which is Her2++by IHC and Her2 FISH negative.

According to a further aspect of the present invention there is provided a method for the treatment of breast cancer with low over-expression of erbB2 in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of Compound **(I)** difumarate in combination with an effective amount of a taxane such as paclitaxel or docetaxel.

Herein, where the term “combination” is used it is to be understood that this refers to simultaneous, separate or sequential administration. In one aspect of the invention “combination” refers to simultaneous administration. In another aspect of the invention “combination” refers to separate administration. In a further aspect of the invention “combination” refers to sequential administration. Where the administration is sequential or separate, the delay in administering the second component should not be such as to lose the beneficial effect of the combination.

32

As will be understood the references to the use of Compound (I) difumarate described in the methods, uses and pharmaceutical compositions described herein, refer to any of the difumarates described herein, for example Form A.

Legends to Figures

5 Figure 1 shows an X-ray powder diffraction pattern (XRPD) for Compound (I) free form. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 2A shows a differential scanning calorimetry trace on Compound (I) free form. The x-axis shows the temperature and time, the y-axis shows power in mW. The text on the figure shows the onset temperature of the endotherms and the integral (mJ) of
10 the curves.

Figure 2B is a thermogravimetric trace for Compound (I) free form. The x-axis shows temperature and time, the y-axis shows weight in mg. The text in this graph shows the % weight loss and absolute weight loss from the sample for the event between about 30 and 80°C.

15 Figure 3 shows a dynamic vapour sorption isotherm plot for Compound (I) free form. The x-axis shows the % relative humidity, the y-axis shows the % change in mass of the sample. "sorp" refers to an adsorption cycle and "desorp" to a desorption cycle.

Figure 4 shows an X-ray powder diffraction pattern (XRPD) for Compound (I) difumarate Form A. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

20 Figure 5 shows a differential scanning calorimetry trace on Compound (I) difumarate Form A. The x-axis shows the temperature and time, the y-axis shows power in mW. The text on the figure shows the onset temperature of the melting endotherm and the integral (mJ) of the curve.

Figure 6 shows a thermogravimetric trace for Compound (I) difumarate Form A.
25 The x-axis shows temperature and time, the y-axis shows weight in mg. The text in this graph shows the % weight loss and absolute weight loss from the sample between about 30 and 80°C.

Figure 7 shows a dynamic vapour sorption isotherm plot for Compound (I) difumarate Form A. The x-axis shows the % relative humidity, the y-axis shows the %
30 change in mass of the sample. "sorp" refers to an adsorption cycle and "desorp" to a desorption cycle.

Figure 8 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form B. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 9 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form C. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 10 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form D. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

5 Figure 11 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form E. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 12 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form F. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

10 Figure 13 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form G. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 14 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form H. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 15 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form I. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

15 Figure 16 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form J. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 17 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form K. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

20 Figure 18 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form L. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 19 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form M. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 20 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form N. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

25 Figure 21 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form O. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Figure 22 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form P. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

30 Figure 23 shows an X-ray powder diffraction pattern for Compound (I) difumarate Form Q. The x-axis shows the 2-theta value and the y-axis the counts.

Examples

The invention is further illustrated by way of the following examples, which are intended to elaborate several embodiments of the invention. These examples are not

33

intended to, nor are they to be construed to, limit the scope of the invention. It will be clear that the invention may be practiced otherwise than as particularly described herein. Numerous modifications and variations of the present invention are possible in view of the teachings herein and, therefore, are within the scope of the invention.

5 In the Examples unless otherwise stated :-

(i) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;

(ii) melting points were determined by DSC analysis using a Mettler DSC820e apparatus; 1 – 2mg samples were accurately weighed and analysed in a vented sample pan; 10 heating was carried out at 10°C/minute from 25°C to 325°C; unless states otherwise melting points herein refer to the onset temperature of the melting endotherm measured using DSC;

(iii) mass spectra were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe; where indicated ionization 15 was effected by electron impact (EI), fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ESP); values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is (MH)⁺ which refers to the protonated mass ion; reference to M⁺ is to the mass ion generated by loss of an electron; and reference to M-H⁺ is to the mass ion generated by loss of a proton;

20 (iv) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 500 MHz using perdeuterio dimethyl sulfoxide (DMSO-d₆) as solvent unless otherwise indicated; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broad;

25 (v) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;

(vi) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms;

(vii) thermogravimetric analysis was carried out using Mettler TG851 equipment [1 – 5mg samples were accurately weighed and analysed in an open pan; heating was carried out at 10°C/minute from 25°C to 325°C.

30 (viii) X-Ray Powder Diffraction analysis was carried out using a Siemens D5000 powder X-ray diffractometer fitted with a scintillation detector; the X-Ray source was Cu K_α, giving a wavelength of 1.54Å; data were collected over the range 2-theta 2 - 40°, in

increments of 2-theta 0.02°, with 1 second per increment and was categorised into the categories identified in Table 2 below:

Table 2

% Relative Intensity*	Definition
25 – 100	vs (very strong)
10 – 25	s (strong)
3 – 10	m (medium)
1 – 3	w (weak)

* The relative intensities are derived from diffractograms measured with fixed slits

[As previously stated, persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will realise that the relative intensity of peaks can be affected by, for example, grains above 30 microns in size and non-unitary aspect ratios, which may affect analysis of samples. The skilled person will also realise that the position of reflections can be affected by the precise height at which the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample may also have a small effect. Hence the diffraction pattern data presented are not to be taken as absolute values (see Jenkins, R & Snyder, R.L. ‘Introduction to X-Ray Powder Diffractometry’ John Wiley & Sons, 1996, for further information)];

(ix) dynamic vapour sorption was measured using a SMS DVS (Surface Measurement Systems Limited, UK). Samples were analysed at 25°C using a gas flow of 200 cubic centimetres per minute. The relative humidity (RH) was increased from 0% RH in steps of 10% RH to 80%RH with the final step of 95%RH. The sample was then desorbed using the same RH step pattern as the sorption; this procedure was then repeated in a second sorption/desorption cycle. Equilibration at each humidity step is set such that the rate of change of weight with time (minute) was 0.002%.

(x) intrinsic dissolution rate was measured in a dissolution bath coupled to a fibre optic uv detector.

(xi) solubility in water was measured using HPLC UV.

(xii) in the examples given below the number of moles and the yield stated refer to the raw materials and reagents at 100% w/w, thereby taking account of the purity of the materials used.

34

Example A**Preparation of 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-([1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy)quinazoline (Compound (I))**

5 2-Chloro-N-methylacetamide (3.720 kg, 34.60 mol) and 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline dihydrochloride (13.70 kg, 27.25 mol), were dissolved in acetonitrile (79.2 kg). To the stirred suspension, at ambient temperature, was added triethylamine (17.40 kg, 172.11 mol). The resulting clear solution was heated to reflux and held for 3 hours. The solution was cooled to 20°C (product
10 crystallized at 50°C). Water (54.2 kg) was added to the reactor and the suspension was stirred for a further 2 hours at 20°C. The product was filtered and washed with water (34 kg) followed by cold (0°C) acetonitrile (13.0 kg). The product was recrystallised from acetonitrile (94.6 kg), isolated by filtration and washed with cold (0°C) acetonitrile (13.2 kg). A further recrystallisation of this product was then carried out as above from
15 acetonitrile (75.2 kg). The solid was then dried under vacuum to give the title product as a white solid (6.50 kg, 50%); ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.98 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.46 (-m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.87 (d, 3H), 3.07 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.71 (s, 1H); Mass spectrum: MH⁺ 474.

The 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline
20 used as the starting material was prepared as follows:

Step 1: 6-Acetoxy-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline hydrochloride

6-Acetoxy-7-methoxyquinazolin-4-one (International Patent Application WO
96/15118, Example 39 thereof; 21.4 kg, 89.3 mol) was suspended in toluene (150 kg). To
this was added N-ethyldiisopropylamine (13.3 kg, 103 mol). The brown suspension was
25 heated to 70°C then phosphorus oxychloride (36.0 kg, 228 mol) was charged. The reaction
mixture was stirred at 70°C for 5 hours. Further toluene (84.0 kg) was added followed by
3-chloro-2-fluoroaniline (14.88 kg, 102 mol). The reaction mixture was stirred at 70°C for
2 hours during which time a solid precipitated. The suspension was cooled to 25°C and
held at this temperature for 93 hours. The reaction mixture was filtered and the filter cake
30 washed with toluene (2 x 55.5 kg). The cake was further washed with a mixture of ethanol
(24.5 kg) and water (32.0 kg) twice, then ethanol (50.5 kg) twice and the solid then dried
under vacuum to give the title product as a beige solid (33.4 kg, 78%); ¹H NMR: 2.37 (s,

3H), 4.00 (s, 3H), 7.34 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); Mass Spectrum: 362.4, 364.4.

Step 2: 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline

6-Acetoxy-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline hydrochloride from
5 step 1 (33.5 kg, 69.6mol) was suspended in methanol (198 kg). To the stirred suspension
at 25°C was added water (86 kg) and sodium hydroxide (31.5 kg, 32%). The resulting
solution was stirred at 60°C for 4.5 hours and then cooled to 25°C. Acetic acid
(approximately 16.0 kg) was added until a pH of 5.5-6.0 was achieved at which point the
product precipitates from solution. After the addition of further methanol (5.5 kg) the
10 suspension was stirred for 90 minutes. The product was filtered then washed with 25%
aqueous methanol (39.0 kg MeOH + 17.0 kg Water) and then methanol (55.5 kg). The
crude solid was dried under vacuum at 40°C. The crude solid was slurried with water (145
kg) and stirred for 2 hours at 65°C. The slurry was cooled to 20°C and filtered. The filter
cake was washed with methanol (2 x 21.5 kg), then dried under vacuum at 40°C to give a
15 the title product as a light brown solid (21.85 kg, 98%); ¹H NMR: 3.95 (s, 3H), 7.19 (s,
1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.43 (s, 1H),
9.67 (br.s, 1H); Mass Spectrum: 320.4, 322.4.

Step 3: 6-[(1-tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy quinazoline

20 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline from Step 2
(15.591 kg, 48.44mol), *tert*-Butyl (4-methanesulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate
(prepared as in Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, **49**(7), 822-829; 16.20 kg,
57.99 mol) and potassium carbonate (7.978 kg, 57.73 mol) were dissolved in N-
methylpyrrolidinone (114.2 kg), and the mixture was heated to 100°C with stirring.
25 Heating was continued at 100°C (95°C - 105°C) for 5 hours. The mixture was then cooled
to 80°C and quenched by the addition of water (216.6 kg).

The batch was stirred at 80°C for a further 60 minutes then cooled to 20°C over 2
hours, during which time the product crystallized. The product was isolated by filtration.
The product was dissolved in hot (reflux) methanol (200 L). To this mixture was added
30 water (20 L), which induced crystallization. The suspension was cooled to 0°C and filtered.
Vacuum drying at 50°C afforded the title product, 18.80 kg (77%); ¹H NMR: 1.40 (s, 9H),
1.60-1.65 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.92 (s, 3H),

32

4.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Mass Spectrum: 503.5, 505.5.

Step 4: 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline dihydrochloride

5 6-{[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline from step 3 (18.80 kg, 37.38 mol) was suspended in isopropanol (139.8 kg), and heated to 40°C with stirring. Hydrochloric acid (15.40 kg, ~156.3 mol) was charged to the vessel over 50 minutes, allowing an exotherm of approximately 9°C to occur. During the charging of the acid, the suspension dissolved to give a clear solution.

10 The solution was heated slowly to reflux over approximately 90 minutes, and then held at reflux for a further 3 hours. The product crystallised out during this reflux period. The thick suspension was cooled to 0°C and filtered. The filter cake was washed twice with cold (0°C) isopropanol (2 x 20.6 kg). The product was dried under vacuum at 50°C to give the title product, 13.60 kg (73%); ¹H NMR: 1.53-1.64 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.64-

15 2.72 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Mass Spectrum: 403.2, 405.2.

Example B Preparation of 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline (Compound (I))

20 2-Chloro-N-methylacetamide (24.22 g, 223.1 mmol) and 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline dihydrochloride (86.00 g, 160.9 mmol), were slurried in acetonitrile (537 ml). To the stirred suspension, at ambient temperature, was added triethylamine (101 ml, 723.9 mmol). The reaction was heated to

25 75°C held for 5 hours. The solution was cooled to 70°C and ethanol (268 ml) added. The reaction was cooled to 45°C and water (9.6 ml) added. Compound (I) (0.42 g) was added to establish crystallisation and then the slurry cooled to 20°C over 2 hours. After stirring for a further 12 hours the product was isolated by filtration. The filter cake was washed twice with acetonitrile (102 ml): ethanol (51 ml): water (1.8 ml) and then with water (153

30 ml). The product was dried *in vacuo* at 60°C to give the title compound as a white solid (45.9g, 60%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 2.01 - 2.11 (m, 2 H) 2.35 - 2.44 (m, 2 H) 2.64 (d, *J*=4.74 Hz, 3 H) 2.72 - 2.80 (m, 2 H) 2.95 (s, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.51 - 4.63 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.29 (td, *J*=8.08, 1.29 Hz, 1 H) 7.46 - 7.58 (m, 2

H) 7.75 (q, $J=4.60$ Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H) Mass spectrum: MH^+ 474.

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline dihydrochloride used as the starting material was prepared as follows:

5 **Step 1: 6-{[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy quinazoline**

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (prepared as described in Step 2 of Example A; 60.00 g, 0.1828 mol), *tert*-Butyl (4-methanesulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate (88.04 g, 0.3107 mol) and potassium carbonate (30.31 g, 0.2193 mol) were suspended in ethanol (584 ml) and water (58 ml),
10 and the mixture was heated to reflux with stirring. Heating was continued at reflux for 16.5 hours. The mixture was then cooled to 70°C and water (234 ml) was added over 60 minutes.

The batch was stirred at 65°C for a further 2 hours to establish crystallisation. The
15 slurry was cooled to 20°C over 6 hours. The product was isolated by filtration. The filter cake was slurried with aqueous ethanol (ethanol 117 ml, water 58 ml) and then displacement washed with aqueous ethanol (ethanol 117 ml, water 58 ml). The filter cake was then slurried with water (175 ml) and then displacement washed with water (175 ml). The product was dried *in vacuo* at 40°C to give the title compound (81.5 g, 84%); 1H
20 NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 1.60 - 1.70 (m, 2 H) 1.96 - 2.04 (m, 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 3.65 - 3.75 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.68 - 4.75 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.29 (t, $J=8.06$ Hz, 1 H) 7.49 (t, $J=7.50$ Hz, 1 H) 7.54 (t, $J=7.19$ Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H); Mass Spectrum: 503.5, 505.5.

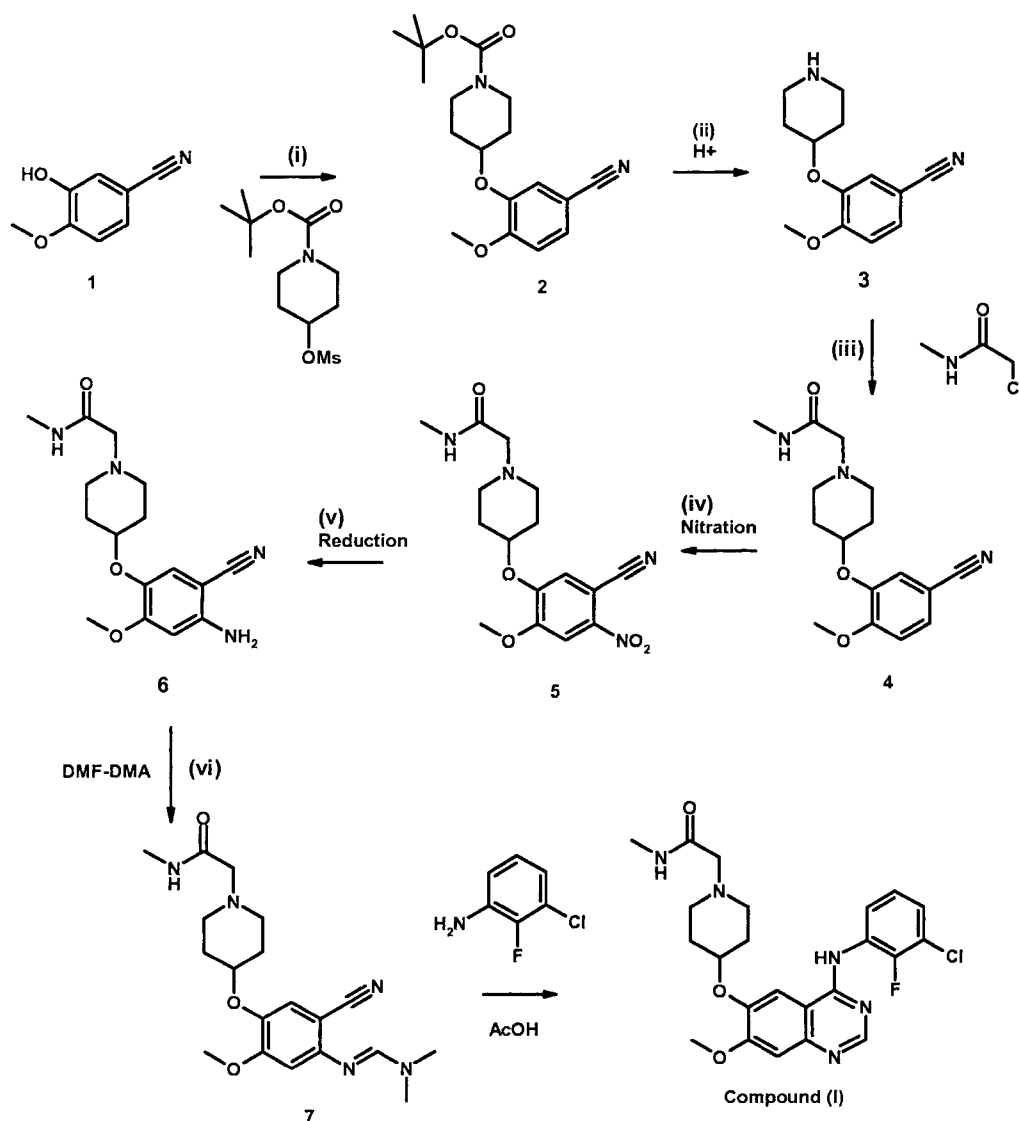
25 **Step 2: 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline dihydrochloride**

6-{[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline (10.00 g, 0.1879 mol) was suspended in industrial methylated spirits (95 ml), and heated to 35°C with stirring. Hydrochloric acid (6.59 ml, approximately 0.7891 mol) was charged to the vessel allowing an exotherm of approximately 5.5°C to
30 occur. During the charging of the acid, the suspension dissolved to give a clear solution. The solution was heated slowly to 70°C over approximately 90 minutes, and then held at 70°C for a further 1 hour. The reaction is then cooled to 0°C over 4 hours during which time the product crystallises. The product was isolated by filtration and then filter cake was

washed twice with industrial methylated spirits (2 x 14 ml). The product was dried *in vacuo* at 50°C to give the title product (9.04 g, 88%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.91 - 2.01 (m, 2 H) 2.27 - 2.35 (m, 2 H) 3.15 - 3.26 (m, 2 H) 3.26 - 3.35 (m, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 5.07 - 5.15 (m, 1 H) 7.35 (td, *J*=8.08, 1.29 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.52 (ddd, *J*=8.03, 5.23 Hz, 1 H) 7.63 (ddd, *J*=8.22, 6.76, 1.62 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 9.02 - 9.13 (m, 1 H) 9.20 - 9.31 (m, 1 H) 12.51 (br. s., 1 H)); Mass Spectrum: 403.2, 405.2.

Example C Preparation of 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline (Compound (I))

Compound (I) was prepared according to the scheme shown below:



2-[4-(5-cyano-4-{[(dimethylamino)methylene]amino}-2-methoxyphenoxy)piperidin-1-yl]-*N*-methylacetamide (**7**, 7.00g, 17.71mmoles), was suspended in methoxybenzene (35.8g). Acetic acid (16.6g) was charged and to the resulting solution was added 3-chloro-2-fluoroaniline (2.71g, 18.07mmoles). The reaction mixture was heated at 90°C for 20 hours then cooled to 20°C. Water (37.04g) was charged to the reaction mixture, and the organic layer discarded. To the resulting aqueous mixture was charged isopropanol (39.00g), followed by aqueous ammonia (20.79g, 25%). The reaction mixture was heated to 30°C and seeded with Compound (**I**), which induced crystallisation. The reaction was then cooled to 0°C and the product isolated by filtration. The filter cake was washed twice with a mixture of water (7.28g) and isopropanol (4.68g), then dried to afford the Compound (**I**) (5.65g, 55% yield); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.79 (m, 2 H) 2.04 (m, 2 H) 2.38 (m, 2 H) 2.62 (d, *J*=4.5 Hz, 3 H) 2.74 (m, 2 H) 2.94 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.56 (tt, *J*=8.1, 3.8 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 7.73 (q, *J*=4.5 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.56 (br.s, 1 H); Mass Spectrum: *m/z* (M + H)⁺ 474.2, 476.2.

The 2-[4-(5-cyano-4-{[(dimethylamino)methylene]amino}-2-methoxyphenoxy)piperidin-1-yl]-*N*-methylacetamide (**7**), used as the starting material was prepared as follows:

Step 1. Preparation of tert-butyl 4-(5-cyano-2-methoxyphenoxy)piperidine-1-carboxylate (2)

3-hydroxy-4-methoxybenzonitrile (**1**, 6.00g, 39.62mmole), *tert*-butyl (4-methanesulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate (16.6g, 59.44mmoles) (Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, **49**(7), 822-829); and potassium carbonate (6.71g, 47.55mmoles) were suspended in isopropanol (78.98g) and the mixture was heated at reflux with stirring. Additional *tert*-butyl (4-methanesulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate (2.08g, 7.43mmoles) was added to push the reaction to completion. The mixture was then cooled and quenched by the addition of water (100.47g). Seeding with *tert*-butyl 4-(5-cyano-2-methoxyphenoxy)piperidine-1-carboxylate (**2**) followed by cooling to 0°C resulted in a crystalline product, which was isolated by filtration. The filter cake was washed with a mixture of water (8.86g) and isopropanol (6.97g), followed by water (23.64g) and then dried to give the title compound (10.75g, 80% yield); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 1.48 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H) 3.13 (m, 2 H) 3.67 (m, 2

H) 3.83 (s, 3 H) 4.56 (tt, $J=8.1, 3.8$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H); Mass Spectrum: m/z (M + H)⁺ 333.1.

Step 2. Preparation of 4-methoxy-3-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile (3)

Tert-butyl 4-(5-cyano-2-methoxyphenoxy)piperidine-1-carboxylate (**2**, 39.31g, 118.26mmoles) was suspended in ethanol (155.53g) and heated to 40°C. To this slurry was slowly added HCl (46.61g, 573.04mmoles). The mixture was heated to 60°C and held for 3 hours. The reaction mixture was cooled to 20°C and seed was charged initiating crystallisation. The resulting solid was isolated by filtration at 0°C, washed twice with ethanol (62.21g) and then dried to give the title compound as the hydrochloride salt (29.84g, 77% yield); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.84 (m, 2 H) 2.09 (m, 2 H) 3.02 (ddd, $J=12.7, 8.9, 3.4$ Hz, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.63 (tt, $J=7.7, 3.6$ Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.45 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 9.16 (br. s, 2 H); Mass Spectrum: m/z (M + H)⁺ 233.2.

Step 3. Preparation of 2-[4-(5-cyano-2-methoxyphenoxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (4)

4-Methoxy-3-(piperidin-4-yloxy)benzonitrile hydrochloride salt (**3**, 28.36g, 95.82mmoles), 2-chloro-N-methylacetamide (12.37g, 114.98mmoles) and potassium carbonate (33.11g, 239.55mmoles) were suspended in acetonitrile (161.36g). The reaction mixture was heated at reflux for 3 hours. The reaction mixture was cooled to 20°C and water (386.26g) was charged. The reaction was heated to 75°C and the volume reduced by distillation. Upon cooling crystallisation occurred. The resulting solid was isolated by filtration, washed twice with water (77.25g and 128.75g) and then dried to give the title compound (27.95g, 94% yield); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.68 (m, 2 H) 1.91 (m, 2 H) 2.29 (m, 2 H) 2.61 (d, $J=4.7$ Hz, 3 H) 2.67 (m, 2 H) 2.88 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.41 (tt, $J=8.3, 4.0$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 7.68 (q, $J=4.7$ Hz, 1 H); Mass Spectrum: m/z (M + H)⁺ 304.2.

Step 4. Preparation of 2-[4-(5-cyano-2-methoxy-4-nitrophenoxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (5)

2-[4-(5-Cyano-2-methoxyphenoxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (**4**, 8.78g, 26.11mmoles) was suspended in acetic acid (22.82g, 364.87mmoles) and the resulting reaction mixture cooled to 5°C. To this was added sulfuric acid (23.64g, 234.95mmoles) maintaining the reaction temperature below 30°C. To the resulting solution was added nitric acid (2.40g, 26.63mmoles). The reaction mixture was then heated to 35°C and held

for 3 hours. Additional nitric acid (117 mg, 1.31 mmol) and sulphuric acid (1.31 g 13.1 mmol) were charged and the reaction mixture was heated at 35°C for 30 minutes. The solution was cooled to 20°C and quenched with aqueous ammonia (92.45 g 1.36 mol), resulting in an increase in temperature to 50°C. To the resulting slurry was added, 5 propionitrile (61.58 g 1.12 mol) and water (19 g). The reaction mixture was heated to 80°C resulting in a clear solution, which upon settling gave two layers. The bottom layer was removed. The reaction mixture was cooled to 20°C resulting in a thick slurry. The solid was isolated by filtration, washed with propionitrile (6.16 g 112.0 mmol) and dried to afford the title compound (7.44 g, 82% yield); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10 1.72 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.35 (m, 2 H) 2.61 (d, *J*=4.7 Hz, 3 H) 2.66 (m, 2 H) 2.90 (s, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.73 (tt, *J*=8.4, 4.0 Hz, 1 H) 7.71 (q, *J*=4.7 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H). Mass Spectrum: *m/z* (M + H)⁺ 349.2

Step 5. Preparation of 2-[4-(4-amino-5-cyano-2-methoxyphenoxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (6)

15 2-[4-(5-Cyano-2-methoxy-4-nitrophenoxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (5, 7.42 g, 19.38 mmol) was suspended in water (44.52 g) and methanol (5.35 g). To this was added sodium dithionite (11.91 g, 58.15 mmol) and the resulting reaction mixture was heated to 60°C. To the reaction mixture was added hydrochloric acid (46.98 g, 463.89 mmol), resulting in a solution, which was held at 60°C for 3 hours. The reaction 20 mixture was then allowed to cool to 20°C. Aqueous sodium hydroxide (15.51 g 182.2 mmol) was charged followed by 2-methyltetrahydrofuran (58.0 g). The reaction mixture was heated to 60°C, which upon settling gave two layers and the lower aqueous layer was discarded. The volume of the reaction mixture was reduced by vacuum distillation and methyl tert-butyl ether (18.54 g) was added to give a slurry which was cooled to 10°C and 25 then the solid was collected by filtration. The solid was washed with 2-methyltetrahydrofuran (5.8 g) and dried to give the title compound (5.4 g, 78% yield); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.62 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.20 (m, 2 H) 2.60 (d, *J*=4.7 Hz, 3 H) 2.65 (m, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.00 (tt, *J*=8.3, 4.0 Hz, 1 H) 5.66 (br. s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.65 (q, *J*=4.7 Hz, 1 H) 30 Mass Spectrum: *m/z* (M + H)⁺ 319.2.

23

Step 6. Preparation of 2-[4-(5-cyano-4-[(dimethylamino)methylene]amino)-2-methoxyphenoxy]piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (7)

2-[4-(4-Amino-5-cyano-2-methoxyphenoxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (6, 18.21g, 52.05mmoles) was suspended in 2-methyltetrahydrofuran (99.62g). To this was added acetic acid (162.79mg), and N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (DMF-DMA) (8.63g, 70.27mmoles) and the resulting reaction mixture was heated at 76°C for 16hours. Additional N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (639.41mg, 5.20mmoles) was added to the reaction mixture to ensure the reaction completed. The reaction mixture was cooled to 30°C during which time crystallisation occurred. The resulting solid was isolated by filtration, washed with 2-methyltetrahydrofuran (14.23g) and dried to afford the title compound (19.53g, 97% yield); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.65 (m, 2 H) 1.86 (m, 2 H) 2.24 (m, 2 H) 2.60 (d, *J*=4.7 Hz, 3 H) 2.66 (m, 2 H) 2.87 (s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.19 (tt, *J*=8.2, 3.8 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.67 (q, *J*=4.7 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H); Mass Spectrum: *m/z* (M + H)⁺ 374.2.

Biological Activity

The activity of Compound (I) was to assessed to test its ability to:

- a) inhibit the activation (phosphorylation) of EGFR, ErbB2 and ErbB3 in ligand-stimulated cells; and
- b) inhibit the basal and ligand-stimulated proliferation of MCF-7 cells.

(a) Compound (I) in Ligand Driven Assays

Methods:

KB cells and MCF-7 cells were obtained from the American Type Culture Collection (ATCC) and routinely cultured in RPMI 1640 (Phenol red free) + 10% Foetal Bovine Serum + 2mM L-Glutamine.

Treatment and Lysis of Cells:

KB cells were seeded at 5000cells/well and MCF-7 cells at 4000cells/well in 96 well plates in RPMI 1640 media containing 10% FBS. Cells were incubated for 72 hours before replacing the media with serum-free RPMI 1640 media for 24 hours. Cells were then treated with Compound (I) for 90 minutes at concentrations ranging from 0-10μM. Immediately before cell lysis, MCF-7 and KB cells were incubated for 5 minutes with ligand (heregulin ("HRG")) for the MCF-7 cells and epidermal growth factor ("EGF") for

the KB cells) at concentrations required to increase receptor phosphorylation to 90% of max (ED₉₀) to allow inter-assay comparison.

Measurement of p-EGFR, p-ErbB2 and p-ErbB3:

The p-EGFR status of KB cells was measured using the Human phospho-EGFR Duoset ELISA kit (R&D systems total EGFR #DYC1854, pEGFR #DYC1095). The p-ErbB2 and p-ErbB3 content of MCF-7 cells were measured using the Human phospho-ErbB2 Duoset ELISA kit (R&D systems, DYC1768) and Human phospho-ErbB3 Duoset ELISA kit (R&D systems, DYC1769) respectively. The kits measured whole cell tyrosine phosphorylation of EGFR, ErbB2 or ErbB3. Assays were performed according to the manufacturers instructions, with 50µl lysate added per well.

Results:

The results are summarised in Table 3

Table 3 Compound (I) activity against p-EGFR (in KB cells) and p-ErbB2 and p-ErbB3 (in MCF-7 cells)

Compound	p-EGFR Geo Mean IC ₅₀ (95% CIR*)	p-ErbB2 Geo Mean IC ₅₀ (95% CIR)	p-ErbB3 Geo Mean IC ₅₀ (95% CIR)
Compound (I)	0.004 (1.377)	0.003 (1.817)	0.004 (1.89)

* Confidence Interval Ratio

Table 3 shows that Compound (I) is a potent inhibitor of phospho-EGFR, phospho-ErbB2 and phospho-ErbB3 in these cells.

b) Compound (I) in basal or HRG-stimulated MCF-7 cell proliferation assay

Methods:

MCF-7 cells were routinely cultured in DMEM (Phenol red free) + 10% Foetal Bovine Serum + 2mM L-Glutamine.

Cells were seeded at 4000 cells per well in 96 well plates in DMEM media containing 1% charcoal/dextran-treated FBS and 2mM glutamine and allowed to settle for 4 hours prior to treatment with Compound (I) at concentrations ranging from 0-3µM and 0-10µg/ml respectively. Two hours following treatment, cells were incubated with 10ng/ml HRG, a concentration required to increase MCF-7 cell proliferation to 90% of

3d

max (ED₉₀). Basal wells were unstimulated with ligand. After incubation for 4 days, cell viability was assessed using a 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium (MTS) assay.

Prior to IC₅₀ determination of HRG-stimulated compound-treated cells, mean basal growth at 96 hours was subtracted from each of the readouts so that proliferation driven through HRG-signalling was assessed. Basal IC₅₀ values are expressed as GI₅₀ i.e. the day 0 plate cell number (baseline reading) was subtracted from the readout at 96 hours later.

Results:

The results are summarised in Tables 4 and 5.

Table 4 HRG-stimulated proliferation IC₅₀ value

Compound	Geo Mean IC ₅₀	95% CIR
Compound (I)	0.061µM	2.421

Table 5 Basal proliferation GI₅₀ values

Compound	Geo Mean GI ₅₀	95% CIR
Compound (I)	1.094µM	4.423

In the KB cells, stimulation with EGF, which specifically binds to EGFR, causes phosphorylation and therefore activation of this receptor. Similarly in the MCF-7 cells HRG, which binds specifically to ErbB3 causes it to form heterodimers with ErbB2 and both receptors become phosphorylated and activated. Tables 4 shows that Compound (I) is a potent inhibitor of HRG-stimulated MCF-7 proliferation. These effects on proliferation are believed to be due to the activities of these compounds on ErbB2/ErbB3 heterodimers, with Compound (I) being a much more potent inhibitor of this heterodimer.

The MCF-7 basal assays represent a situation where there no increased stimulation or activation of erbB2/erbB3 heterodimerisation. Table 5 shows that even in such conditions Compound (I) inhibits MCF-7.

Example 1**Preparation of Compound (I) Difumarate Form A: 2-[4-({4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide di-[(2E)-but-2-enedioate] Form A**

5 A solution of fumaric acid (2.7 g, 23.22mmol) in methanol (95 ml) was added to a mixture of 2-[4-({4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (Compound (I)) (5.62g at 89% w/w, 10.55 mmol) in isopropanol (100 ml) maintaining the temperature >65°C. The mixture was heated at reflux for one hour before clarification. The reaction mixture was cooled to 30°C
10 over 90 minutes and held for 30 minutes to establish crystallisation. The reaction was cooled to 0°C over 2 hours and held for 1 hour before isolation by filtration. The filter cake was washed twice with cold isopropanol (2 x 10 ml) and dried *in vacuo* at 50°C to give the title compound as a white solid (5.84 g, 78%); ¹H NMR Spectrum: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H),
15 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (broad q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

Example 2**Preparation of Compound (I) Difumarate Form A: 2-[4-({4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide di-[(2E)-but-2-enedioate] Form A**

20 A solution of fumaric acid (1.4 kg, 12.1mol) in methanol (26.6 kg) was added to a mixture of 2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (2.93 kg, 84.8% w/w, 5.24mol) in isopropanol (39 kg) maintaining the temperature >65°C. A line wash of methanol (3.6 kg) was charged. The mixture was heated at reflux for one hour before clarification, followed by a line wash of methanol (7 kg). The reaction mixture was distilled at atmospheric pressure to remove 47 kg of distillates. Isopropanol (15.8 kg) was added and the reaction mixture distilled to remove 15.6 kg of distillates. Crystallisation occurred during the distillation.
25 Isopropanol (21 kg) was added and the reaction cooled to 0°C over 8 hours and held for 1 hour before isolation by filtration. The filter cake was washed with cold 50:50 isopropanol:MeOH (4kg) followed by cold isopropanol (4kg) and dried *in vacuo* at 50°C to give the title compound as a white solid (3.64 kg, 98%); ¹H NMR Spectrum: (DMSO) 1.85

KO

(m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (broad q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

5 Example 3

Preparation of Compound (I) Difumarate Form A: 2-[4-({4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide di-[(2E)-but-2-enedioate] Form A

2-[4-({4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (Compound (I)) (60.19 g at 88% w/w, 111.8 mmol) was dissolved in ethyl acetate (1550 ml). The solution was clarified by filtration and the filter washed with ethyl acetate (53 ml). The solution was cooled to 40°C. A clarified solution of fumaric acid (26.60 g, 257.0mmol) in isopropanol (408 ml) was then added over 1 hour. The filter used to clarify the fumaric acid solution was then washed with isopropanol (37 ml). After holding for 1 hour at 40°C the reaction was cooled to 20°C over 1 hour. The reaction mixture was held for 13.5 hours before isolating the product by filtration. The filter cake was washed twice with ethyl acetate (82 ml) : isopropanol (24 ml) and then dried *in vacuo* at 40°C to give the title compound as a white solid (72.32 g, 90%); ¹H NMR Spectrum: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (broad q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

Example 4

Preparation of Compound (I) Difumarate Form A: 2-[4-({4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide di-[(2E)-but-2-enedioate] Form A

2-[4-({4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (Compound (I)) (2.75 g at assumed 100% w/w, 5.80 mmol) was dissolved in ethyl acetate (94 ml) and isopropanol (14 ml). The solution was distilled such that 25.2 ml of distillates were collected. The solution was cooled to 40°C. A clarified solution of fumaric acid (1.38 g, 11.90 mmol) in isopropanol (21 ml) was then added over 1 hour. Compound (I) difumarate Form A seed was added (3.7 mg,

5.3 μmol). The filter used to clarify the fumaric acid solution was then washed with isopropanol (2 ml). After holding for 1 hour at 40°C the reaction was cooled to 20°C over 2 hours. The reaction mixture was held for 15 hours before isolating the product by filtration. The filter cake was washed twice with ethyl acetate (4.3 ml): isopropanol (1.2 ml) and then dried *in vacuo* at 40°C to give the title compound as a white solid (72.32 g, 90%); ¹H NMR Spectrum: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (broad q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

Example 5

Preparation of Compound (I) Difumarate Form A: 2-[4-({4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide di-[(2E)-but-2-enedioate] Form A

2-[4-({4-[(3-Chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidin-1-yl]-N-methylacetamide (Compound (I)) (1g, 1.86mmoles) and fumaric acid (0.44g, 3.81mmoles) were suspended in water (4.4g) and heated to 85°C. The reaction mixture was cooled to 60°C at 1°C/minute and Compound (I) Form A seed was added when the temperature was 77°C. The resulting solid was isolated by filtration, washed twice with acetone (0.70g per wash) and dried in a vacuum oven at 40°C to afford the title compound (0.89g, 68% yield), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84 (m, 2 H) 2.08 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.63 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.86 (m, 2 H) 3.12 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.59 (tt, J=7.8, 3.7 Hz, 1 H) 6.62 (s, 4 H) 7.21 (s, 1 H) 7.27 (td, J=8.1, 1.3 Hz, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.86 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.63 (br. s., 1 H).

Compound (I) Difumarate Form A Properties

Compound (I) difumarate Form A is a free flowing powder. X-ray powder diffraction of Compound (I) difumarate (Figure 4) indicates that the material is crystalline. The most prominent peaks from the XRPD pattern of Form A are described hereinbefore and listed in Table 1. Differential Scanning Calorimetry shows a single melting endotherm with an onset at 210.4°C (Figure 5). No appreciable weight losses are observed by Thermogravimetric analysis (Figure 6). Dynamic Vapour Sorption demonstrates the compound to be non-hygroscopic absorbing <0.5% moisture up to 95% relative humidity with no evidence of hysteresis (Figure 7).

A1

Comparison of Aqueous solubility of Compound (I) and Compound (I) Difumarate Form A

The solubility (48 hours, 25°C) of Compound (I) in a range of aqueous buffers is detailed in Table 4. Compound (I) exhibits pH dependent solubility in aqueous buffers with high solubility at low pH (27.2mg/ml, pH 2.7) and low solubility at high pH (1µg/ml, pH 7.9). Significant increases in solubility of Compound (I) occur at pH 6 and below. Therefore, at low pH values the dissolution rate of Compound (I) would be anticipated to be fast whereas at pH above 6 dissolution rates would be anticipated to be slow.

The solubility (48 hours, 25°C) of Compound (I) in water is 1 µg/ml (pH 7.0). In comparison, the solubility of Compound (I) difumarate Form A in water (48 hours) is 22.5 mg/ml (pH 3.5). The intrinsic dissolution rates of Compound (I) difumarate Form A and Compound (I) was also been measured in a range of aqueous buffers. Compound (I) difumarate Form A has a significantly higher intrinsic dissolution rate in pH 6.5 phosphate buffer as shown in Table 6.

Table 6
Intrinsic Dissolution Rate of Compound (I) and Compound (I) difumarate Form A in aqueous buffers at 37°C

Compound	Intrinsic Dissolution Rate (mgmin ⁻¹ cm ⁻²) ¹	
	pH 6.5	SGF
Compound (I)	0.01	19.2
Compound (I) difumarate Form A	2.51	15.9

¹Measured using fibre-optic probe, λ =335nm, disc size 4mm, temp 37°C

SGF = Simulated Gastric Fluid

**Pharmacokinetic Studies in Dogs to Comparing Compound (I) and Compound (I)
Difumarate Form A**

Both compounds were dosed to dogs as direct compression tablets containing 100
5 mg Compound (I) free base, or the equivalent thereof for the tablets containing the di-
fumarate salt) with the following composition:

25%w/w Compound (I) (or equivalent thereof of the difumarate salt);
10%w/w microcrystalline cellulose (Avicel 102);
10 4%w/w croscarmellose sodium (AcDiSol);
1%w/w sodium lauryl sulfate;
Lactose to 99%w/w
Magnesium Stearate to 100%w/w.

15 Per tablet this equated to:
151mg Compound (I);
60.4mg Avicel;
24.16mg AcDiSol;
6.04mg sodium lauryl sulfate;
20 356.36mg Lactose; and
6.04mg Magnesium Stearate.

Total tablet weight was 604mg.

A2

The performance of the solid dosage forms was evaluated *in vitro* prior to the *in-vivo* dog study commencing. Dissolution of solid dosage forms in pH 4.5 media (closest to sink conditions), at 100mg (free base equivalents) Compound (I) loading, showed >90% release after 45minutes (Table 7) indicating the suitability of these dosage forms for use in the dog PK study.

Table 7 %Dissolution of Compound (I) and Compound (I) Difumarate Form A in pH 4.5 citrate buffer.

Compound	%Dissolution at 45minutes
Compound (I)	93.6
Compound (I) difumarate Form A	100.3

The performance of the tablet compositions administered orally to the dogs was compared to an intravenous injection of a 20mg dose of compound (I) comprising 4mg.mL⁻¹ dissolved and made up to volume with 25% w/v hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD) in water for injection pH adjusted to 4 using 1M HCl.

The results of the dog study are shown in Table 8.

Table 8 **Summary of Pharmacokinetic Parameters for Compound (I) and Compound (I) difumarate Form A administered orally and Compound (I) administered intravenously in Male Beagle Dogs (n=4, mean ± SE)**

Parameter	Study 0383KD - Compound (I) Formulation/Route (Dose)		
	IV (20mg)	Free form ¹ (100mg)	Difumarate Form A ¹ (equivalent to 100mg free form)
C _{max} (μmol/L)	9.0 ± 1.1	14.0 ± 1.7	32.6 ± 3.6
T _{max} (h)	0.2 ± 0.0	1.6 ± 0.8	1.1 ± 0.3
Half-life (h)	5.3 ± 0.2	8.2 ± 0.6	16.9 ± 4.0
AUC ₍₀₋₄₈₎ (μmol.h/L)	33.4 ± 7.7	103.9 ± 25.3	190.3 ± 46.9
Cl (ml/min/kg)	1.9 ± 0.5	-	-
Hbf (ml/min)	39	-	-
V _{ss} (L/kg)	0.6 ± 0.1	-	-
Bioavailability (0-48h) (%)	-	63.5 ± 7.0	112.5 ± 8.1

¹dosed as direct compressed tablet;
C_{max} = Peak plasma concentration
T_{max} = Time to maximum plasma concentration.
AUC = Area under curve
Cl = Clearance
Hbf = Hepatic blood flow
V_{ss}= Volume of distribution at steady state

Table 8 shows that bioavailability and peak plasma concentration (C_{max}) of Compound (I) difumarate Form A are significantly better than those obtained for Compound (I) (113 % compared to 64 % bioavailability) as determined in a paired t-test (n=4) at a 95 % confidence level.

X3

Examples 6 to 21 Crystalline Compound (I) Difumarate Forms B to Q**XRPD Analysis**

XRPD patterns were collected using a Bruker D-8 Discover diffractometer and Bruker's General Detector System (GADDS, v. 4.1.20). An incident microbeam of Cu K α radiation was produced using a fine-focus tube (40 kV, 40 mA), a Göbel mirror, and a 0.5 mm double-pinhole collimator. Prior to the analysis, a silicon standard (NIST SRM 640c) was analysed to verify the Si 111 peak position. The sample was packed between 3 μ m thick films to form a portable, disc-shaped specimen. The prepared specimen was loaded in a holder secured to a translation stage. A video camera and laser were used to position the area of interest to intersect the incident beam in transmission geometry. The incident beam was scanned and rastered to optimize orientation statistics. A beam-stop was used to minimize air scatter from the incident beam. Diffraction patterns were collected using a Hi-Star area detector located 15 cm from the sample and processed using GADDS. The intensity in the GADDS image of the diffraction pattern was integrated using a step size of 0.04° 2 θ . The integrated patterns display diffraction intensity as a function of 2 θ .

Variable temperature –XRPD

Variable-temperature XRPD patterns (VT-XRPD) were collected using a Shimadzu XRD-6000 X-ray powder diffractometer equipped with an Anton Paar HTK 1200 high-temperature stage. Prior to the analysis, a silicon standard (NIST SRM 640c) was analysed to verify the Si 111 peak position, and vanillin and sulfapyridine standards were analysed to verify the stage temperature. The sample was packed in a ceramic holder and analysed from 2.5 to 40° 2 θ at 3 °/minute (0.4 sec/0.02° step).

XRPD - microplate analysis

XRPD patterns were collected with a Bruker D-8 Discover diffractometer and Bruker's General Area Diffraction Detection System (GADDS, v. 4.1.20). An incident beam of Cu K α radiation was produced using a fine-focus tube (40 kV, 40 mA), a Göbel mirror, and a 0.5 mm double-pinhole collimator. The samples were positioned for analysis by securing the well plate to a translation stage and moving each sample to intersect the incident beam. The samples were analysed using a transmission geometry. The incident beam was scanned and rastered over the sample during the analysis to optimize orientation statistics. A beam-stop was used to minimize air scatter from the incident beam at low angles. Diffraction patterns were collected using a Hi-Star area detector located 15 cm from the sample and processed using GADDS. The intensity in the GADDS image of the

diffraction pattern was integrated using a step size of 0.04° 2θ. The integrated patterns display diffraction intensity as a function of 2θ. Prior to the analysis a silicon standard was analysed to verify the Si 111 peak position.

Example 6 Preparation of Compound (I) Difumarate Form B

A slurry was prepared by adding enough Compound (I) difumarate Form A to water so that excess solid was present. The mixture was then agitated in a sealed vial at 4°C for 7 days. Solids were isolated by vacuum filtration and analysed. The XRPD pattern for the resulting Form B is shown in Figure 8. The most prominent X-Ray Powder

Diffraction peaks for Form B are shown in Table 9:

Table 9

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
4.7	362	22.1	561
6.8	984	22.8	531
7.4	977	23.1	355
9.0	457	23.6	459
10.3	751	24.5	694
12.6	1446	24.7	870
13.3	473	25.2	388
13.6	375	25.5	530
14.0	656	25.9	497
14.3	414	26.2	2683
14.6	377	26.7	593
15.8	579	27.0	2034
16.8	963	27.4	697
17.3	454	27.6	788
17.6	352	27.8	374
17.9	338	28.3	419
19.0	519	28.6	792
20.1	672	28.7	721
20.3	1165	28.9	510
21.1	388	29.4	538
22.0	704	30.4	407

Form B is thought to be a hydrate, possibly a tetra or penta hydrate.

XX

Example 7 Preparation of Compound (I) Difumarate Form C

A slurry was prepared by adding enough Compound (I) difumarate Form A to
5 IPA/water (90/10 v/v), so that excess solid was present. The mixture was then agitated in a
sealed vial at 15 °C for 6 days. Solids were isolated by vacuum filtration and analysed.
The XRPD pattern for the resulting Form C is shown in Figure 9. The most prominent X-
Ray Powder Diffraction peaks for Form C are shown in Table 10:

Table 10

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
3.5	1014	19.5	3574
5.3	1016	19.7	1957
6.9	3144	20.2	1066
9.1	1820	20.6	2120
10.1	1648	21.0	2043
10.7	919	21.9	1661
11.1	917	22.6	1643
11.9	1221	22.9	2277
12.6	1733	23.3	1424
13.3	1185	24.1	6452
14.0	1316	24.5	1094
14.3	1081	25.1	1701
15.0	2958	25.6	1249
15.6	1009	26.7	917
16.0	1161	27.1	2265
17.3	886	27.8	884
17.6	897	28.0	874
18.1	941	28.6	826
18.3	871	29.5	2106
19.2	1791	33.2	912

Form C is believed to be a mixed hydrate/solvate form.

Example 8 Preparation of Compound (I) Difumarate Form D

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in acetonitrile/water 50/50 and an aliquot was added to a microplate well. The solvent was evaporated and 2-propanol/water (90/10, v/v) was added to the well. The plate was sonicated and then the solvent was evaporated under vacuum. The XRPD pattern for the resulting Form D is shown in Figure 10. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form D are shown in Table 11:

Table 11

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
3.3	14.1	17.1	19.1
5.1	39.1	19.0	21.4
6.9	35	20.2	47.6
8.8	14.9	21.6	39.2
10.2	10.5	24.2	85.2
12.0	13.6	25.8	61
14.0	18.9	26.7	39.6
15.0	22.5	28.1	30.3
16.2	26.3	29.8	28.1

Example 9 Preparation of Compound (I) Difumarate Form E

A solution of Compound (I) Difumarate was prepared in acetonitrile/water 50/50 (v/v) and an aliquot was added to a microplate well. The solvent was evaporated and tetrahydrofuran was added to the well. The plate was sonicated and then the solvent was evaporated under vacuum. The XRPD pattern for the resulting Form E is shown in Figure 11. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form E are shown in Table 12:

Table 12

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
5	1.12	20.5	61.5
6.7	13.3	22.9	31.4
8.7	26.7	23.8	39.8
10.4	13.3	25.2	26
14.2	28.7	26.1	57.5
17.0	26.4	27.3	23.2

45

Example 10 Preparation of Compound (I) Difumarate Form F

A saturated solution of Compound (I) difumarate was prepared in tetrahydrofuran at elevated temperature and filtered through a 0.2µm nylon filter into a pre-warmed vials while still warm. The vials were covered and allowed to cool slowly to room temperature. The presence or absence of solids was noted. If there were no solids present, or if the amount of solids was judged too small for XRPD analysis, the vial was placed in a refrigerator. Again, the presence or absence of solids was noted and if there were none, the vial was placed in a freezer. Solids that formed were isolated by filtration and allowed to dry prior to analysis. The XRPD pattern for the resulting Form F is shown in Figure 12. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form F are shown in Table 13.

Table 13

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
6.3	1491	20.1	1547
8.0	1591	21.5	1327
13.5	1764	22.8	2683
13.9	1759	23.9	1397
15.0	1349	24.8	1295
16.0	1301	26.2	1276
19.1	1743	27.4	970

Example 11 Preparation of Compound (I) Difumarate Form G

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in acetonitrile/water 50/50 and an aliquot was added to a microplate well. The solvent was evaporated and 2-propanol/water 90/10, was added to the well. The plate was sonicated and then the solvent was evaporated under vacuum. The XRPD pattern for the resulting Form G is shown in Figure 13. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form G are shown in Table 14.

Table 14

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
6.9	919	20.2	1461
8.7	446	21.6	925
10.1	259	23.2	848
12.0	488	24.1	2532
12.8	394	25.4	753
14.0	223	26.7	579
14.9	695	27.4	756
16.2	244	29.7	749
19.0	366		

Example 12 Preparation of Compound (I) Difumarate Form H

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in acetone/water (95/5, v/v), and sonicated between aliquot additions to assist in dissolution. Once the mixture reached complete dissolution, as judged by visual observation, the solution was filtered through a 0.2µm nylon filter. The filtered solution was allowed to evaporate under ambient conditions in an uncapped vial. The solids that formed were isolated and analysed. The XRPD pattern for the resulting Form H is shown in Figure 14. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form H are shown in Table 15:

Table 15

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
4.8	1837	16.9	1603
5.2	2010	23.3	1786
6.8	1639	25.2	2564
13.2	1563	25.4	2231
13.8	1603	26.1	1698
15.8	1625	27.6	1864
16.5	1658		

Example 13 Preparation of Compound (I) Difumarate Form I

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in methanol at ambient temperature. The solution was then filtered into toluene at ambient temperature. The resulting solid was isolated by filtration and dried prior to analysis. The XRPD pattern for the resulting Form I is shown in Figure 15. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form I are shown in Table 16:

46

Table 16

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
10.7	2170	17.4	1868
11.1	1793	21.7	1947
14.3	1728	22.1	2130
14.8	2080	24.8	1688
16.0	2165	26.8	1643

Example 14 Preparation of Compound (I) Difumarate Form J

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in methanol at ambient temperature. The solution was then filtered into an excess of heptane at ambient temperature. The resulting solid was isolated by filtration and dried prior to analysis. The XRPD pattern for the resulting Form J is shown in Figure 16. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form J are shown in Table 17:

Table 17

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
7.0	1804	19.1	2165
7.6	2353	20.1	2723
8.7	2306	21.6	3417
10.5	2129	22.5	2094
11.9	1719	23.8	3119
12.2	1802	24.4	2048
12.9	1696	25.4	2041
14.7	2171	27.3	1978
16.1	1728	29.5	1501
17.4	2079		

Example 15 Preparation of Compound (I) Difumarate Form K

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in acetonitrile/water (50/50 v/v) and an aliquot was added to a microplate well. The solvent was evaporated and fluorobenzene was added to the well. The plate was sonicated and then the solvent was evaporated under ambient conditions. The XRPD pattern for the resulting Form K is shown in Figure 17. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form K are shown in Table 18:

Table 18

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
10.5	32.3	23.0	76.3
11.8	109	23.9	101
12.3	96.7	24.6	198
13.0	49.4	25.5	133
14.2	11.8	27.4	191
16.1	41	29.4	140
20.4	137	31.8	39.3
21.4	128	33.9	50.6
21.8	112	34.8	69.6

Example 16 Preparation of Compound (I) Difumarate Form L

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in acetonitrile/water 50/50 (v/v) and an aliquot was added to a microplate well. The solvent was evaporated and 1,1,1,3,3,3 hexafluoro-2-propanol was added to the well. The plate was sonicated and then the solvent was evaporated under ambient conditions. The XRPD pattern for the resulting Form L is shown in Figure 18. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form L are shown in Table 19:

Table 19

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
7.1	13.7	22.9	55.4
9.7	10.1	23.5	21.8
11.1	17.9	26.0	34.7
14.7	17	26.9	30.4
18.2	20.4	27.7	24.1
18.7	15.7	28.9	42.7
19.6	14.8	29.5	19.8
21.2	25.8	33.7	11.4
21.8	21.1		

Example 17 Preparation of Compound (I) Difumarate Form M

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in acetonitrile/water (50/50 v/v) and an aliquot was added to a microplate well. The solvent was evaporated and 2-propanol/water (90/10 v/v), was added to the well. The plate was sonicated and then the solvent was evaporated under ambient conditions. The XRPD pattern for the resulting

Form M is shown in Figure 19. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form M are shown in Table 20:

Table 20

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
5.3	41.8	23.9	72.2
6.7	18.6	25.4	54.8
16.1	20	27.4	41.9
20.1	125	29.5	25.8
21.5	63.3	31.2	25.4

Example 18 Preparation of Compound (I) Difumarate Form N

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in acetonitrile/water (50/50 v/v) and an aliquot was added to a microplate well. The solvent was evaporated and acetone/water (60/40 v/v), was added to the well. The plate was sonicated and then the solvent was evaporated at 4°C. The XRPD pattern for the resulting Form N is shown in Figure 20. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form N are shown in Table21:

Table 21

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
5.3	59.2	13.9	28.2
6.9	36.2	23.5	51.1
9.2	23.2	25.6	80.3
10.5	8.5	26.4	60.5
12.2	9.01	27.8	62.3
13.3	25.1		

Example 19 Preparation of Compound (I) Difumarate Form O

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in acetonitrile/water (50/50 v/v) and an aliquot was added to a microplate well. The solvent was evaporated and ethanol/water (30/70 v/v), was added to the well. The plate was sonicated and then the solvent was evaporated at 4°C. The XRPD pattern for the resulting Form O is shown in Figure 21. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form O are shown in Table 22:

Table 22

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
6.9	28.5	24.0	223
8.7	21.7	25.5	59.1
11.9	27.6	26.4	56.2
14.9	36.8	27.4	63.7
20.2	87.4	29.5	58.4
21.8	70.6		

Example 20 Preparation of Compound (I) Difumarate Form P

A solution of Compound (I) difumarate was prepared in acetonitrile/water (50/50 v/v) and an aliquot was added to a microplate well. The solvent was evaporated and 2-propanol/water (90/10 v/v) was added to the well. The plate was sonicated and then the solvent was evaporated at 4°C. The XRPD pattern for the resulting Form P is shown in Figure 22. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form P are shown in Table 23:

Table 23

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
5.3	9.97	26.5	23.2
7.2	9.97	27.2	27.9
14.8	15.8	27.9	20.3
24.1	30.6	29.5	23.2
25.6	29.3		

Example 21 Preparation of Compound (I) Difumarate Form Q

Form Q was observed when Form B was heated to 150 °C during variable temperature XRPD analysis. The XRPD pattern for Form Q is shown in Figure 23. The most prominent X-Ray Powder Diffraction peaks for Form Q are shown in Table 24:

48

Table 24

Angle 2-Theta °	Intensity Count	Angle 2-Theta °	Intensity Count
8.0	92	24.9	290
12.5	210	25.9	358
17.8	130	26.3	280
18.9	212	27.6	110
20.9	318	35.4	552
22.7	316	38.1	244
23.9	272		

Example 22 Tablet formulation of Compound (I) Difumarate

5 The powdered ingredients shown below were charged to a mixer and mixed to produce a uniform distribution of Compound (I) difumarate. A binder solution was prepared and added to the powders with further mixing until a suitable wet mass formed. The wet mass was passed through a screen and the resultant granules dried to an appropriate moisture content (for example less than 2% by weight). The dried granules were passed through an appropriately sized screen and blended with magnesium stearate

10 before compressing into tablet cores using conventional tableting equipment. The compressed cores were then coated with an aqueous suspension of film coating components using a conventional perforated drum coater.

Film-coated tablets containing Compound **(I)** Difumarate Form A equivalent to 2.5, 10, 40 and 100 mg of compound **(I)** prepared as described above are illustrated in Table 25.

Table 25

Tablet strength ¹	2.5 mg	10 mg	40 mg	100mg
Ingredient	g/batch	g/batch	g/batch	g/batch
Tablet core				
Compound (I) Difumarate Form A ²	37.25	149.0	448.1	448.1
Lactose (450 mesh)	782.75	671.0	371.9	371.9
Microcrystalline cellulose (PH101)	100.0	100.0	100.0	100.0
Crospovidone	50.0	50.0	50.0	50.0
Polyvidone	20.0	20.0	20.0	20.0
Magnesium stearate	10.0	10.0	10.0	10.0
Core tablet weight	100 mg	100 mg	133 mg	333 mg
Tablet coating				
Opadry White (03B28460)	23.0	23.0	23.3	23.0
Hypromellose ³	15.0	15.0	15.0	15.0
Titanium dioxide ³	5.0	5.0	5.3	5.0
Macrogol 300 ³	3.0	3.0	3.0	3.0
Purified water ⁴	177.0	177.0	176.7	177.0
Nominal coated tablet weight	102.1 mg	102.1 mg	136.1 mg	140.6 mg

5

1. Tablet strengths refer to the equivalent amount of Compound **(I)** free base present in the tablet.

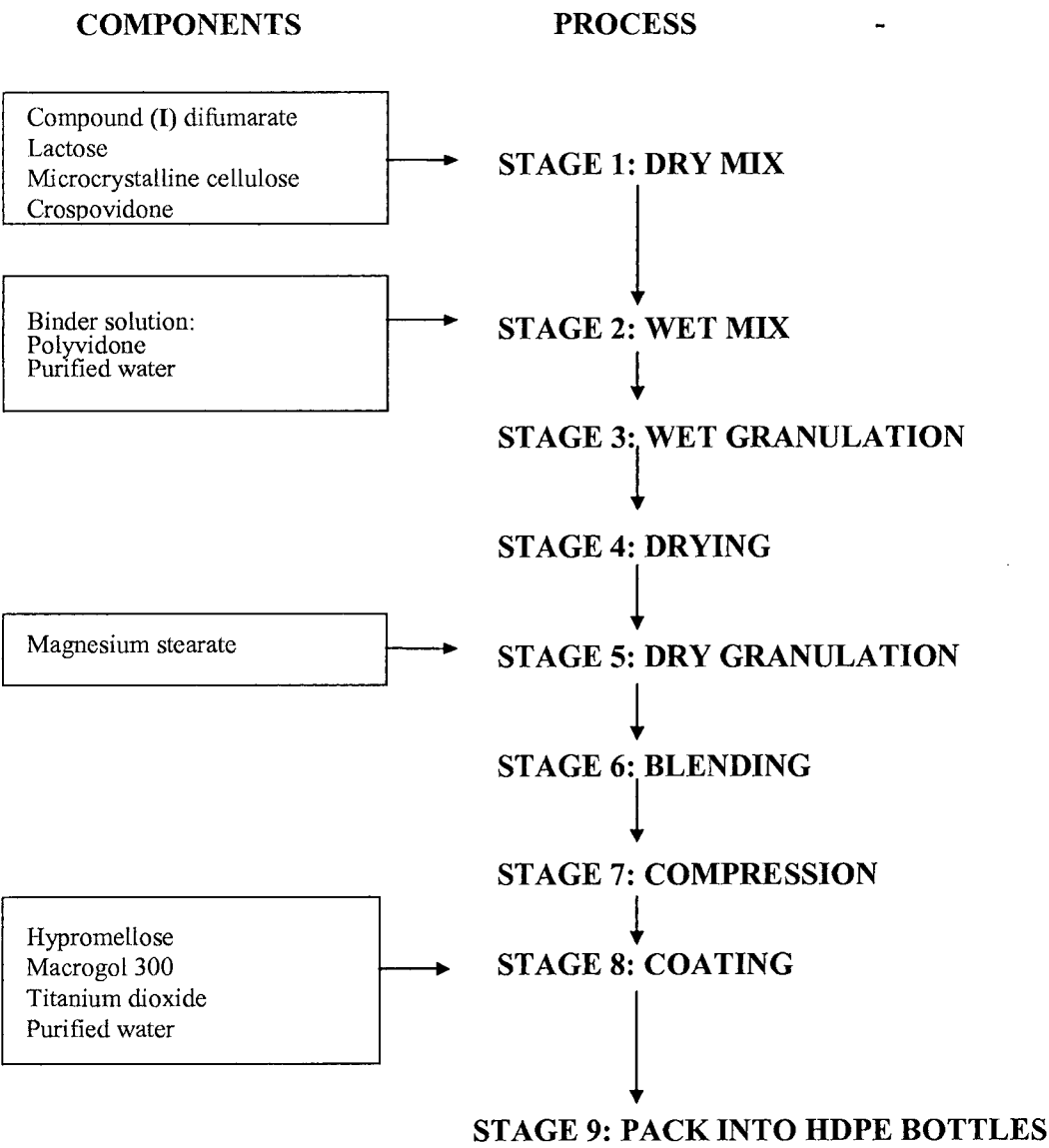
2. The Compound **(I)** difumarate was micronised prior to formulation to give an average particle size of less than about 5µm.

10 3. The hypromellose, macrogol 300 and titanium dioxide are included as Opadry White (03B28460), supplied by Colorcon.

4. Purified water is used as the solvent/carrier fluid during film-coating and is removed during the coating process.

AA

A suitable manufacturing process is outlined below:



Claims

1. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate.
5
2. Crystalline 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate.
3. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A.
10
4. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 26.4°.
15
5. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 26.4°, 14.9° or 7.1°.
20
6. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with at least one specific peak at about 2-theta = 26.4°, 24.0°, 14.9°, 12.4° or 7.1°.
25
7. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 26.4°, 14.9° and 7.1°.
30
8. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A, wherein said

50

Form A has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 26.4°, 24.0°, 14.9°, 12.4° and 7.1°.

9. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at about 2-theta = 26.4°, 24.0°, 23.0°, 21.2°, 17.3°, 15.4°, 14.9°, 13.0°, 12.4° and 7.1°.

10. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate Form A, wherein said Form A has an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure 4.

11. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate Form A, wherein said Form A has melting point of about 210°C.

12. A process for the preparation of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate Form A comprising:

20 (i) reacting 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline with a sufficient quantity of fumaric acid to form the difumarate salt;

(ii) crystallising the 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate; and

25 (iii) isolating the 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate Form A.

13. The process according to claim 12 wherein Step (i) of the process is carried out is carried out in a mixture of solvents comprising methanol and isopropanol.

30

14. The process according to claim 13 wherein the volume ratio of isopropanol to methanol is about 3.4:1 to about 1.0:1.

15. The process according to claim 12 wherein Step (i) of the process is carried out is carried out in a mixture of solvents comprising ethyl acetate and isopropanol.

16. The process according to claim 15 wherein the volume ratio of ethyl acetate to
5 isopropanol is from about 5.1:1 to about 1.9:1.

17. The process according to claim 12 wherein Step (i) of the process is carried out is carried out in water.

10 18. The process according to any one of claims 12 to 17 wherein the 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline is reacted with at least 2 molar equivalents of fumaric acid.

19. A process for the preparation of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A comprising:
15

(i) reacting a solution or suspension of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline in ethyl acetate with at least a 1.725 molar equivalents fumaric acid in isopropanol,

wherein the volume ratio of ethyl acetate to isopropanol is suitably from about 5:1 to
20 1:1, for example about 5.1:1 to 1.9:1 and wherein the reaction is carried out at a temperature of about 20 to about 73°C;

(ii) cooling the reaction mixture from Step (i) to about 20°C and holding the mixture at this temperature to effect crystallisation of the 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A; and

25 (iii) isolating the 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A.

20. A process according to claim 19 wherein the 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline is reacted
30 with at least 2 molar equivalents of fumaric acid.

51

21. A process for the preparation of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate Form A comprising the steps:

- (i) reacting a solution or suspension of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-
5 {{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline in water with at least a 2 molar equivalents of fumaric acid, wherein the reaction is carried out at about 85°C;
- (ii) cooling the reaction mixture from step (i) to about 60°C; and
- (iii) isolating the 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate Form A.

10

22. The process according to claim 21 wherein in step (ii) the reaction mixture is cooled at a rate of about 1°C per minute.

23. A pharmaceutical composition which comprises 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-
15 7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate according to any one of claims 1 to 11, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

24. A pharmaceutical composition which is a tablet comprising:
20 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl}oxy}quinazoline difumarate according to any one of claims 1 to 11;

- lactose;
- microcrystalline cellulose;
- 25 crospovidone;
- polyvidone; and
- magnesium stearate;

and wherein the tablet is optionally coated with a coating, which coating optionally contains one or more colorants and/or light protective agents.

30

25. A pharmaceutical composition according to any one of claims 23 to 24, wherein the 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl

]oxy}quinazoline difumarate is 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate Form A.

26. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate according to any one of claims 1 to 11, for use as a medicament.

27. The use of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate according to any one of claims 1 to 11 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a cancer.

28. 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate according to any one of claims 1 to 11 for use in the treatment of a cancer.

15

29. A method for treating a cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{{1-(N-methylcarbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline difumarate according to any one of claims 1 to 11.

20

30. The method according to claim 29 when the cancer is selected from breast, gastric, colorectal, head and neck, ovarian and lung cancer.

25

31. The method according to claim 29 when the cancer is breast cancer.

32. The method according to claim 29 when the cancer is gastric cancer.

30

52

Powder x-ray diffraction pattern for Compound (I) free form

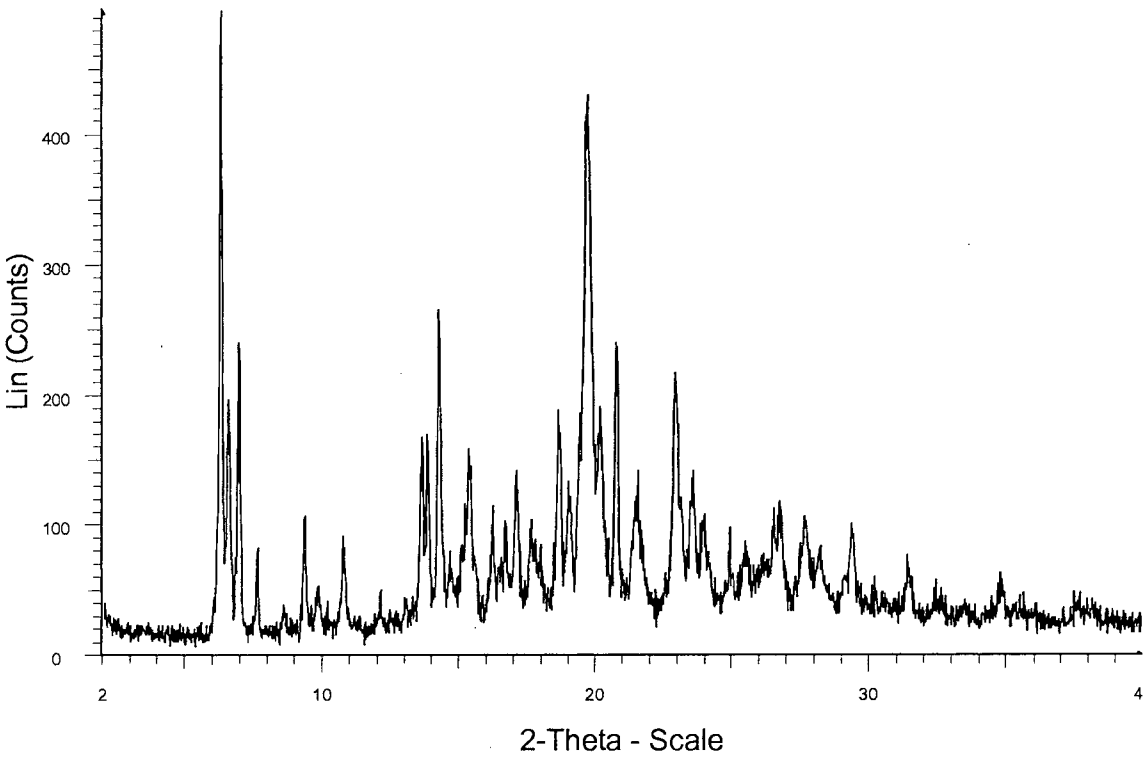
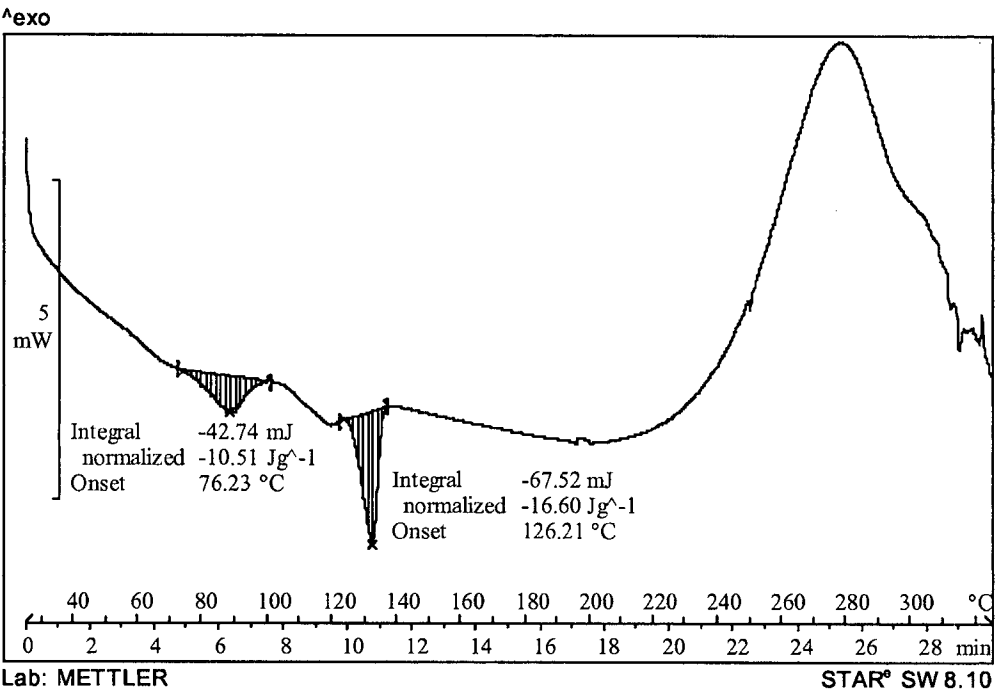


Figure 1

Differential scanning calorimetry and thermogravimetric analysis of Compound (I) free form



5

Figure 2A

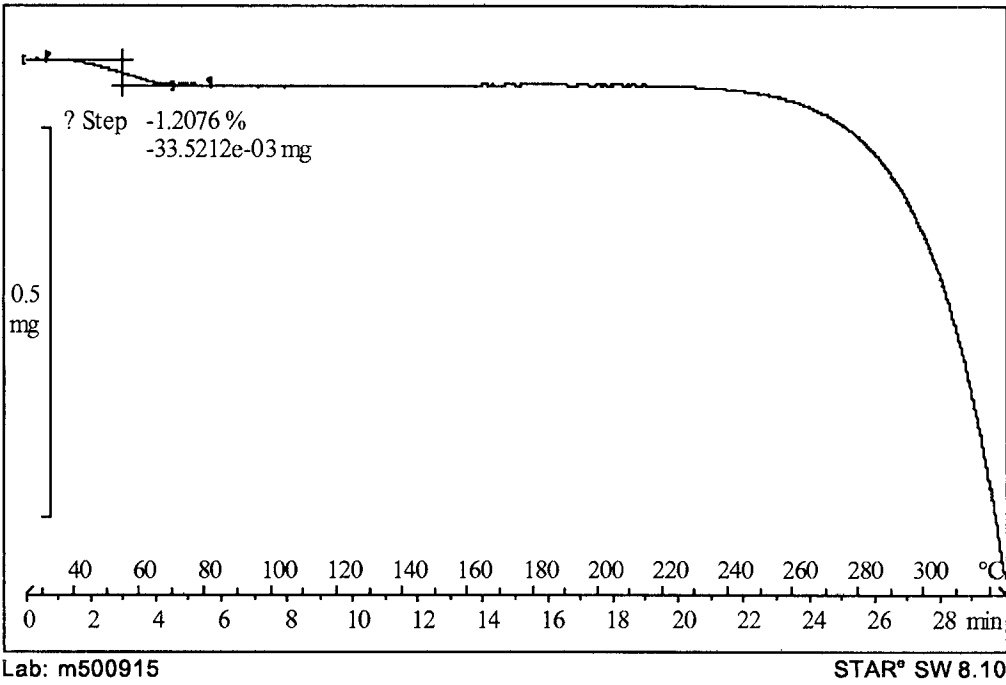


Figure 2B

53

Dynamic vapour sorption isotherm for Compound (I) free form

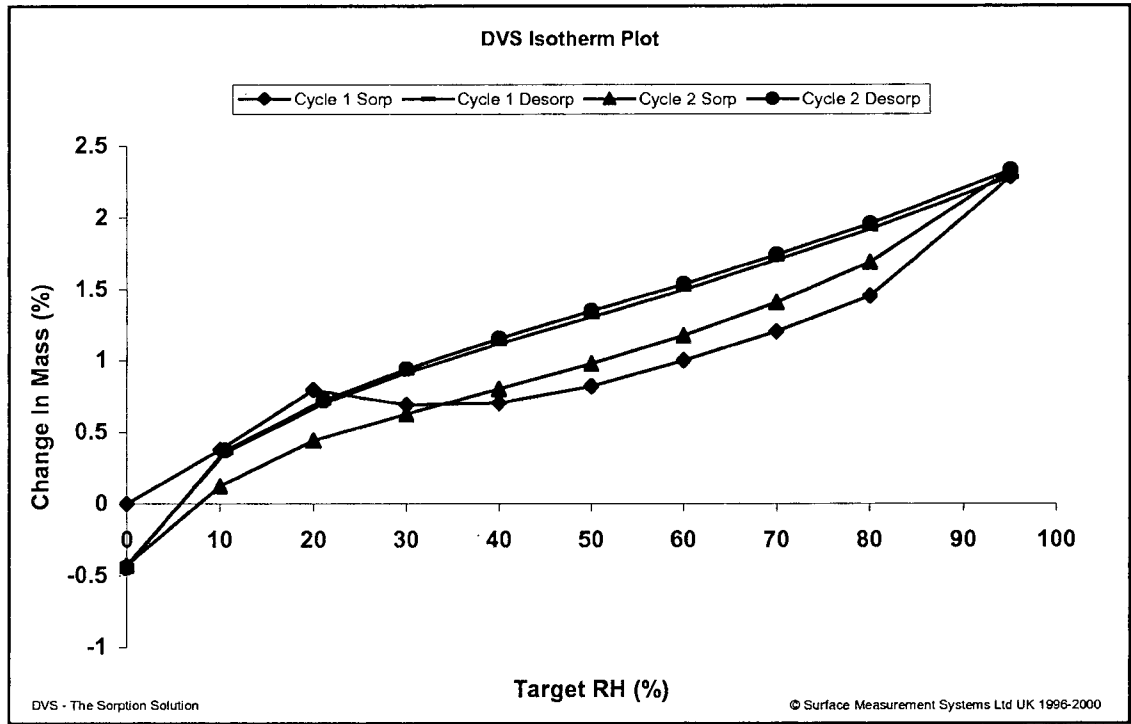
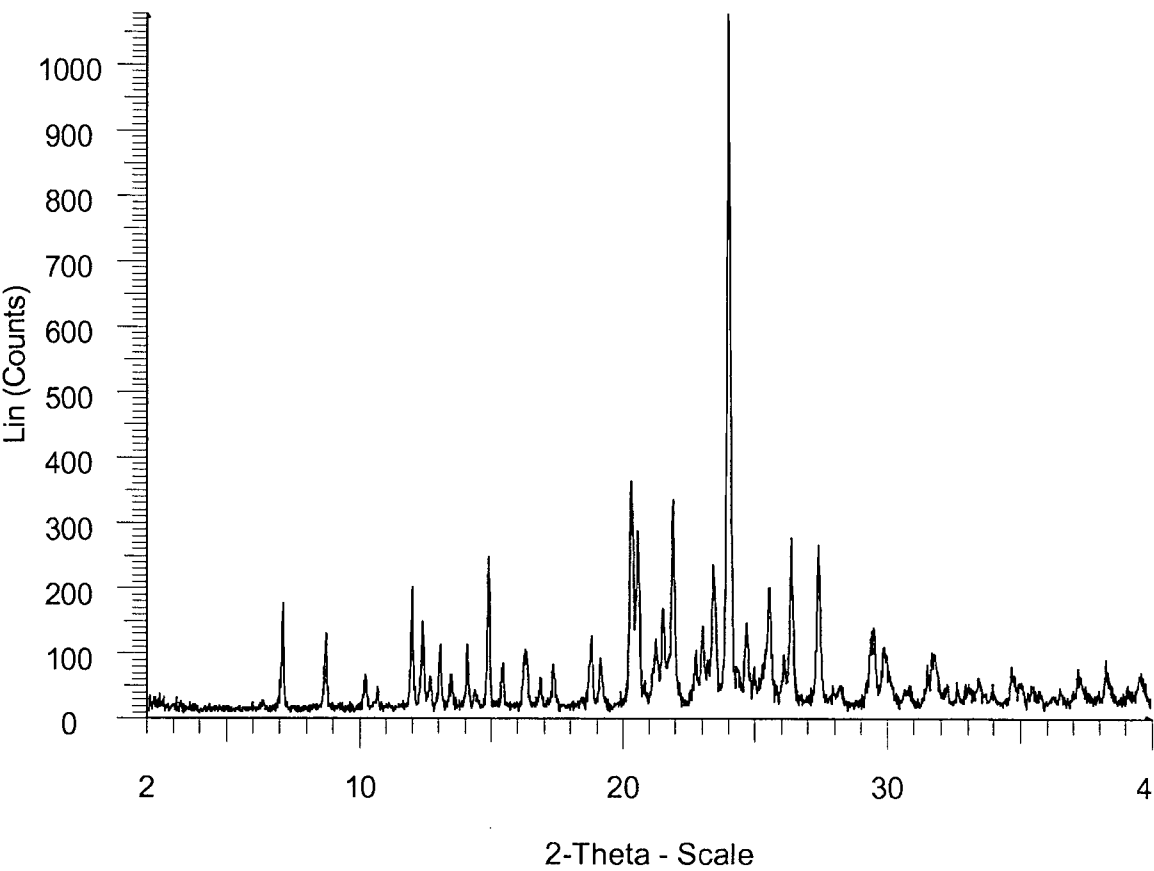


Figure 3

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form A



5

Figure 4

5A

Differential scanning calorimetry of Compound (I) difumarate Form A

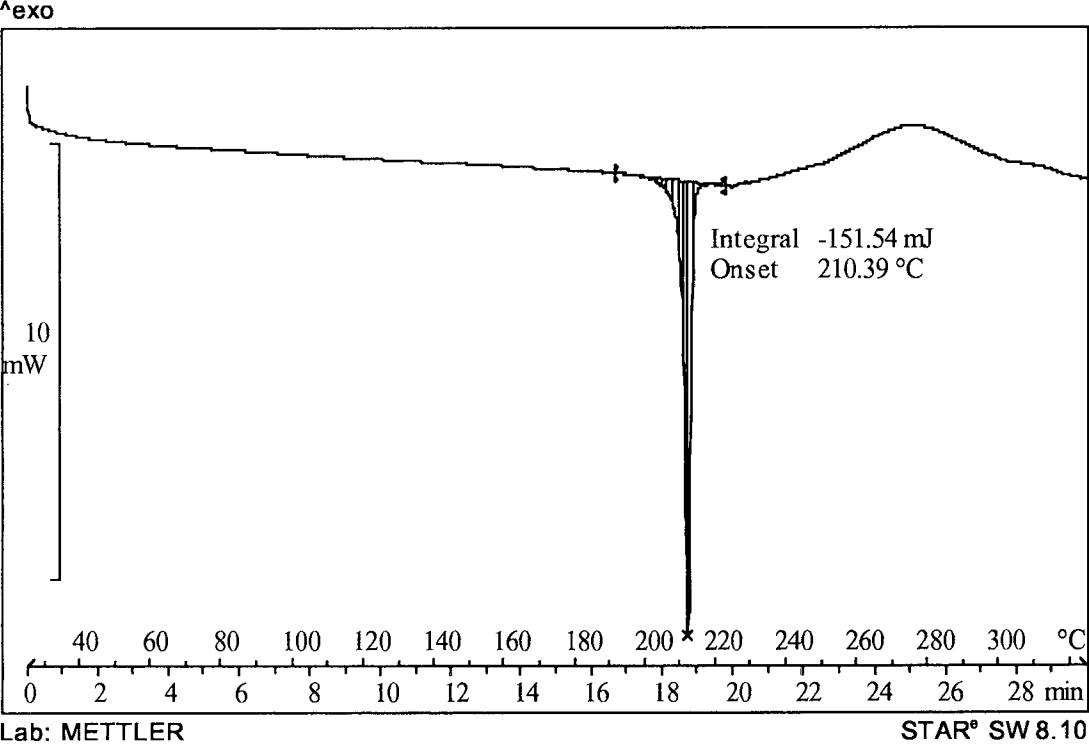


Figure 5

Thermogravimetric analysis of Compound (I) difumarate Form A

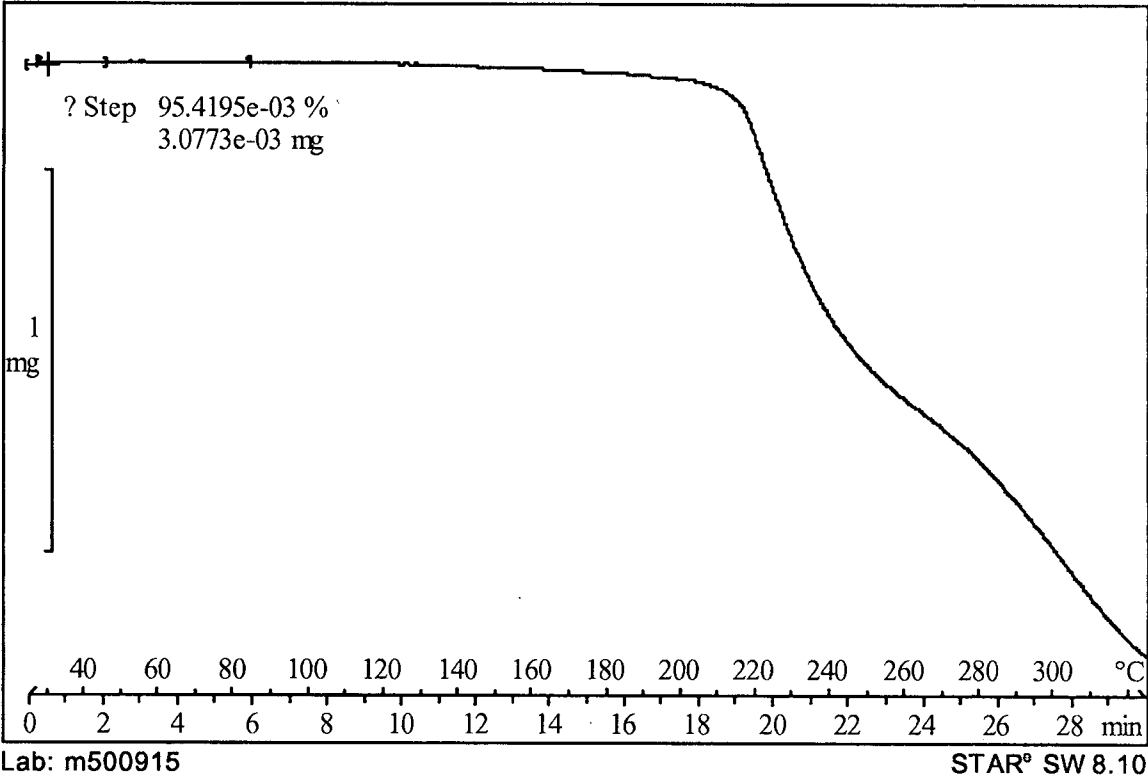


Figure 6

55

Dynamic vapour sorption isotherm of Compound (I) difumarate Form A

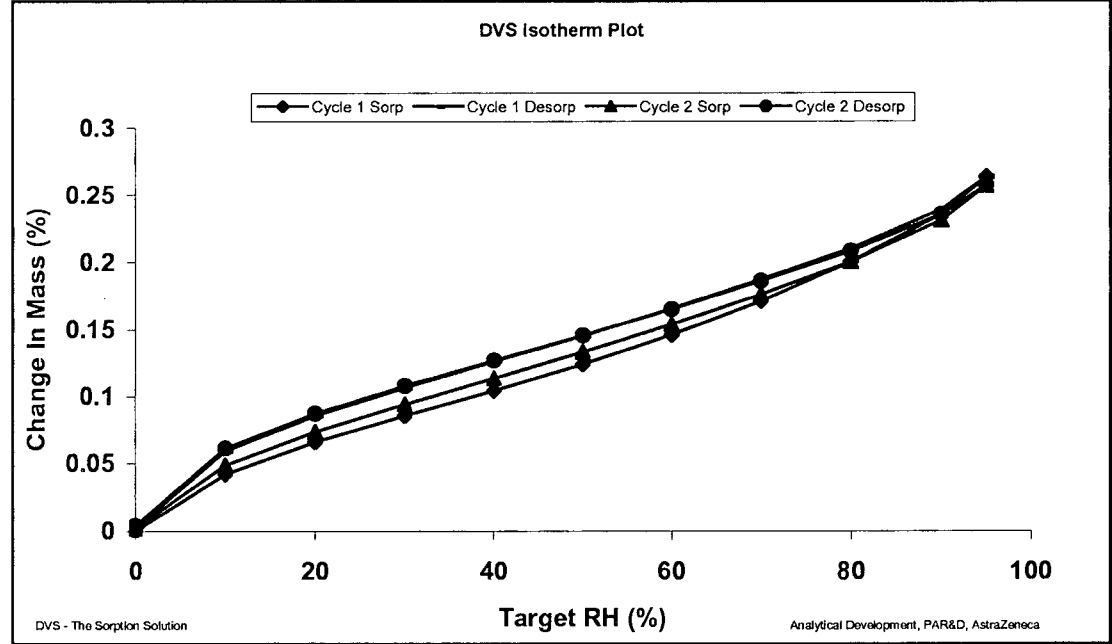


Figure 7

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form B

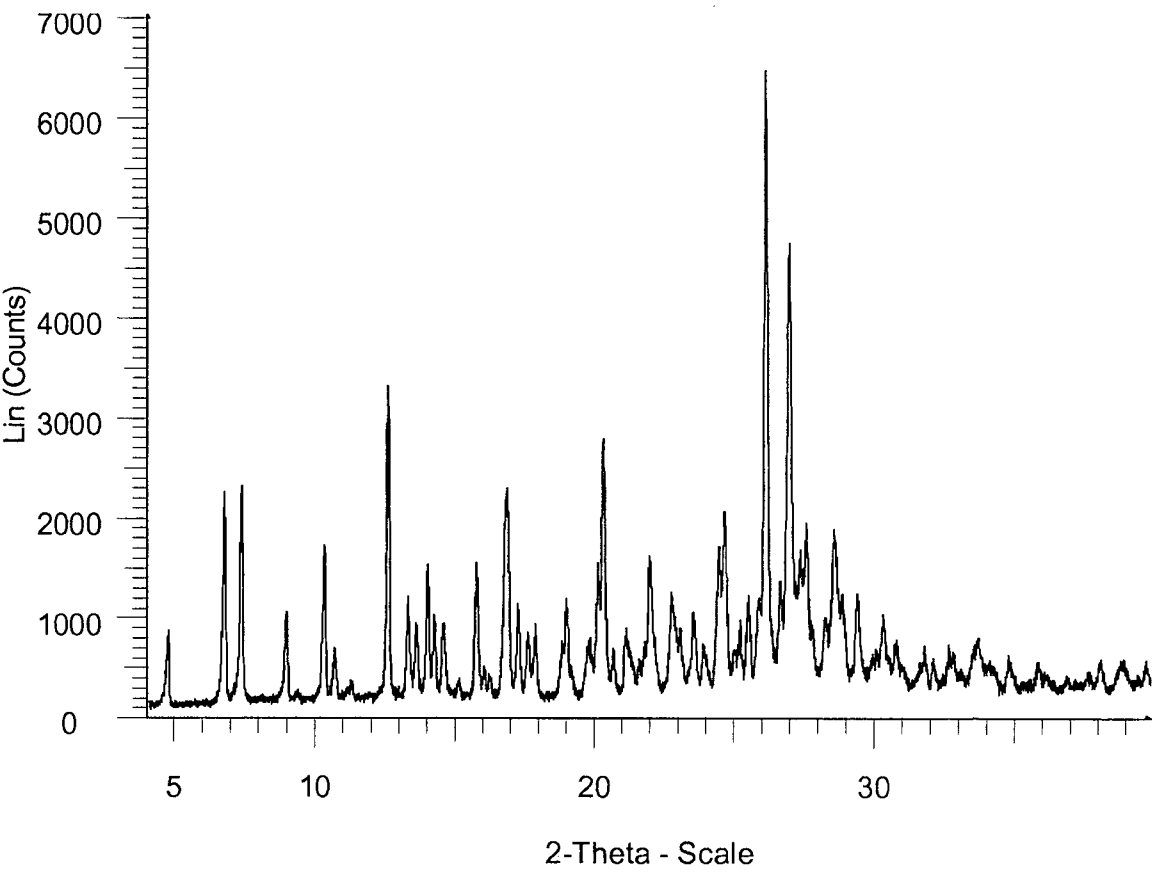
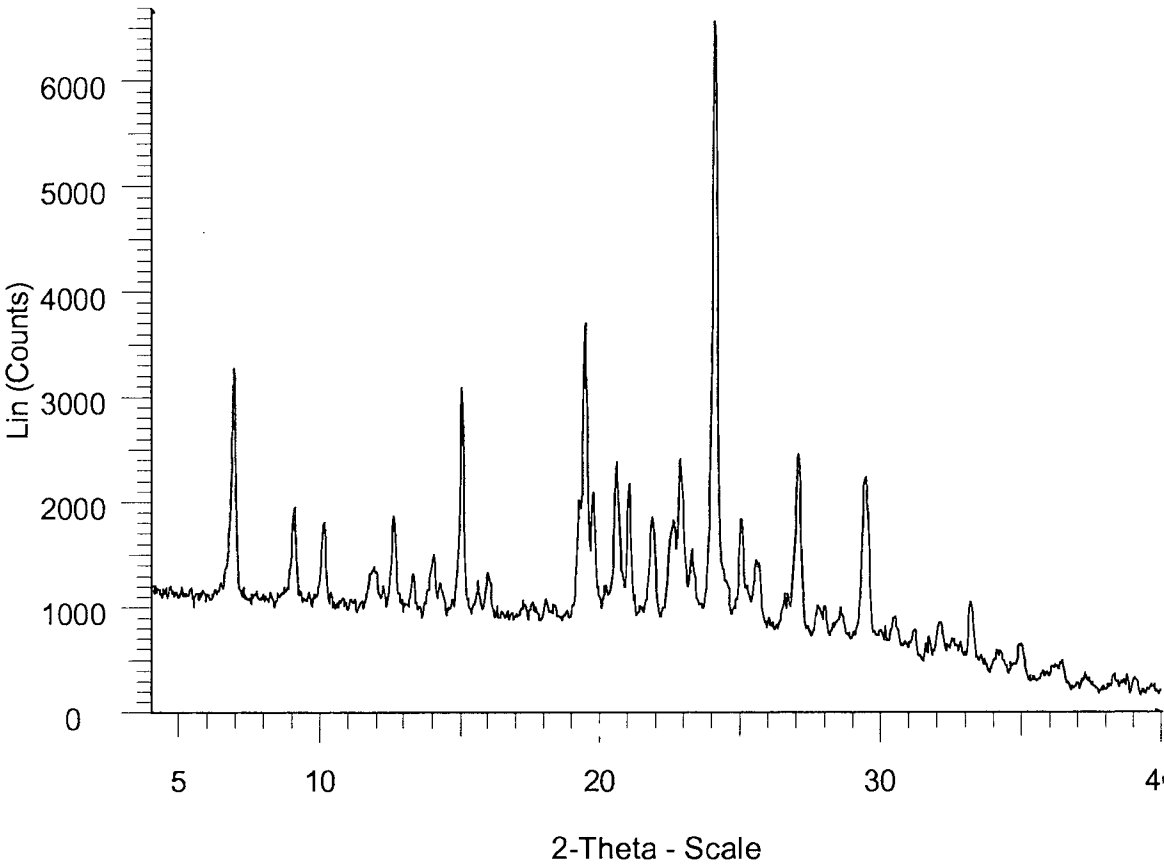


Figure 8

56

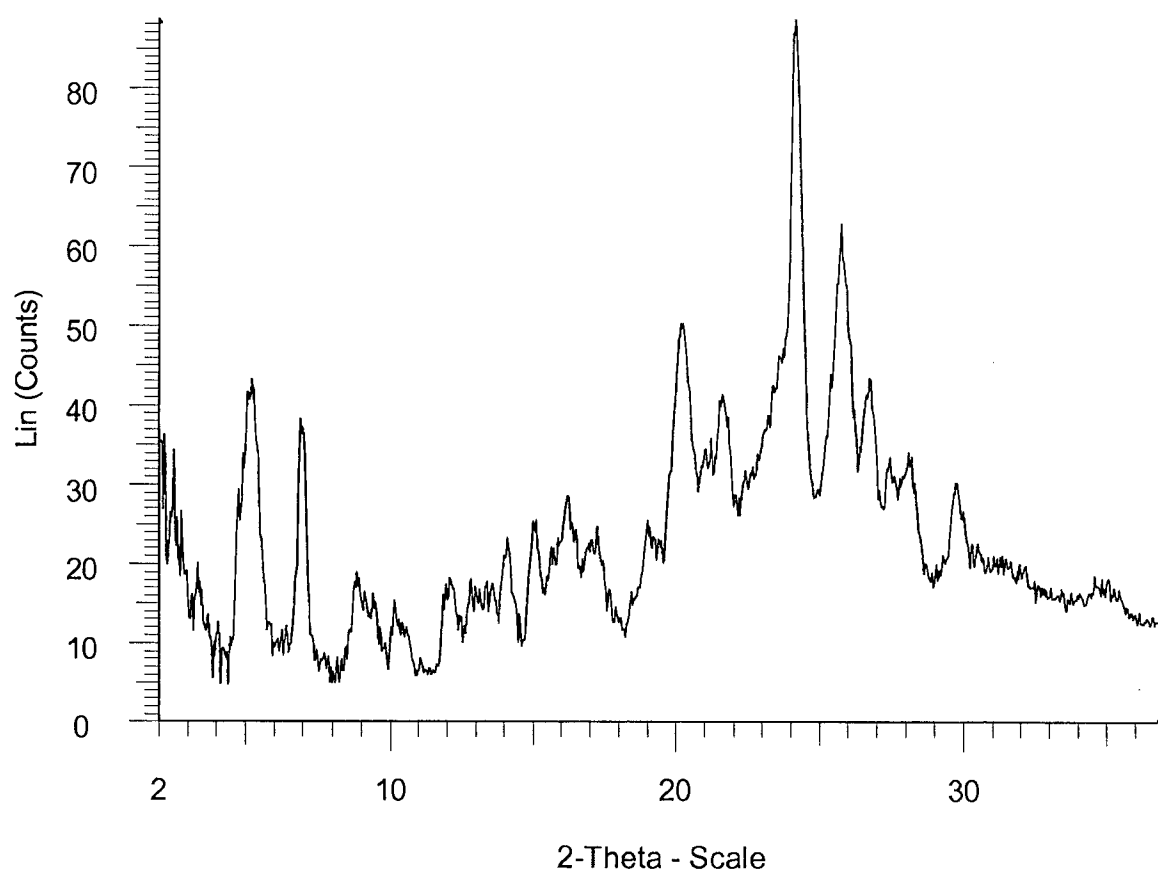
Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form C



5

Figure 9

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form D



5

Figure 10

57

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form E

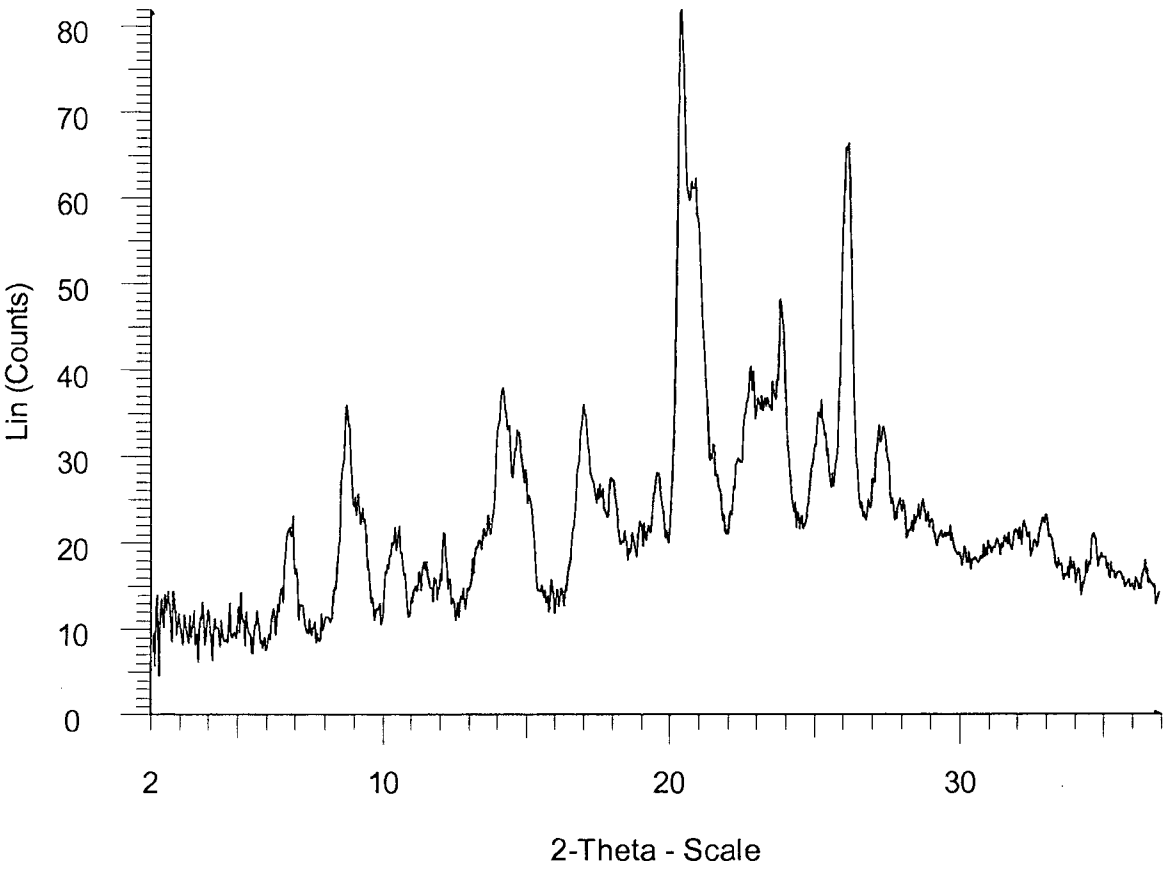
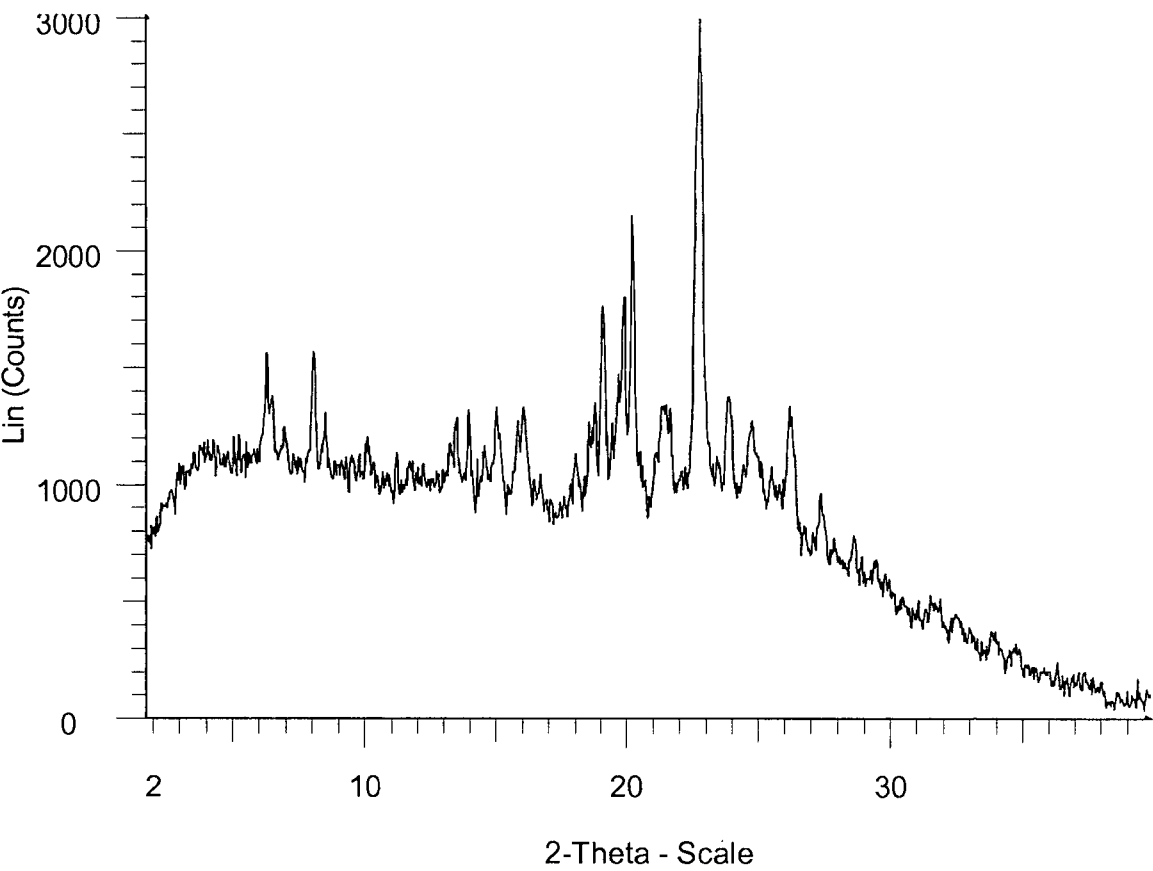


Figure 11

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form F



5

Figure 12

58

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form G

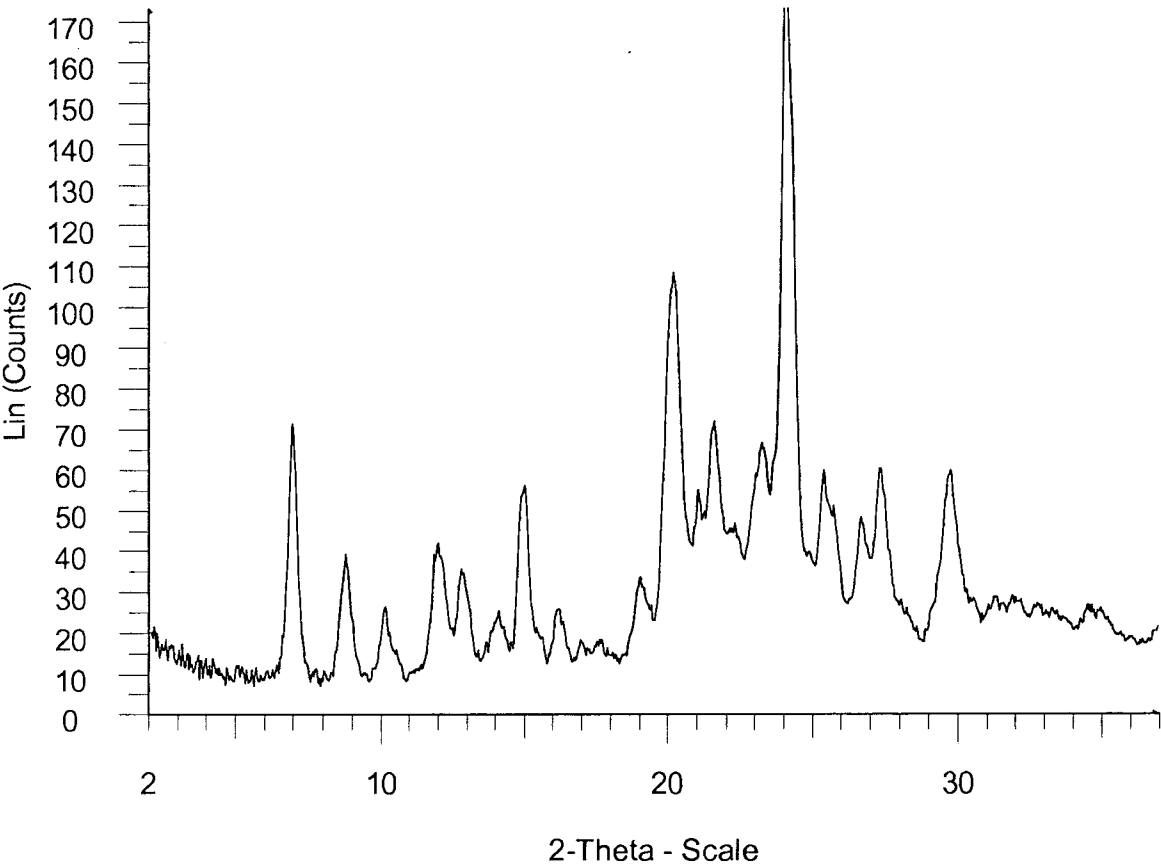
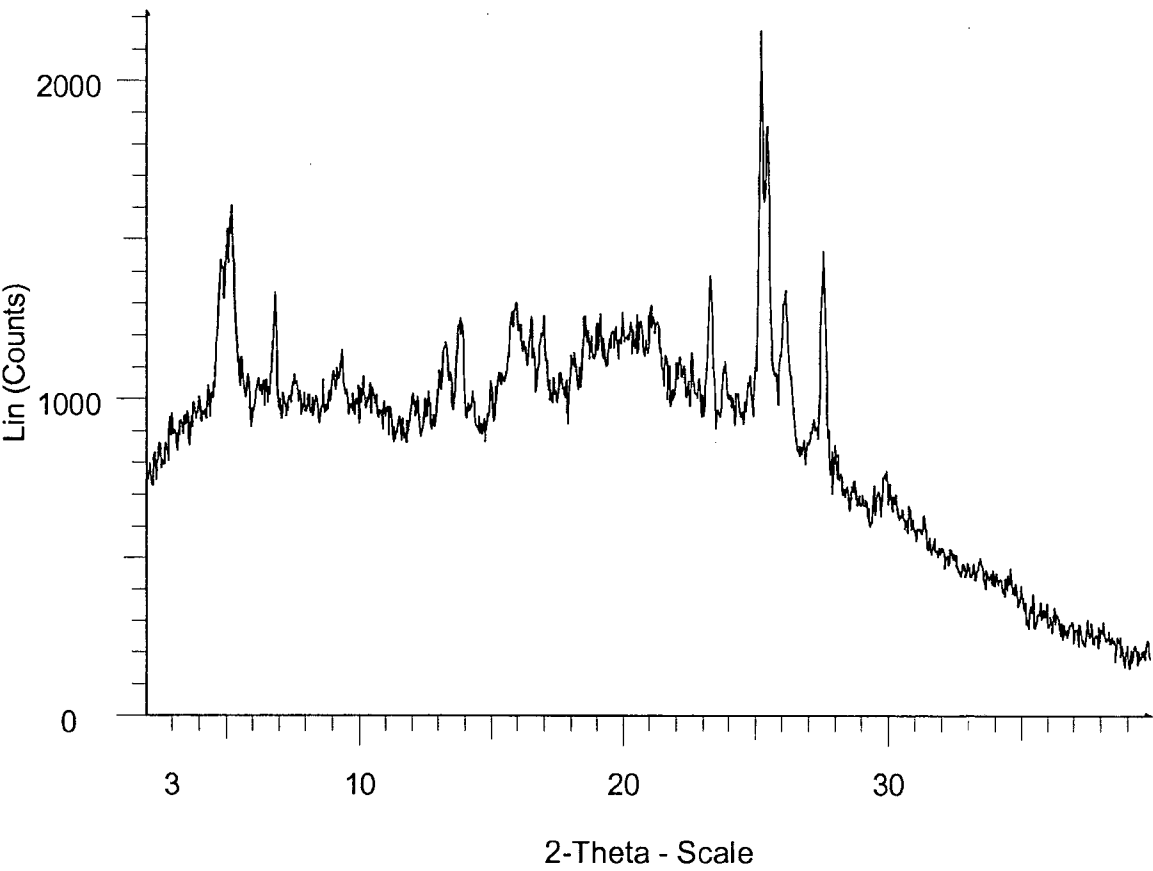


Figure 13

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form H



5

Figure 14

59

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form I

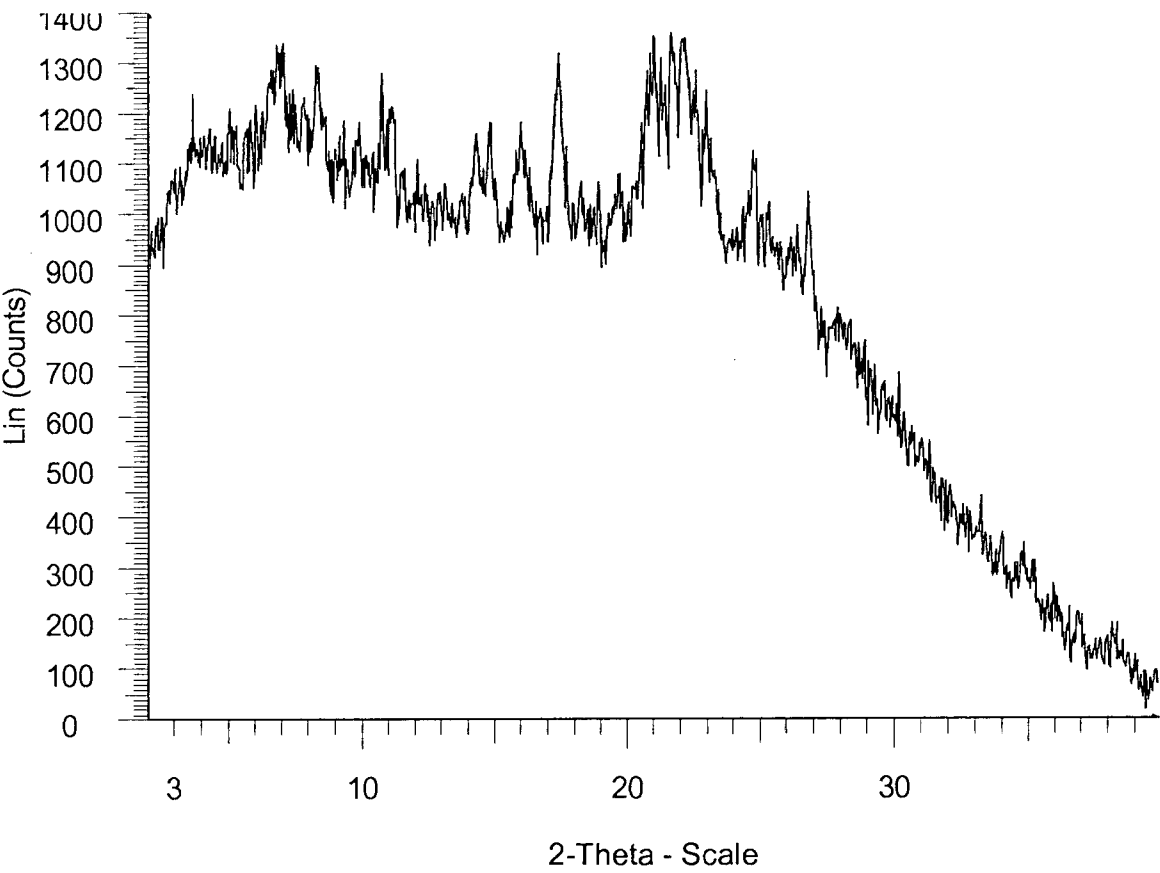


Figure 15

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form J

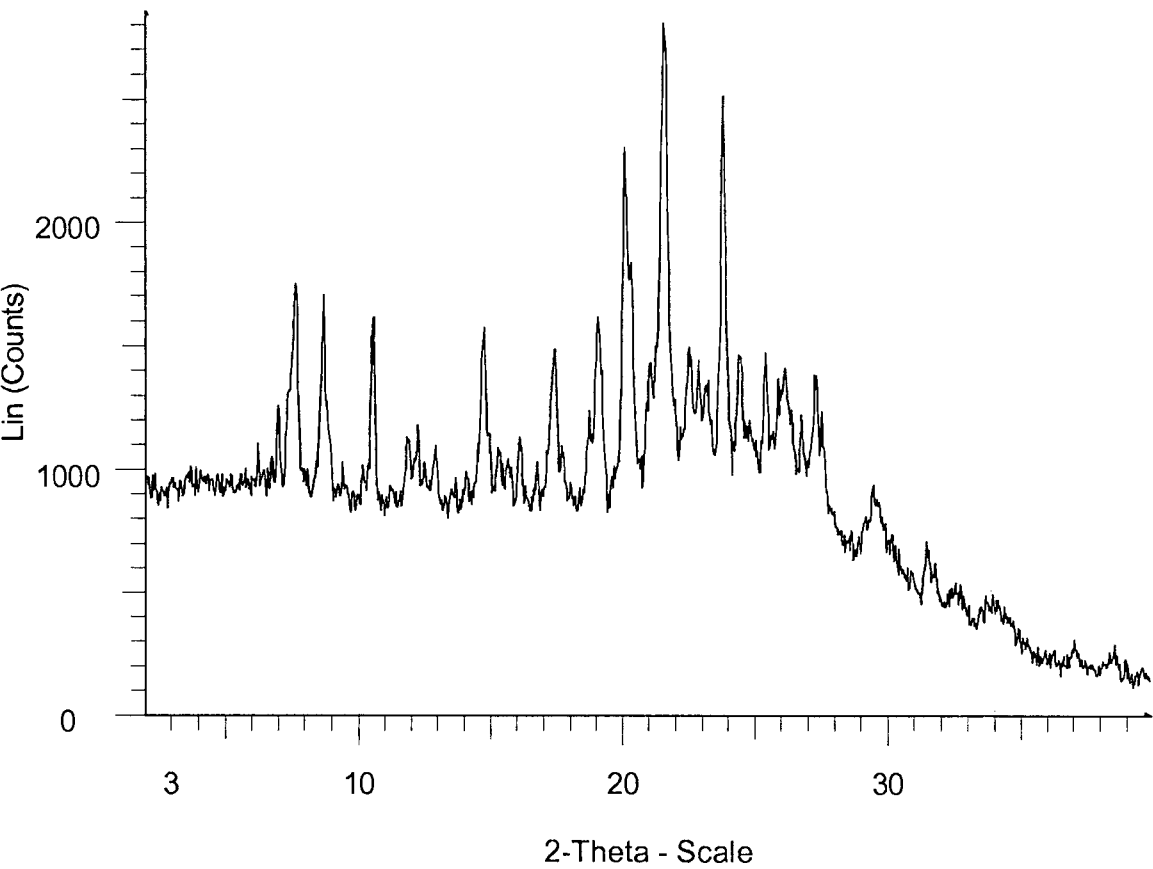


Figure 16

60

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form K

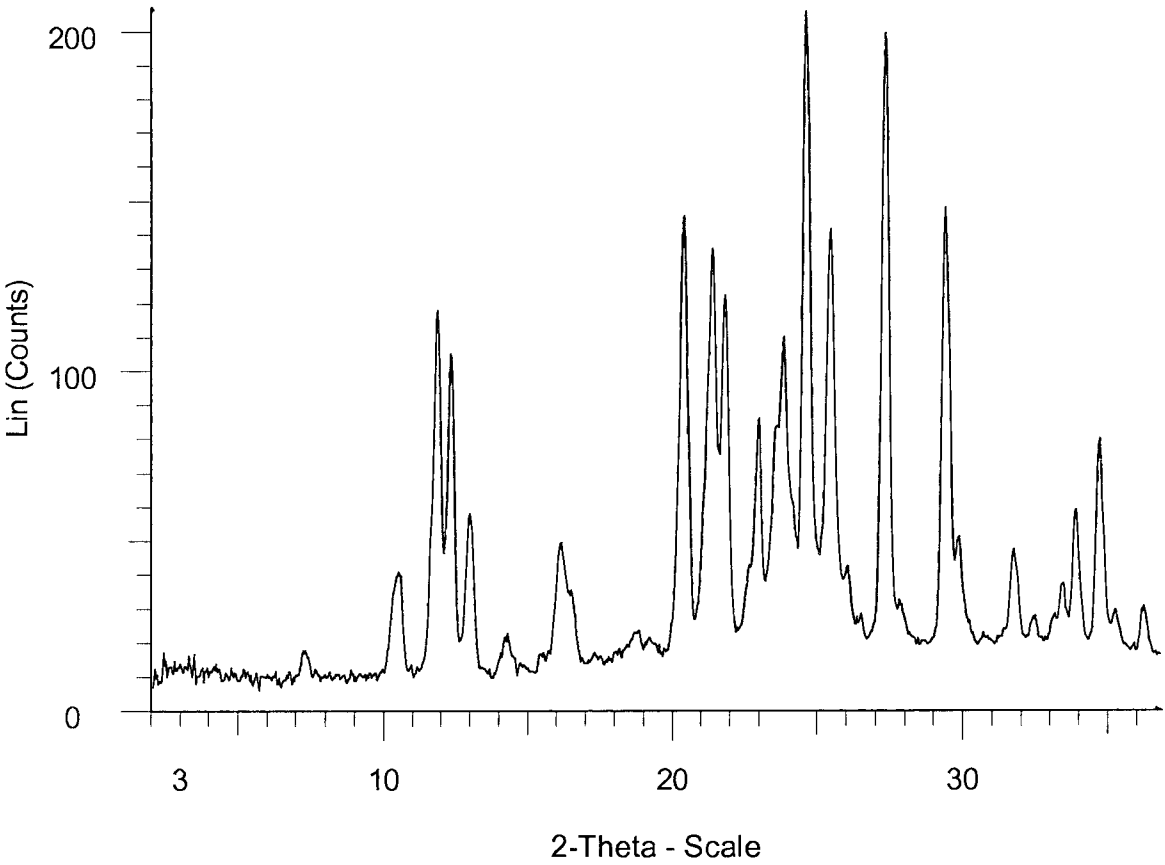


Figure 17

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form L

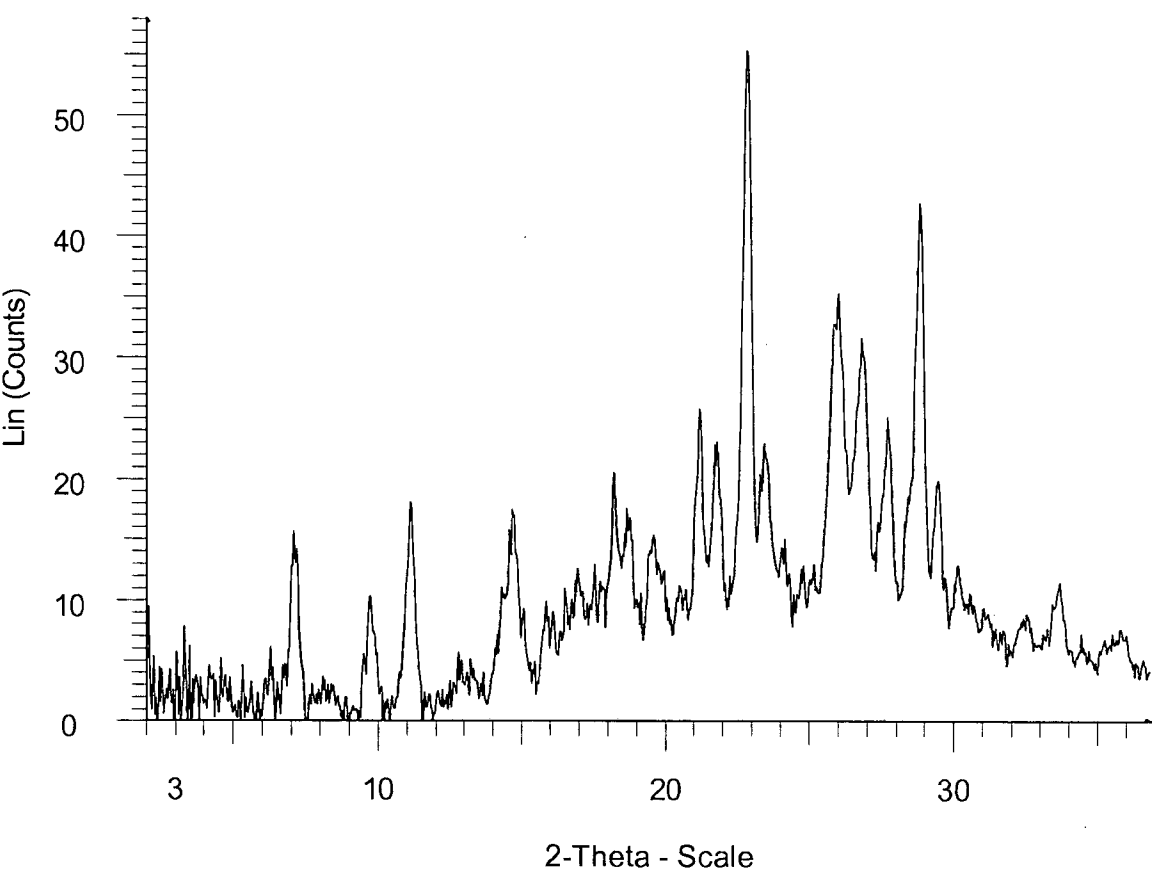
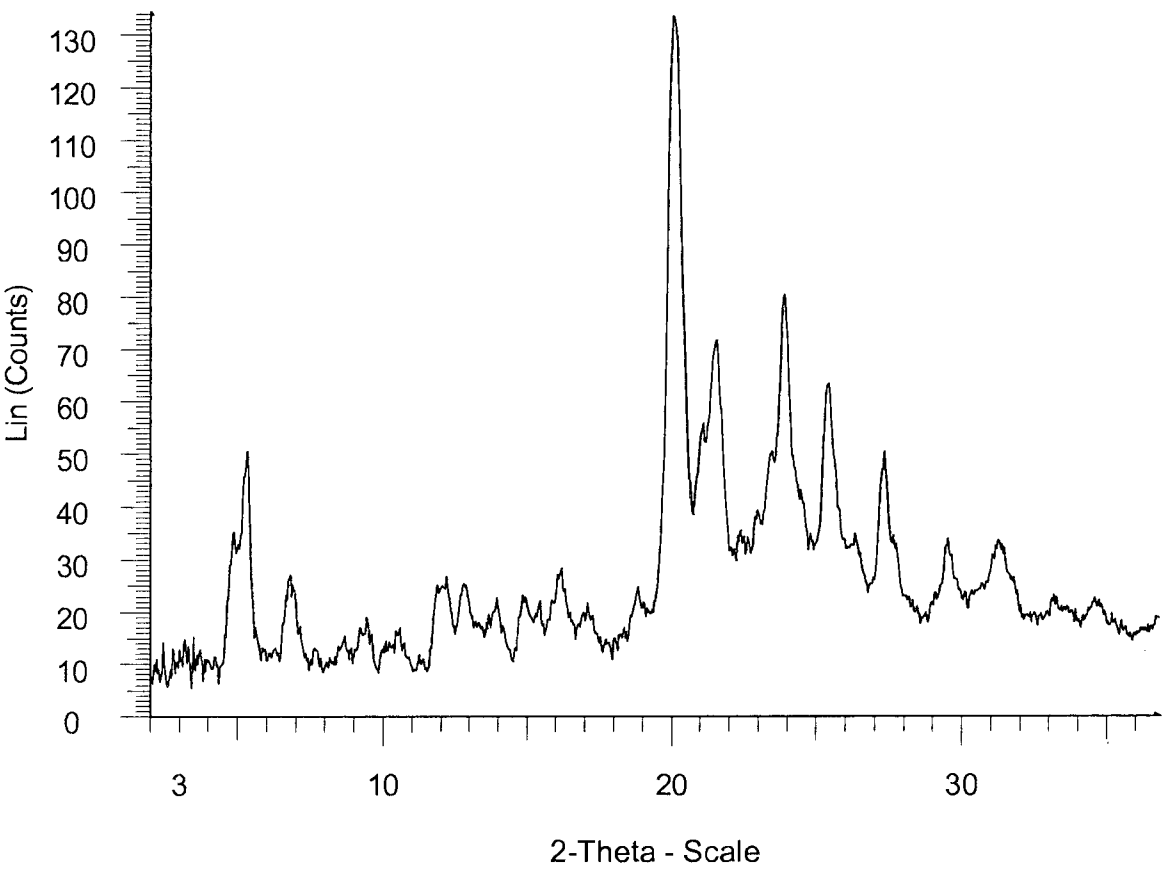


Figure 18

61

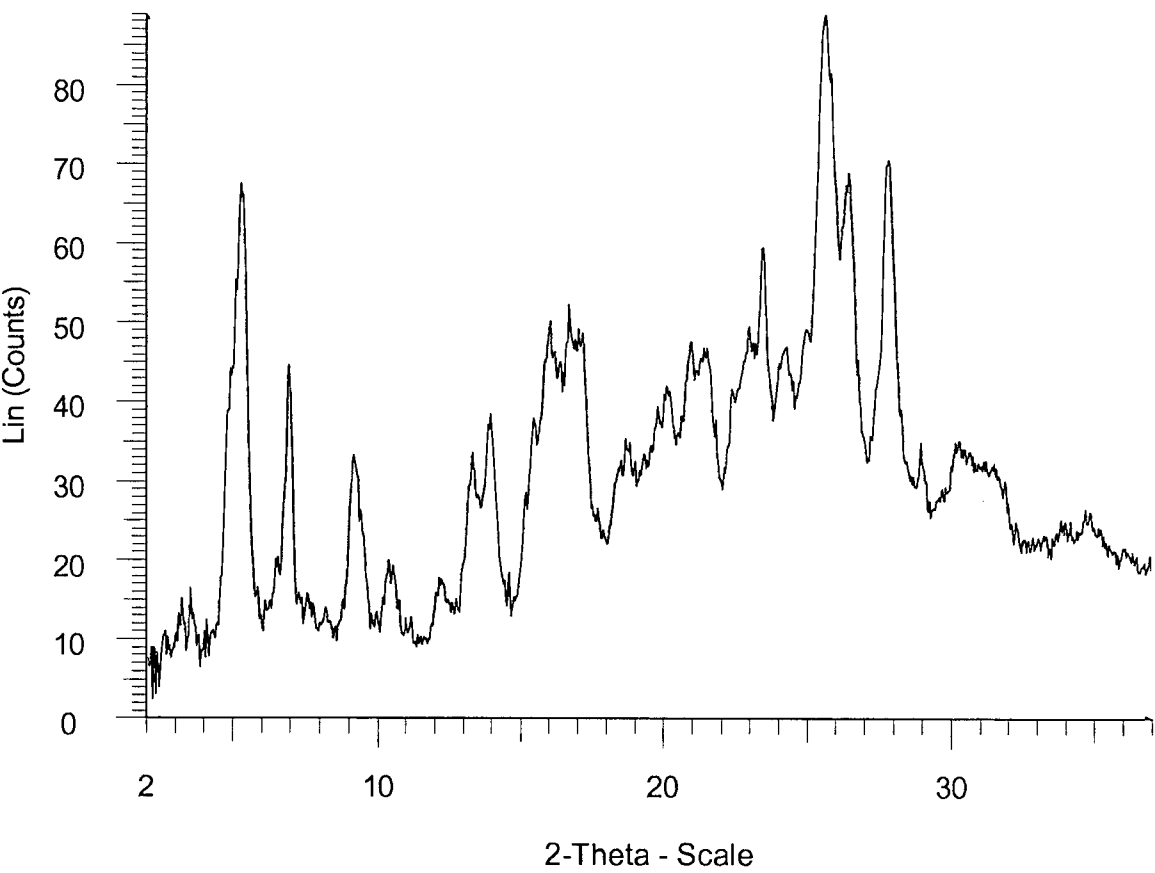
Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form M



5

Figure 19

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form N



5

Figure 20

62

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form O

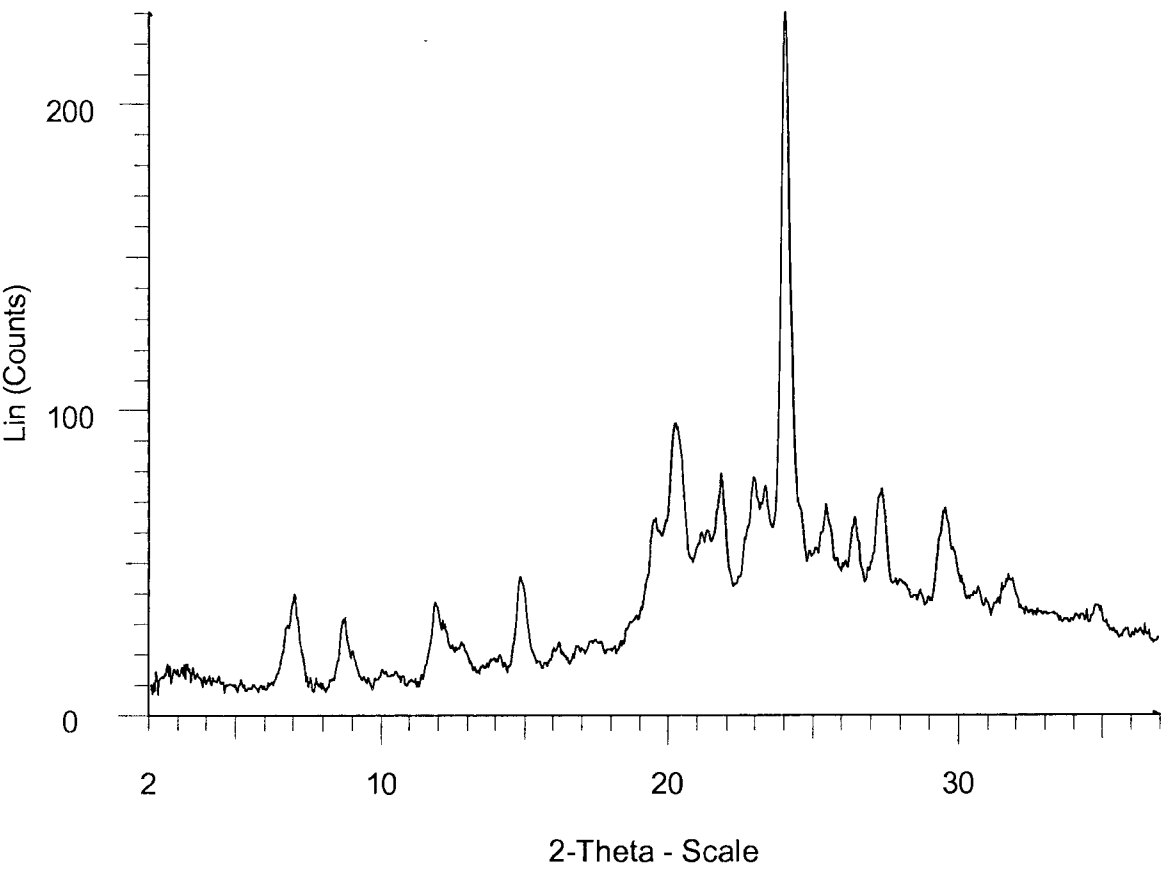


Figure 21

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form P

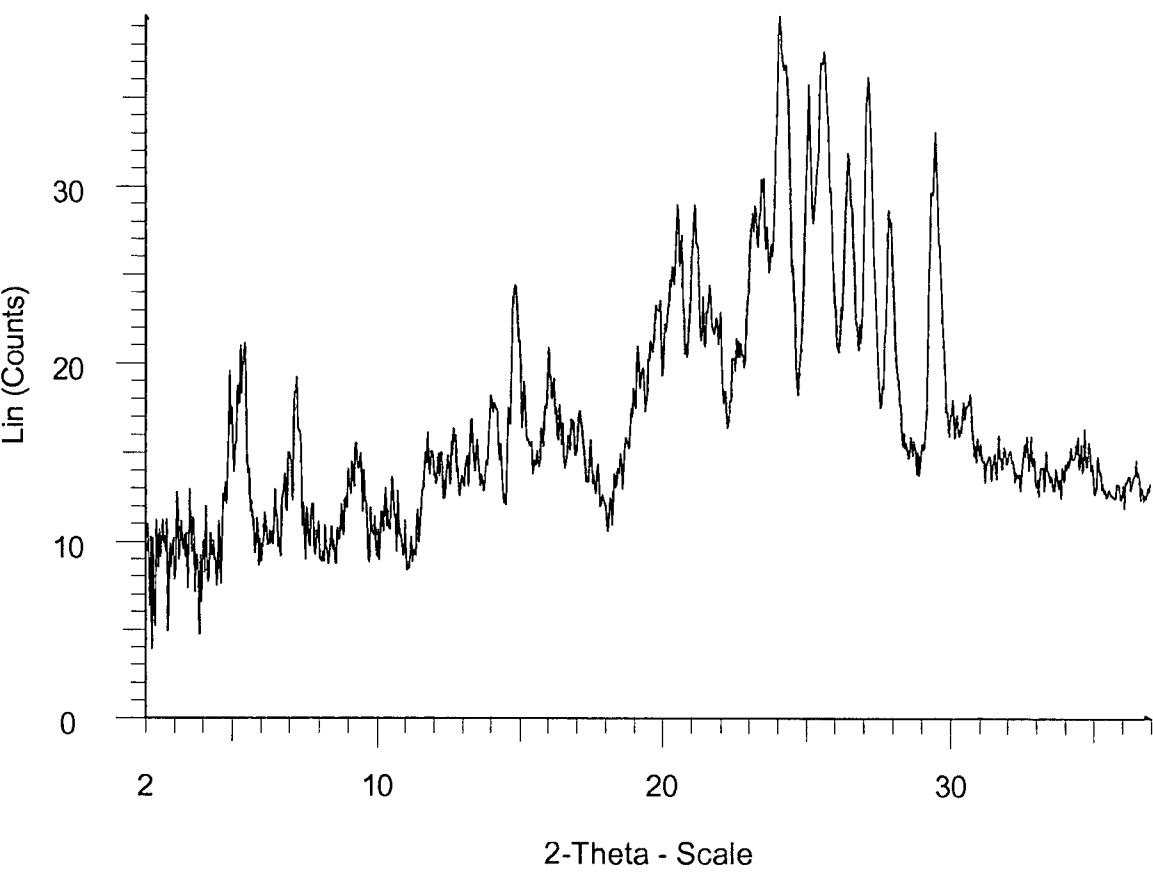


Figure 22

63

Powder X-ray diffraction pattern of Compound (I) difumarate Form Q

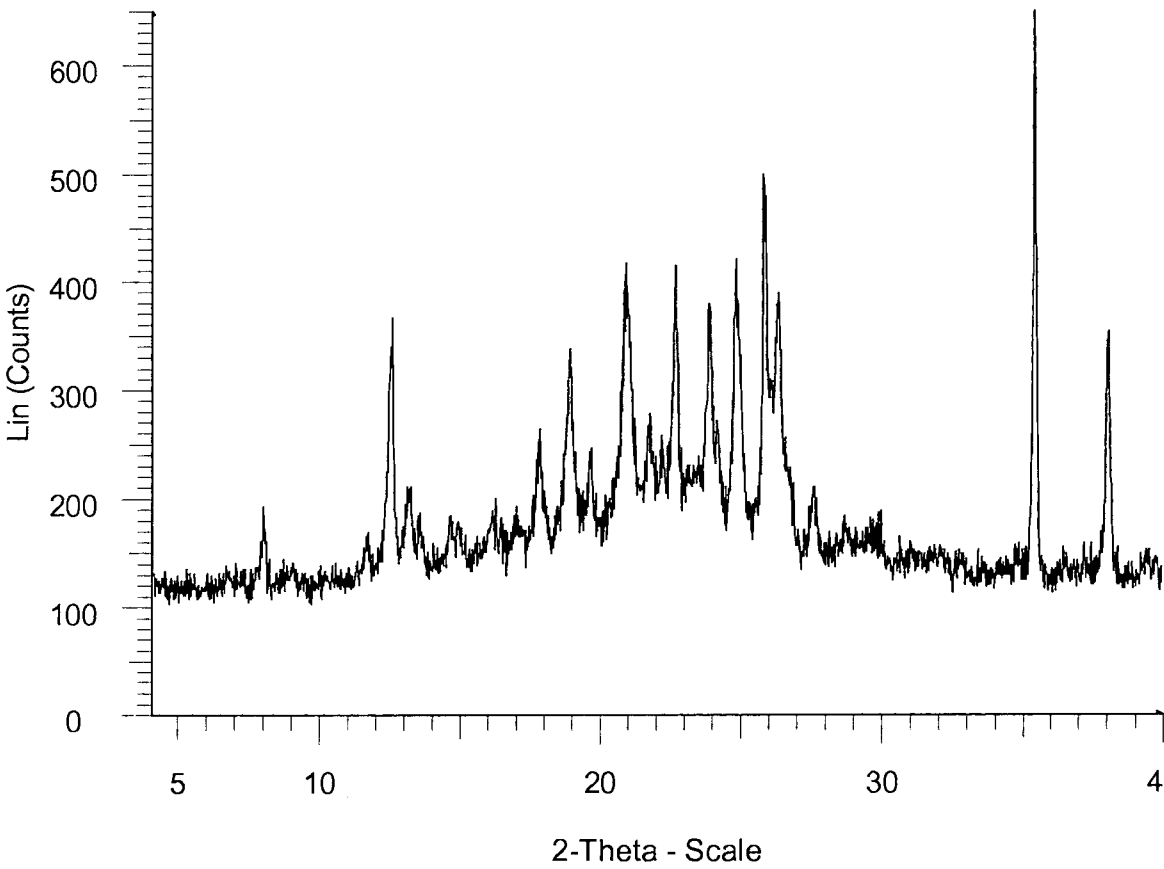


Figure 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/050496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/517 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/028469 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application the whole document example 1	1-32
A	WO 03/082831 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BRADBURY ROBERT HUGH [GB] 9 October 2003 (2003-10-09) the whole document example 11	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2009

Date of mailing of the international search report

24/08/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:

Economou, Dimitrios

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/050496

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005028469 A	31-03-2005	AT 352550 T	15-02-2007
		AU 2004274227 A1	31-03-2005
		BR PI0414532 A	07-11-2006
		CA 2538752 A1	31-03-2005
		DE 602004004553 T2	25-10-2007
		DK 1667992 T3	30-04-2007
		ES 2279441 T3	16-08-2007
		HK 1091489 A1	01-06-2007
		HR 20070113 T3	30-04-2007
		IS 8412 A	12-04-2006
		JP 4036885 B2	23-01-2008
		JP 2007505875 T	15-03-2007
		JP 2008037874 A	21-02-2008
		KR 20060089742 A	09-08-2006
		MX PA06003113 A	20-06-2006
		NZ 545913 A	31-01-2009
		US 2008096881 A1	24-04-2008
		UY 28522 A1	29-04-2005
WO 03082831 A	09-10-2003	AU 2003214443 A1	13-10-2003
		BR 0308670 A	01-02-2005
		CA 2479642 A1	09-10-2003
		CN 1656081 A	17-08-2005
		EP 1487806 A1	22-12-2004
		HK 1079521 A1	17-07-2009
		IS 7469 A	24-09-2004
		JP 3891493 B2	14-03-2007
		JP 2005529092 T	29-09-2005
		JP 2006249093 A	21-09-2006
		MX PA04009486 A	25-01-2005
		NZ 535014 A	27-07-2007
		US 2008269487 A1	30-10-2008
		US 2005215574 A1	29-09-2005
		UY 27742 A1	31-10-2003

65

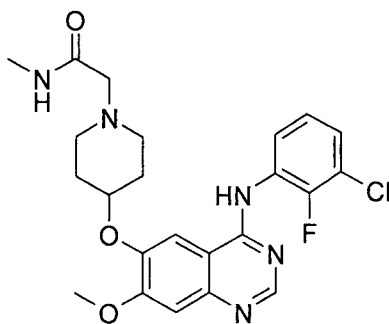
NUEVA SAL-554

La presente invención se relaciona con una sal de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina en lo adelante "Compuesto (I)", más particularmente con la sal de difumarato del Compuesto (I). Se
5 espera que la sal sea útil para el tratamiento o la profilaxis de las afecciones mediadas solo o en parte por la señalización del receptor erbB, particularmente las enfermedades proliferativas como el cáncer. La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende la sal y con el uso de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer, como el cáncer de
10 mama.

Los receptores de las tirosina quinasas de la familia de erbB, que incluyen EGFR, erbB2, erbB3 y erbB4, están frecuentemente involucrados en la conducción de la proliferación y supervivencia de las células tumorales y como tal la familia de erbB de los receptores está implicada en un número de cánceres del epitelio (revisado en Olayioye y
15 otros, EMBO J., 2000, 19, 3159), incluyendo por ejemplo el cáncer de mama (Sainsbury y otros, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin y otros, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon y otros, Science, 1989, 244, 707; Klijn y otros, Brest Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 y revisado en Salomon y otros, Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) incluyendo adenocarcinomas (Cerny y otros,
20 Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi y otros, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch y otros, Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender y otros, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) así como otros cánceres del pulmón (Hendler y otros, Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki y otros, Oncol. Rep., 2000, 7, 603), cáncer de vejiga (Neal y otros, Lancet, 1985, 366; Chow y otros, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau y otros, Mol Carcinog., 3, 254), cáncer
25 esofágico (Mukaida y otros, Cancer, 1991, 68, 142), cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago (Bolen y otros, Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic y otros, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross y otros, Cancer Invest., 2001, 19, 554), cáncer de próstata (Visakorpi y otros, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar y otros, 2000, 32, 73; Scher y otros, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leucemia
30 (Konaka y otros, Cell, 1984, 37, 1035, Martín-Subero y otros, Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), cáncer de ovario (Hellstrom y otros, Cancer Res., 2001, 61, 2420), cabeza y cuello (Shiga y otros, Head Neck, 2000, 22, 599) o pancreático (Ovotny y otros, Neoplasma, 2001, 48, 188).

En correspondencia ha sido reconocido que un inhibidor de las tirosina quinasas del receptor erbB sería de valor como un inhibidor selectivo del crecimiento de algunos carcinomas. Un número de inhibidores de la tirosina quinasa de erbB han demostrado beneficio clínico y un número de inhibidores de la tirosina quinasa del erbB han sido
5 aprobados para su uso en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR gefitinib y erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y lapatinib, el cual tiene actividad inhibidora de la tirosina quinasa del erbB2, para su uso en cáncer de mama metastásico. Muchos otros inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR y erbB2 están actualmente en desarrollo.

10 El compuesto (I) es divulgado en la Publicación de la Solicitud Internacional de Patente número WO2005/028469 como Ejemplo 1 aquí y es de la estructura:



Compuesto (I)

15 El Compuesto (I) es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor erbB, en particular el Compuesto (I) es un potente inhibidor de las tirosina quinasas del receptor EGFR y erbB2.

Existe un grupo creciente de evidencia clínica y preclínica que sugiere que, además de la señalización a través de los homodímeros EGFR y erbB2, la señalización celular
20 mediada por los heterodímeros EGFR, erbB2 y erbB3 puede ser una vía de señalización oncogénica importante (Sergina y otros, Naturaleza, 2007, 445, 437; Ritter y otros, Clin Cancer Res. 2007, 13, 4909; Johnston y otros, JCO, 2008, 26, 1066). Ya que el erbB3 no tiene una actividad tirosina quinasa intrínseca, la activación del receptor erbB3 es alcanzada solamente a través de la formación de complejos del receptor heterodimérico
25 con otros receptores activos de la quinasa incluyendo particularmente el EGFR y erbB2. Los heterodímeros EGFR y erbB2 formados con el erbB3 se piensa que conduzcan al crecimiento del tumor en los tumores donde estos receptores son expresados.

66

Hemos encontrado en los experimentos preclínicos que el Compuesto (I) también inhibe la señalización mediada por erbB3 a través de la inhibición de la fosforilación de erbB3 a continuación de la heterodimerización de EGFR/erbB3 y/o erbB2/erbB3 estimulada por el ligando. En correspondencia, el Compuesto (I) exhibe un
5 único efecto inhibidor de la tirosina quinasa del erbB comparado con otros inhibidores de la tirosina quinasa del erbB tal como gefitinib o erlotinib que actúan principalmente como inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR. Se han llevado a cabo estudios preclínicos que sugieren que el Compuesto (I) exhibe efectos antitumorales mejorados en comparación con los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR tales como gefitinib y erlotinib. Sin desear
10 estar atados por una teoría, se piensa que las propiedades mejoradas pueden resultar de la inhibición de la señalización mediada por erbB3 por el Compuesto (I).

La WO2005/028469 indica que los compuestos divulgados aquí pueden ser preparados en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la Fórmula I, con un ácido inorgánico u orgánico como
15 ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico. En WO2005/028469 no hay ninguna sugerencia de una sal con ácido fumárico. El Compuesto (I) es divulgado en el Ejemplo 1 de WO2005/028469 y es aislado como la base libre. No se divulga en WO2005/028469 ninguna sal específica del Compuesto (I).

Hemos encontrado que el Compuesto (I) es cristalino con algún carácter amorfo
20 como es mostrado en la XRPD de la Figura 1. La calorimetría diferencial de barrido (Figura 2A) en el Compuesto (I) muestra una amplia endoterma con un inicio de 76.2°C, la cual se deba probablemente a la pérdida de solvente, más probablemente agua, seguido por una endoterma de fusión con un inicio de 126.2°C. El análisis termogravimétrico en el Compuesto (I) (Figura 2B) muestra una pérdida de peso de 1.2% entre 25°C y 95°C.

25 La Sorción Dinámica de Vapor (Figura 3) muestra la humedad absorbida de aproximadamente 1.9% p/p a 80% humedad relativa, en correspondencia el Compuesto (I) es moderadamente higroscópico.

Hemos encontrado que el Compuesto (I) tiene una tasa de disolución intrínseca relativamente baja, particularmente a pH por debajo de 6.0 y tiene una alta permeabilidad
30 celular. La baja solubilidad y alta permeabilidad sugieren una clasificación BCS de Clase II para el Compuesto (I). Por lo tanto, las características de disolución del compuesto pueden ser críticas en el control de la absorción del fármaco y variabilidad entre los pacientes, especialmente a dosis más altas. Estos descubrimientos junto con el hecho de

que el Compuesto (I) es parcialmente amorfo y es higroscópico ha resultado en la necesidad de encontrar formas alternativas del Compuesto (I) con propiedades mejoradas.

Hemos descubierto sorprendentemente que la sal de difumarato del Compuesto (I) tiene propiedades favorables en comparación con el Compuesto (I). El difumarato del Compuesto (I) tiene un perfil de disolución favorable, alta solubilidad acuosa y una buena tasa de disolución intrínseca. Además, el difumarato del Compuesto (I) exhibe propiedades favorables en estado sólido, por ejemplo alta cristalinidad, baja higroscopicidad y/o propiedades térmicas favorables, tal como un alto punto de fusión. De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona difumarato del Compuesto (I).

Adecuadamente el difumarato del Compuesto (I) es cristalino. Por lo tanto de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el difumarato del Compuesto (I) cristalino.

El difumarato del Compuesto (I) puede existir en formas solvatadas así como no solvatadas tal como, por ejemplo, formas hidratadas. Será entendido que la invención abarca todas esas formas solvatadas y no solvatadas del difumarato del Compuesto (I).

Hemos encontrado que una forma cristalina particular del difumarato del Compuesto (I), en lo adelante “Forma A” está caracterizada porque proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como es mostrado en la Figura 4. Los picos más prominentes de la Forma A son mostrados en la Tabla 1.

67

Tabla 1
Los picos más prominentes de la Difracción de rayos X en polvo para la Forma

A

Ángulo 2-Theta° (2θ)	Conteo de intensidad	Ángulo 2-Theta° (2θ)	Conteo de intensidad
6.3	W	24.0	VS
7.1	S	24.7	S
8.7	S	25.5	S
10.2	M	26.1	M
10.6	M	26.4	VS
11.9	S	27.4	S
12.4	S	28.2	M
12.6	M	29.5	S
13.0	S	29.9	S
13.4	M	30.8	M
14.1	S	31.5	M
14.4	M	31.8	M
14.9	S	32.2	M
15.4	M	32.7	M
16.3	M	33.0	M
16.9	M	33.5	M
17.3	M	34.0	M
18.8	S	34.7	M
19.2	M	35.1	M
20.3	VS	35.5	M
20.5	VS	35.8	M
21.2	S	36.6	M
21.5	S	37.3	M
21.9	VS	38.3	M
22.7	M	39.2	M
23.0	S	39.7	M
23.5	S		

5

En la Tabla 1 las siguientes abreviaturas son usadas: VS = muy fuerte; S = fuerte; M = medio y W = débil.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta = 26.4°.

10

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicho Agente de la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de $2\text{-}\theta = 26.4^\circ, 14.9^\circ$ o 7.1° .

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de $2\text{-}\theta = 26.4^\circ, 14.9^\circ$ y 7.1° .

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de $2\text{-}\theta = 26.4^\circ, 24.0^\circ, 14.9^\circ, 12.4^\circ$ o 7.1° .

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de $2\text{-}\theta = 26.4^\circ, 24.0^\circ, 14.9^\circ, 12.4^\circ$ y 7.1° .

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de $2\text{-}\theta = 26.4^\circ, 24.0^\circ, 23.0^\circ, 21.2^\circ, 17.3^\circ, 15.4^\circ, 14.9^\circ, 13.0^\circ, 12.4^\circ$ o 7.1° .

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de $2\text{-}\theta = 26.4^\circ, 24.0^\circ, 23.0^\circ, 21.2^\circ, 17.3^\circ, 15.4^\circ, 14.9^\circ, 13.0^\circ, 12.4^\circ$ y 7.1° .

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 4.

De manera adecuada la Forma A está sustancialmente libre de otras formas de difumarato del Compuesto (I). Por ejemplo, al menos 80% del difumarato del Compuesto (I) está en forma de la Forma A, particularmente al menos 90%, más particularmente, al menos 95% y aún más particularmente al menos 99% del difumarato del Compuesto (I) está en forma de la Forma A. En una realización particular al menos 98% del difumarato del Compuesto (I) está en forma de la Forma A. La referencia aquí a, por ejemplo, 80% del difumarato del Compuesto (I) que está en forma de la Forma A, se refiere al % por peso del difumarato del Compuesto (I).

El Termograma DSC para la Forma A es mostrado en la Figura 5 aquí a continuación. La Forma A, muestra una endoterma de fusión pronunciada con una

68

temperatura de inicio de alrededor de 210.4°C, como se determinó por el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando un aparato Mettler DSC820e como se describió en los Ejemplos. En correspondencia la Forma A tiene un punto de fusión de alrededor de 210°C.

5 Hemos encontrado que el difumarato del Compuesto (I) puede existir en otras formas cristalinas, por ejemplo las Formas B a Q descritas en los Ejemplos aquí. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona difumarato del Compuesto (I) cristalino seleccionado de cualquiera de las Forma B a la Forma Q descritas aquí. De manera adecuada cada una de las formas del difumarato del Compuesto (I) cristalino
10 descrito está sustancialmente libre de otras formas del difumarato del Compuesto (I). Por ejemplo, al menos 80% del difumarato del Compuesto (I) está en la forma deseada, particularmente al menos 90%, más particularmente, al menos 95% y aún más particularmente al menos 99% del difumarato del Compuesto (I) está en la forma cristalina deseada del difumarato .

15 Las formas cristalinas del difumarato del Compuesto (I) descritas aquí son cristalinas. De manera adecuada el grado de cristalinidad como se determinó por el dato de difracción de rayos X en polvo es por ejemplo mayor que alrededor de 60%, tal como mayor que alrededor de 80%, particularmente mayor que alrededor de 90% y más particularmente mayor que alrededor de 95%. En realizaciones de la invención, el grado de
20 cristalinidad como se determinó por el dato de difracción de rayos X en polvo es mayor que alrededor de 98%, donde el % de cristalinidad se refiere al % por peso de la masa de la muestra total que es cristalina.

En los párrafos precedentes que definen los picos de la difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas del Compuesto (I), el término “a alrededor de” es usado
25 en la expresión “...a alrededor de 2-theta =...” para indicar que la posición precisa de los picos (es decir, los valores del ángulo 2-theta citados) no deben ser construidos como valores absolutos porque, como será apreciado por aquellos versados en el arte, la posición precisa de los picos puede variar ligeramente entre un aparato de medición y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición
30 utilizadas. También se declaró en los párrafos precedentes que la Forma A del difumarato del Compuesto (I) proporciona patrones de difracción de rayos X en polvo ‘sustancialmente’ iguales que los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en la Figura 4, y tiene sustancialmente los picos más prominentes (valores del ángulo 2-theta)

mostrados en la Tabla 1. Será entendido que el uso del término ‘sustancialmente’ en este contexto es también pretendido para indicar que los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente de un aparato a otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas, de manera que las posiciones de los picos mostradas en las Figuras o citadas en las Tablas otra vez no son construidas como valores absolutos.

En este sentido, es conocido en el arte que un patrón de difracción de rayos X en polvo puede ser obtenido el cual tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tal como equipo o máquina usada). En particular, es generalmente conocido que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y preparación de la muestra. Por ejemplo, las personas versadas en el arte de la difracción de rayos X en polvo se percatarán que la intensidad relativa de los picos puede ser afectada por, por ejemplo, granos de tamaño por encima de 30 micrones y relaciones de aspecto no unitarios, que pueden afectar el análisis de las muestras. Las personas versadas se percatarán también que la posición de las reflexiones puede ser afectada por la altura precisa a la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración cero del difractómetro. La planidad superficial de la muestra también puede tener un pequeño efecto. De ahí que una persona versada en el arte apreciará que el dato del patrón de difracción presentado aquí no es construido como absoluto (para más información véase Jenkins, R & Snyder, R.L. ‘Introduction to X-Ray powder Diffractometry’ John Wiley & Sons, 1996). Por lo tanto, será entendido que las formas cristalinas del difumarato del Compuesto (I) descritas aquí no están limitadas a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 4, y cualquier cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales a aquellos mostrados en la Figura 4 caen dentro del alcance de la presente invención. Una persona versada en el arte de la difracción de rayos X en polvo es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.

Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es de alrededor de $2\text{-theta} = 0.5^\circ$ o menos, y tal grado de error de medición debe ser tomado en cuenta cuando se consideran los patrones de difracción de rayos X en polvo en las Figuras 1 y 4, y cuando se interpretan las posiciones de los picos referidas en el texto anterior y en la Tabla 1.

El punto de fusión y los datos DSC descritos aquí fueron determinados usando un aparato Mettler DSC820e, el uso del cual es descrito con más detalles aquí a continuación. Una persona versada en el arte apreciará que ligeras variaciones en el punto de fusión medido por DSC pueden ocurrir como resultado de variaciones en la pureza de la muestra, la preparación de la muestra y las condiciones de medición (por ejemplo, tasa de calentamiento). Será apreciado que lecturas alternativas del punto de fusión pueden ser dadas por otros tipos de equipos o usando condiciones diferentes de aquellas descritas aquí a continuación. De ahí que el punto de fusión y las Figuras de la endoterma citadas aquí no son tomados como valores absolutos y tales errores de medición son tomados en cuenta cuando se interpretan los datos de DSC. Típicamente, el punto de fusión puede variar en $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ o menos.

Las formas cristalinas del difumarato del Compuesto (I), tal como la Forma A de acuerdo con la invención también pueden ser caracterizadas y/o distinguidas de otras formas físicas usando otras técnicas analíticas adecuadas, por ejemplo Espectroscopía NIR o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido.

La estructura química del difumarato del Compuesto (I) de la presente invención puede ser confirmada por métodos de rutina por ejemplo análisis de resonancia magnética nuclear de protones (NMR).

Síntesis del Compuesto (I)

El Compuesto (I) puede ser sintetizado usando los métodos descritos en WO2005/028469 o como es ilustrado en los Ejemplos aquí.

La WO2005/028469 divulga como Ejemplo 1 la preparación del Compuesto (I) como sigue:

2-Cloro-N-metilacetamida (32 mg, 0.3 mmol) fue añadida a una mezcla de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina (120 mg, 0.3 mmol), yoduro de potasio (16 mg, 0.1 mmol), y carbonato de potasio (50 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla fue calentada a reflujo durante una hora. Después de la evaporación de los solventes bajo vacío, el residuo fue tomado en diclorometano. La solución orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación de los solventes bajo vacío, el residuo fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluente: 1% a 2% amoníaco metabólico 7N en diclorometano) para dar el Compuesto (I).

Hemos encontrado que la reacción de 2-cloro-N-metilacetamida directamente con 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina evita el uso de yoduro de potasio. Además, la cristalización del Compuesto (I) a partir de ciertos solventes proporciona el Compuesto (I) con alta pureza. Por lo tanto el nuevo proceso se espera que sea adecuado para la fabricación a gran escala del Compuesto (I).

En correspondencia como un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende:

(i) reaccionar 2-cloro-N-metilacetamida con 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro en presencia de una base adecuada;

(ii) añadir un solvente seleccionado de etanol, agua y metanol, o una mezcla de los mismos a la mezcla de reacción del Paso (i) para efectuar la cristalización del Compuesto (I); y

(iii) aislar el Compuesto (I).

La reacción en el Paso (i) es convenientemente llevada a cabo en un solvente inerte adecuado tal como aquellos descritos en el Proceso (c) en la página 30 de la WO2005/028469. Por ejemplo, la reacción puede ser llevada a cabo usando acetonitrilo como el solvente. La reacción es llevada a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo una de las bases descrita en el Proceso (c) en la página 30 de la WO2005/028469, tal como trietilamina. De manera adecuada la reacción es llevada a cabo a una elevada temperatura, por ejemplo a alrededor de 75°C.

En una realización en el Paso (ii) del proceso el solvente es agua. De manera adecuada en esta realización cuando el Paso (i) es llevado a cabo en acetonitrilo la relación en volumen de agua:acetonitrilo es aproximadamente 1:3.

En otra realización de la invención en el Paso (ii) del proceso el solvente es etanol. De manera adecuada en esta realización cuando el Paso (i) es llevado a cabo en acetonitrilo la relación en volumen de etanol:acetonitrilo es aproximadamente 3.5:7.

En una realización adicional de la invención en el Paso (ii) del proceso el solvente es una mezcla de etanol y agua. De manera adecuada en esta realización la relación en volumen de etanol a agua es de alrededor de 20:1 a alrededor de 30:1, por ejemplo de alrededor de 21.9:1 a 25:1. Cuando el Paso (i) es llevado a cabo en acetonitrilo de manera adecuada aproximadamente 3.5 volúmenes de etanol y 0.15 volúmenes de agua son añadidos a 7 volúmenes de acetonitrilo para efectuar la cristalización.

Como será entendido la referencia a una relación de volumen de por ejemplo agua:acetonitrilo siendo 1:3 significa que 1 volumen de agua es añadido a 3 volúmenes del acetonitrilo presente en el recipiente de reacción después del completamiento del Paso (i) del proceso.

5 En una realización, en el Paso (ii) del proceso la mezcla de reacción del Paso (i) es enfriada a alrededor de 70°C y etanol es añadido. La mezcla de reacción es entonces enfriada a alrededor de 45°C y el agua es añadida para efectuar la cristalización del Compuesto (I). Si se requiere, la mezcla de reacción puede ser sembrada con el Compuesto (I) para ayudar a iniciar la cristalización. La mezcla de reacción es entonces enfriada a
10 alrededor de 20°C para completar la cristalización.

El aislamiento del Compuesto (I) en el Paso (iii) puede ser llevado a cabo usando métodos convencionales, por ejemplo filtración y secado del Compuesto (I).

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro usado como el material de partida puede ser preparado como se describió en
15 los Ejemplos aquí. Por ejemplo, añadiendo ácido clorhídrico a 6-{[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina. Convenientemente la reacción es llevada a cabo en un solvente adecuado, por ejemplo etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *n*-propanol, metanol, 1-butanol, acetato de etilo, *tert*-butil acetato, isopropanol o alcohol metilado industrial. Un
20 solvente particular es etanol o más particularmente alcohol metilado industrial.

6-{[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina puede ser preparada usando el método descrito en el Ejemplo 1 de la WO2005/028469 reaccionando 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina con *tert*-Butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato, donde la reacción es llevada a
25 cabo en presencia de fluoruro de cesio usando DMA como un solvente y a una temperatura de 85°C.

Esta reacción también puede ser llevada a cabo en presencia de *N*-metilpirrolidona (NMP) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio. Esta reacción es de manera adecuada realizada a una elevada temperatura como se describió en los
30 Ejemplos aquí.

Sin embargo, hemos encontrado que conduciendo la reacción en presencia de ciertos solventes proporciona el producto en buena forma. Además algunos de estos solventes se espera que sean adecuados para la fabricación a gran escala del producto.

En correspondencia, como un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de 6-{[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina que comprende:

(i) reaccionar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina con *tert*-butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato en presencia de una base adecuada, donde la reacción es llevada a cabo en un solvente seleccionado de N-metilpirrolidona o un alcohol seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol y alcohol metilado industrial; y

(ii) cristalizar la 6-{[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina.

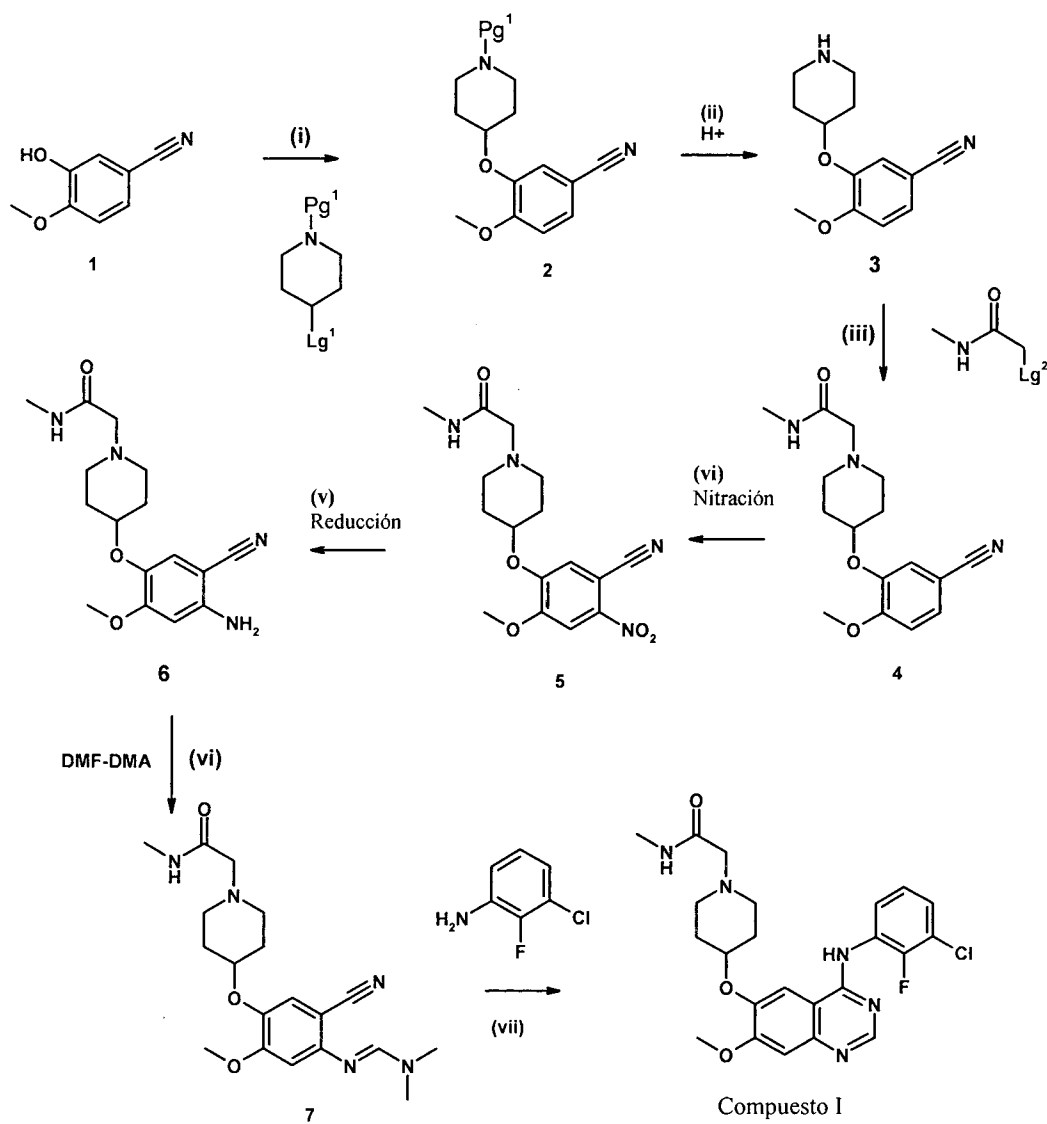
El Paso (i) de este proceso es llevado a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo aquellas descritas en WO2005/028469, tal como carbonato de potasio. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo a elevada temperatura convenientemente a la temperatura de reflujo.

Si se requiere, puede ser añadida agua a los solventes usados en el Paso (i) para ayudar al proceso, por ejemplo para aumentar la movilidad de la mezcla de reacción. En una realización el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en un alcohol seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico, n-propanol y alcohol metilado industrial, opcionalmente en presencia de agua. En una realización adicional la reacción Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de etanol y agua. Cuando una mezcla de etanol y agua es usada, la relación en volumen de etanol a agua en el Paso (i) no es crítica, por ejemplo una relación de volumen de etanol a agua puede ser hasta alrededor de 10:2 es adecuada, tal como alrededor de 10:1.

La cristalización en el Paso (ii) del proceso es convenientemente llevada a cabo enfriando la mezcla de reacción del Paso (i) (por ejemplo enfriando a alrededor de 70°C) y añadiendo agua a la mezcla para efectuar la cristalización. El producto puede ser entonces aislado por métodos convencionales tal como aquellos descritos en los Ejemplos.

El Compuesto (I) también puede ser preparado de acuerdo con los procesos ilustrados en el Esquema de Reacción 1:

21



Esquema de Reacción 1

Notas en el Esquema de Reacción 1:

Paso (i): Lg¹ es un grupo de salida adecuado, por ejemplo, un halógeno, grupo alcanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi, 4-nitrobencenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi (de manera adecuada un grupo metanosulfoniloxi, 4-nitrobencenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi, por ejemplo Lg¹ es metanosulfoniloxi).

Pg¹ es un grupo de protección amina adecuado. Tales grupos son bien conocidos, por ejemplo como es descrito en cualquiera de los muchos textos generales sobre el tema, tal como, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (publicado por: John Wiley & Sons). Ejemplos de grupos de protección amino incluyen un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como acetil, un grupo alcoxicarbonil, por ejemplo un metoxicarbonil, etoxicarbonil o grupo tert-butoxicarbonil, un grupo arilmetoxicarbonil, por ejemplo benciloxicarbonil, o un grupo aroil, por ejemplo benzoil. Un ejemplo particular de Pg¹ es tert-butoxicarbonil.

La reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de una base, por ejemplo un carbonato tal como carbonato de potasio. La reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de un solvente inerte adecuado, por ejemplo un alcohol tal como isopropanol. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo a elevada temperatura, convenientemente a la temperatura de reflujo del solvente.

Paso (ii): El grupo de protección Pg¹ es eliminado usando métodos convencionales. Por ejemplo cuando Pg¹ es tert-butoxicarbonil este puede ser eliminado por tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético.

Paso (iii): Lg² es un grupo de salida adecuado, por ejemplo, un halógeno, tal como cloro. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de una base adecuada tal como un carbonato, una amina orgánica o un alcóxido. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio o trietanolamina. La reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de un solvente inerte tal como acetonitrilo o un alcohol tal como etanol. La reacción es de manera adecuada realizada a una elevada temperatura, convenientemente la temperatura de reflujo del solvente.

Paso (iv): La nitración puede ser efectuada usando métodos bien conocidos para la nitración de anillos aromáticos, por ejemplo tratando la 2-[4-(5-Ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-*N*-metilacetamida (4) con ácido nítrico en presencia de ácido

72

sulfúrico usando condiciones bien conocidas para tales reacciones y como se ilustra en los Ejemplos.

Paso (v): Las reacciones de reducción adecuadas para reducir los grupos nitro a aminas son bien conocidos, por ejemplo por reducción en presencia de un agente reductor adecuado tal como ditionita de sodio. Esta reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de un solvente acuoso, por ejemplo metanol acuoso. La reacción es convenientemente realizada a elevada temperatura por ejemplo de 40 a 60°C. Como alternativa, la reducción puede ser efectuada por hidrogenación, por ejemplo por hidrogenación catalítica usando un catalizador adecuado tal como un catalizador de paladio sobre carbono, por ejemplo un catalizador 10% paladio sobre carbono. La hidrogenación es convenientemente llevada a cabo en un solvente adecuado tal como metanol.

Paso (vi): 2-[4-(4-Amino-5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (6) es reaccionada con N,N-dimetilformamida dimetil acetal. La reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de un solvente adecuado tal como un éter, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano o un hidrocarburo aromático tal como tolueno. La reacción es de manera adecuada realizada a una elevada temperatura, por ejemplo a alrededor de 70 a 105°C, de manera adecuada alrededor de 76°C.

Paso (vii)

La reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de un ácido adecuado, tal como uno o más ácidos seleccionados de ácido acético, propanoico, succínico, fumárico y cítrico. En un ejemplo el ácido es ácido acético. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de un solvente inerte, por ejemplo un solvente de hidrocarburo aromático tal como metoxibenceno. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo a elevada temperatura, por ejemplo desde alrededor de 90 a alrededor de 120°C, de manera adecuada a alrededor de 90°C.

El proceso descrito en el Esquema de Reacción 1 forma un aspecto adicional de la presente invención. En correspondencia, se proporciona un método para preparar el Compuesto (I) que comprende reaccionar 2-[4-(5-ciano-4-[[[(dimetilamino)metileno]amino]-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (7) con 3-cloro-2-fluoroanilina en presencia de un ácido adecuado.

Las condiciones de reacción adecuadas son como las aquí anteriormente descritas en relación con el Paso (vii) del Esquema de Reacción 1.

Algunos productos intermedios mostrados en el Esquema de Reacción 1 son nuevos y forman un aspecto adicional de la presente invención. En correspondencia otro aspecto de la invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en el Esquema de Reacción 1, o una sal de los mismos; donde Pg¹ es como se definió aquí anteriormente (por ejemplo tert-butoxicarbonil). Algunos de los productos intermedios tal como el compuesto (7) en el Esquema de Reacción 1 pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Será entendido que la presente invención abarca todos esos isómeros geométricos y mezclas de los mismos.

Síntesis de la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación del difumarato del Compuesto (I) (Forma A) que comprende:

- (i) reaccionar el Compuesto (I) con una cantidad suficiente de ácido fumárico para formar la sal de difumarato;
- (ii) cristalizar la Forma A; y
- (iii) aislar la Forma A.

Notas en el Paso (i)

Convenientemente la reacción con el ácido fumárico es llevada a cabo en un solvente adecuado, por ejemplo, seleccionado de metanol, etanol, 1-butanol, 2-butanol y alcohol diacetónico. La reacción también puede ser llevada a cabo en una mezcla de solventes adecuados, por ejemplo una mezcla seleccionada de metil etil cetona y dimetilformamida; metil etil cetona y tetrahidrofurano; metil etil cetona y metanol; metil etil cetona e isopropanol; etanol y dimetil sulfóxido; etanol y tetrahidrofurano; etanol e isopropanol; 1-butanol y dimetilformamida; 1-butanol y dimetil sulfóxido; 1-butanol y tetrahidrofurano; 1-butanol y metanol; 1-butanol e isopropanol; etilacetato y dimetilformamida; acetato de etilo y metanol; acetato de etilo e isopropanol; y metanol e isopropanol.

En una realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en agua.

En una realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende metil etil cetona y un solvente seleccionado de dimetilformamida, tetrahidrofurano, metanol e isopropanol.

En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende etanol y un solvente seleccionado de dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano e isopropanol.

x3

En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende 1-butanol y un solvente seleccionado de dimetilformamida, dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, metanol e isopropanol.

En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende acetato de etilo y un solvente seleccionado de dimetil formamida, metanol e isopropanol.

En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende acetato de etilo e isopropanol.

En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende metanol e isopropanol.

En aquellas realizaciones donde el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende metanol e isopropanol, la relación en volumen de isopropanol a metanol está de manera adecuada en el rango de alrededor de 3.4:1 a alrededor de 1.0:1, por ejemplo de alrededor de 1.5:1 a alrededor de 1.0:1. Esta reacción es de manera adecuada llevada a cabo a una elevada temperatura, por ejemplo a una temperatura por encima de 60°C, de manera adecuada desde 65°C a la temperatura de reflujo del solvente. Convenientemente el Compuesto (I) es disuelto o dispersado en el isopropanol y esta mezcla es reaccionada con una solución o dispersión del ácido fumárico en el metanol.

En aquellas realizaciones donde el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende acetato de etilo e isopropanol, la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol está de manera adecuada en el rango de alrededor de 5.1:1 a 1.9:1, por ejemplo de alrededor de 3.9:1 a 1.9:1 tal como alrededor de 2.1:1. Esta reacción es de manera adecuada llevada a cabo a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 73°C, por ejemplo a alrededor de 40°C. Convenientemente el Compuesto (I) es disuelto o dispersado en el acetato de etilo y esta mezcla es reaccionada con una solución o dispersión de ácido fumárico en el isopropanol. Como alternativa, el Compuesto (I) puede ser disuelto previamente en una mezcla de acetato de etilo e isopropanol. Si se requiere, el isopropanol puede ser eliminado después de la disolución del Compuesto (I) usando métodos convencionales tal como la destilación.

Cuando se prepara la solución o dispersión de ácido fumárico en un alcohol tal como metanol o alcohol isopropílico, puede ser necesario calentar la mezcla para efectuar la disolución del ácido fumárico. Sin embargo, un calentamiento excesivo y/o mantener la

mezcla a elevada temperatura durante períodos de tiempo prolongados debe ser evitado para minimizar la formación del éster.

Generalmente en el Paso (i) del proceso el Compuesto (I) es reaccionado con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico, por ejemplo desde alrededor de 2 a
5 alrededor de 3, particularmente alrededor de 2 a alrededor de 2.7 equivalentes molares de ácido fumárico. Sin embargo, cantidades inferiores de ácido fumárico pueden ser usadas en ciertos sistemas solventes. Por ejemplo, cuando la reacción es llevada a cabo en una mezcla de acetato de etilo e isopropanol hemos encontrado que el difumarato del Compuesto (I) puede ser preparado cuando la relación molar de ácido fumárico al
10 Compuesto (I) es mayor que o igual a 1.725.

Notas en el Paso (ii)

La cristalización de la Forma A puede ser efectuada usando métodos conocidos para la cristalización de un compuesto de la solución. Por ejemplo provocando la
15 supersaturación de la solución que contiene la sal. La supersaturación puede ser alcanzada, por ejemplo, enfriando la solución, evaporando el solvente de la solución o añadiendo un antisolvente adecuado a la solución.

En una realización, la cristalización es efectuada enfriando la solución. Por ejemplo, cuando el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de metanol e
20 alcohol isopropílico, la mezcla de reacción es enfriada a alrededor de 30°C durante un período de alrededor de 90 minutos y es mantenida a 30°C durante alrededor de 30 minutos. La mezcla de reacción puede entonces ser enfriada adicionalmente durante un período de alrededor de 2 horas a una temperatura de alrededor de 0°C y es mantenida a la temperatura durante un tiempo suficiente para permitir el completamiento de la
25 cristalización, por ejemplo alrededor de 1 hora.

Como alternativa, cuando el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de acetato de etilo e alcohol isopropílico, la mezcla de reacción es enfriada a alrededor de 20°C (por ejemplo desde alrededor de 40°C a alrededor de 20°C durante un período de
30 alrededor de 1 hora). La mezcla de reacción es entonces mantenida a 20°C durante un tiempo suficiente para efectuar la cristalización. De manera adecuada, la mezcla de reacción es mantenida a alrededor de 20°C durante al menos 10 horas, por ejemplo durante alrededor de 13.5 horas.

En otra realización cuando el Paso(i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de metanol e alcohol isopropílico, la cristalización puede ser efectuada eliminando una proporción del solvente para provocar la supersaturación de la mezcla de reacción restante. El solvente puede ser eliminado por evaporación o destilación. De manera
5 adecuada alrededor de 55 a 65% por peso del solvente es eliminado, por ejemplo alrededor de 62%. Si se requiere isopropanol adicional puede ser añadido a la mezcla después de la destilación de aproximadamente el mismo peso del solvente. Por ejemplo aproximadamente 50 a 60% de isopropanol adicional puede ser añadido a la mezcla, donde el % es el % por peso del solvente restante en el recipiente de reacción después de la
10 primera destilación. Después de la adición del isopropanol un peso similar de solvente es eliminado por destilación. La cristalización puede ser completada añadiendo más isopropanol y enfriando la mezcla a alrededor de 0°C durante un período de alrededor de 8 horas.

Generalmente la Forma A se auto cristalizará en el Paso (ii) del proceso, pero como
15 será apreciado por una persona versada en el arte, la siembra con la Forma A puede ser usada para promover la cristalización. Si se requiere, cristales semilla pudieran ser preparados usando el método descrito anteriormente e ilustrado en los Ejemplos para la preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I).

Notas en el Paso (iii)

20 Cualquier método adecuado conocido en el arte para aislar materiales cristalinos a partir de una solución puede ser usado en el Paso (iii) del proceso. De manera adecuada, la Forma A es recogida por filtración. Después del aislamiento de la Forma A, la sal puede ser lavada con un solvente adecuado, por ejemplo isopropanol frío. Después del aislamiento la Forma A puede ser secada usando métodos convencionales, por ejemplo
25 secado al vacío.

En correspondencia en una realización de la invención se proporciona un proceso para la preparación del difumarato del Compuesto (I) (Forma A) que comprende:

(i) reaccionar una solución o suspensión del Compuesto (I) en isopropanol con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico en metanol,

30 donde la relación en volumen de isopropanol a metanol es desde 3.4:1 a alrededor de 1.0:1, por ejemplo de alrededor de 1.5:1 a alrededor de 1.0:1, y donde la reacción es llevada a cabo a una temperatura de al menos 60°C;

(ii) cristalizar la Forma A; y

(iii) aislar la Forma A.

Condiciones adecuadas para la cristalización y aislamiento de la Forma A son como se definió aquí anteriormente.

5 En correspondencia en otra realización de la invención se proporciona un proceso para la preparación del difumarato del Compuesto (I) (Forma A) que comprende:

(i) reaccionar una solución o suspensión del Compuesto (I) en acetato de etilo con al menos 1.725 equivalentes molares de ácido fumárico en isopropanol (de manera adecuada al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico),

10 donde la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol es de manera adecuada desde alrededor de 5:1 a 1:1, por ejemplo de alrededor de 5.1:1 a 1.9:1 tal como alrededor de 2.1:1 y donde la reacción es llevada a cabo a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 73°C (por ejemplo alrededor de 40°C);

(ii) enfriar la mezcla de reacción del Paso (i) a alrededor de 20°C y mantener la
15 mezcla a esta temperatura para efectuar la cristalización de la Forma A; y

(iii) aislar la Forma A del difumarato del Compuesto (I).

Las condiciones adecuadas para el aislamiento de la Forma A son como se definió aquí anteriormente.

En otra realización de la invención se proporciona un proceso para la preparación
20 del difumarato del Compuesto (I) (Forma A) que comprende:

(i) reaccionar el Compuesto (I) en agua con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico (por ejemplo al menos 2.05, tal como alrededor de 2.1 equivalentes molares de ácido fumárico), y donde la reacción es llevada a cabo a alrededor de 85°C;

(ii) enfriar la mezcla de reacción del Paso (i) a alrededor de 60°C; y

25 (iii) aislar la Forma A del difumarato del Compuesto (I).

De manera adecuada en el Paso (ii) la mezcla de reacción es enfriada lentamente a alrededor de 60°C, por ejemplo a una tasa de enfriamiento de alrededor de 1°C/minuto. Si se requiere, la cristalización de la Forma A puede ser inducida añadiendo cristales semilla de la Forma A durante el enfriamiento de la mezcla. De manera adecuada los cristales
30 semilla de la Forma A son añadidos cuando la mezcla de reacción ha ido enfriada a



alrededor de 77°C. Las condiciones adecuadas para el aislamiento de la Forma A en el Paso (iii) son como las descritas aquí anteriormente.

Las Formas B a P del difumarato cristalino del Compuesto (I) pueden ser preparadas, por ejemplo, mediante los métodos descritos aquí en los Ejemplos.

5 **Composiciones Farmacéuticas**

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende difumarato del Compuesto (I) en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. El difumarato del Compuesto (I) puede ser usado en la composición en cualquiera de las formas descritas aquí, por ejemplo la Forma A.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, píldoras, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, siropes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa o aceitosa para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden ser obtenidas por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en el arte. Así, las composiciones pretendidas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

Por ejemplo el difumarato del Compuesto (I) es de manera adecuada formulado como una tableta usando los siguientes excipientes:

Núcleo de la Tableta:

- difumarato del Compuesto (I) (por ejemplo Forma A);
- lactosa;
- celulosa microcristalina;
- crospovidona;
- polividona (PVP); y
- estearato de magnesio

El núcleo de la tableta puede ser recubierto con un recubrimiento de película, tal como un recubrimiento de película basado en HPMC, dicho recubrimiento opcionalmente contiene uno o más agentes colorantes y/o protectores de la luz.

Las tabletas pueden ser preparadas usando métodos convencionales y como se ilustra en los Ejemplos. Si se requiere, el difumarato del Compuesto (I) se puede moler antes de ser formulado como la tableta para proporcionar una distribución uniforme de tamaños de partícula del difumarato del Compuesto (I) en la tableta. Por ejemplo, el difumarato del Compuesto (I) se puede moler para proporcionar un tamaño de partícula medio de aproximadamente 5 µm. Los métodos de molienda adecuados son bien conocidos.

La cantidad de ingrediente activo que es combinado con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única necesariamente variará dependiendo del hospedero tratado y la ruta de administración particular. Por ejemplo, una formulación pretendida para administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (de manera más adecuada de 0.5 a 200 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde alrededor de 5 a alrededor de 98 por ciento por peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos del difumarato del Compuesto (I) naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y sexo del animal o paciente y la ruta de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

Al usar el difumarato del Compuesto (I) para propósitos terapéuticos o profilácticos éste generalmente será administrado de manera que una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 75 mg/kg peso corporal sea recibida, administrándolo si se requiere, en dosis divididas. En general dosis inferiores serán administradas cuando se emplee una ruta parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg peso corporal será generalmente usada. De manera similar, para la administración por inhalación, una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.05 mg/kg a 25 mg/kg peso corporal será usada. La administración oral es sin embargo preferida, particularmente en forma de tableta. Por ejemplo, el difumarato del Compuesto (I) puede ser administrado a un animal de sangre caliente oralmente, a una dosis unitaria menor que 1g diariamente pero mayor que 1mg. Particularmente el difumarato del Compuesto (I) puede ser administrado a un animal de sangre caliente, a una

dosis unitaria menor que 250 mg por día. En otro aspecto de la invención, el difumarato del Compuesto (I) puede ser administrado a un animal de sangre caliente, a una dosis unitaria menor que 160 mg por día. En un aspecto adicional de la invención, el difumarato del Compuesto (I) puede ser administrado a un animal de sangre caliente, a una dosis unitaria menor que 50 mg por día. La dosis de difumarato del Compuesto (I) puede ser administrada como una dosis única diaria o como múltiples fracciones de la dosis total diaria. Por ejemplo, la dosis total diaria de difumarato del Compuesto (I) puede ser administrada como dos dosis, que pueden ser iguales o diferentes. De manera adecuada sin embargo, cada fracción de la dosis total diaria sería aproximadamente igual. A modo de ejemplo el difumarato del Compuesto (I) puede ser administrado como una o más formas de dosificación orales tales como una tableta o cápsula conteniendo 1.5, 3.7, 14.9, 59.6 ó 149 mg de difumarato del Compuesto (I) (equivalente a 1, 2.5, 10, 40 o 100 mg de la forma libre del Compuesto (I)). En una realización adicional, se administra dos veces al día una dosis de difumarato del Compuesto (I) equivalente a 40, 80, 100, 160, 200 ó 240 mg de Compuesto (I). En una realización particular, se administra dos veces al día una dosis de difumarato del Compuesto (I) equivalente a 160 mg de Compuesto (I). En una realización particular, se administra dos veces al día una dosis de difumarato del Compuesto (I) equivalente a 200 mg de Compuesto (I). En otra realización particular, se administra dos veces al día una dosis de difumarato del Compuesto (I) equivalente a 240 mg de Compuesto (I).

Ensayos Biológicos

Las actividades inhibidoras del Compuesto (I) y del difumarato del Compuesto (I) pueden ser medidas en los ensayos descritos en la WO2005/028469 o como se describió en los Ejemplos aquí.

Los compuestos de la presente invención poseen propiedades antiproliferativas tal como propiedades anticancerosas que se cree que surgen de su actividad inhibidora de la tirosina quinasa del receptor de la familia de erbB, y particularmente un perfil erbB2/ EGF y/o erbB3/EGF mezclado.

En correspondencia, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas solo o en parte por el receptor erbB de las tirosina quinasas, es decir, los compuestos pueden ser usados para producir un efecto inhibidor de la tirosina quinasa del receptor erbB en un animal de sangre caliente en necesidad de tal tratamiento. Así los compuestos de la presente

invención proporcionan un método para el tratamiento de células malignas caracterizado por la inhibición de uno o más del receptor de las tirosina quinasas de la familia de erbB. Particularmente los compuestos de la invención pueden ser usados para producir un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico y/o antiinvasivo mediado solo o en parte por la inhibición del receptor erbB de las tirosina quinasas. Particularmente, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de uno o más receptores erbB de las tirosina quinasas, que están involucrados en los Pasos de transducción de la señal que conduce a la proliferación y supervivencia de estas células tumorales. En correspondencia los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de la soriasis, hiperplasia prostática benigna (BPH), aterosclerosis y restenosis y/o cáncer proporcionando un efecto antiproliferativo, particularmente en el tratamiento de los cánceres sensibles al receptor erbB de la tirosina quinasa. Tales tumores benignos o malignos pueden afectar cualquier tejido e incluyen los tumores no sólidos tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y también tumores sólidos, por ejemplo cánceres del conducto biliar, hueso, vejiga, cerebro/CNS, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de próstata, renal, piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval.

Cuando se habla del cáncer, particularmente se refiere al cáncer esofágico, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, tumor de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón – cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer renal, linfoma y leucemia. En una realización se refiere al cáncer de mama, por ejemplo cáncer de mama positivo al receptor hormonal. En otra realización el cáncer se refiere a SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y/o cáncer de mama. En otra realización el cáncer se refiere a SCLC. En otra realización el cáncer se refiere a cáncer gástrico. Además, se refiere a NSCLC. Además, se refiere al cáncer colorrectal. Además, se refiere al cáncer de ovario. Además, más particularmente se refiere al cáncer de mama. Además, más particularmente se refiere al cáncer de mama positivo al receptor hormonal, especialmente al cáncer de mama positivo al receptor hormonal en mujeres postmenopáusicas. En una realización se refiere al cáncer de mama positivo al receptor hormonal no metastásico en estadio temprano, por



ejemplo cáncer de mama positivo al receptor hormonal no metastásico en estadio temprano en mujeres postmenopáusicas. Aún además se refiere al cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona no metastásico en estadio temprano, especialmente al cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona no metastásico en estadio temprano en mujeres postmenopáusicas. Además, más particularmente se refiere al cáncer de mama positivo al receptor hormonal metastásico, especialmente a cáncer de mama positivo al receptor hormonal metastásico en mujeres postmenopáusicas. Aún además se refiere al cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona metastásico, especialmente al cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona metastásico en mujeres postmenopáusicas. Además, se refiere al cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, melanoma, cáncer cervical y/o cáncer renal. Además se refiere al cáncer endometrial, hígado, estómago, de tiroides, rectal y/o de cerebro. En otra realización de la invención, particularmente el cáncer está en un estado no metastásico. En otra realización de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico. En una realización adicional de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer produce metástasis en la piel. En una realización adicional de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer produce metástasis linfática. En una realización adicional de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer produce metástasis cerebral.

Cuando se habla de tratamiento del cáncer se refiere particularmente este es el tratamiento de tumores cancerosos que expresan uno o más receptores de la familia de erbB, por ejemplo los receptores EFGR, erbB2 y/o erbB3. El efecto anticanceroso del difumarato del Compuesto (I) de acuerdo con la invención puede ser medido en términos de uno o más de efecto antitumoral, la extensión de la respuesta (por ejemplo volumen del tumor reducido o peso del tumor reducido), la velocidad de respuesta, la tasa de beneficio clínico (la suma de la respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable) el tiempo de progreso de la enfermedad, supervivencia sin progreso y la tasa de supervivencia total. Tales puntos finales del ensayo clínico son bien conocidos y son descritos en por ejemplo la publicación de FDA "Guidance for Industry Clinic Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics" Mayo 2007 (www.fda.gov/CbER/gdlns/clintrialend.htm). Los efectos antitumorales del difumarato del Compuesto (I) de acuerdo con la invención pueden ser por ejemplo, uno o más de

inhibición del crecimiento del tumor, retraso en el crecimiento del tumor, regresión del tumor, contracción del tumor, aumento de tiempo para el recrecimiento del tumor cuando cesa el tratamiento o ralentización del progreso de la enfermedad.

El uso del difumarato del Compuesto (I) también puede tener un efecto benéfico en la prevención del inicio del cáncer en animales de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona difumarato del Compuesto (I), para su uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona difumarato del Compuesto (I), para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Así de acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona el uso de difumarato del Compuesto (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto (I).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona difumarato del Compuesto (I), para su uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición del receptor erbB de las tirosina quinasas, tal como una combinación de EGFR y erbB2 y/o EGFR y erbB3, que están involucrados en la transducción de la señal que conducen a la proliferación de células tumorales.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de difumarato del Compuesto (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición del receptor erbB de las tirosina quinasas, tal como una combinación de EGFR y erbB2 y/o EGFR y erbB3, que están involucrados en los Pasos de transducción de la señal que conducen a la proliferación de células tumorales.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de uno o más de receptores de las tirosina quinasas de la familia de erbB, tal como una combinación de EGFR y erbB2 y/o EGFR y erbB3, que están

involucrados en los Pasos de transducción de la señal que conducen a la proliferación y/o supervivencia de las células tumorales que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto (I).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del difumarato del Compuesto (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa de EGFR y erbB2 combinado.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa de EGFR y erbB2 combinado que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto (I).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona difumarato del Compuesto (I), para su uso en proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa de EGFR y erbB2 combinado.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del difumarato del Compuesto (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa en dos o más receptores seleccionados de EGFR, erbB2 y erbB3.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa en dos o más receptores seleccionados de EGFR, erbB2 y erbB3, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto (I).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona difumarato del Compuesto (I), para su uso en proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa en dos o más receptores seleccionados de EGFR, erbB2 y erbB3.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de difumarato del Compuesto (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección (por ejemplo un tumor) mediada totalmente o en parte por la fosforilación de un heterodímero de erbB2/erbB3.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para el tratamiento de una afección (por ejemplo un tumor) mediada totalmente o en parte por la fosforilación de un heterodímero de erbB2/erbB3, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto (I).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona difumarato del Compuesto (I), para su uso en el tratamiento de una afección (por ejemplo un tumor) mediada totalmente o en parte por la fosforilación de un heterodímero de erbB2/erbB3.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de difumarato del Compuesto (I) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de hueso, de vejiga, de cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón
10 (particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval y particularmente un cáncer seleccionado de cáncer de mama, gástrico, colorrectal, de cabeza y cuello, de ovario y pulmón, más particularmente cáncer de mama).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se
15 proporciona un método para tratar un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de hueso, de vejiga, cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval y
20 particularmente un cáncer seleccionado de cáncer de mama, gástrico, colorrectal, de cabeza y cuello, de ovario y de pulmón, más particularmente cáncer de mama en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto (I).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona difumarato del
25 Compuesto (I), para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de hueso, de vejiga, de cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval y
30 particularmente un cáncer seleccionado de cáncer de mama, gástrico, colorrectal, de cabeza y cuello, de ovario y de pulmón, más particularmente cáncer de mama).

Como se mencionó anteriormente el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular necesariamente será



variado dependiendo de, entre otras cosas, el hospedero tratado, la ruta de administración y la gravedad de la enfermedad que está siendo tratada.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende el difumarato del Compuesto (I), en asociación
5 con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un cáncer

Para evitar dudas, cuando el tratamiento del cáncer es indicado, será entendido que este también se refiere a la prevención de la metastásis y el tratamiento de la metastásis, es decir, el cáncer diseminado. Por lo tanto el Compuesto (I) y el difumarato del

10 Compuesto (I) de la presente invención pueden ser usados para tratar un paciente que no tiene metastásis para detener que ocurra, o para alargar el período de tiempo antes que esto ocurra, y para un paciente que ya tiene metastásis para tratar la metastásis en sí misma. Además el tratamiento del cáncer también se refiere al tratamiento de un tumor primario o tumores establecidos y tumor primario o tumores en desarrollo. En un aspecto
15 de la invención el tratamiento del cáncer se relaciona con la prevención de la metastásis.

En otro aspecto de la invención el tratamiento del cáncer se relaciona con el tratamiento de la metastásis. En otro aspecto de la invención el tratamiento del cáncer se relaciona con el tratamiento de un tumor primario o tumores establecidos o tumor primario o tumores en desarrollo. En una realización el tratamiento del cáncer se relaciona con un tratamiento
20 adyuvante. En otra realización el tratamiento del cáncer se refiere al tratamiento neoadyuvante del cáncer. En correspondencia en una realización de la invención el difumarato del Compuesto (I) de acuerdo con la invención es usado como un tratamiento adyuvante del cáncer de mama sensible a las hormonas, particularmente como un tratamiento adyuvante del cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno en mujeres

25 postmenopáusicas. En otra realización de la invención el difumarato del Compuesto (I) de acuerdo con la invención es usado como un tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama sensible a las hormonas, particularmente como un tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama sensible al receptor de estrógeno y/o progesterona en mujeres postmenopáusicas. En otra realización el difumarato del Compuesto (I) es usado para tratar el cáncer de mama
30 sensible a las hormonas (positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona), avanzado (metastásico) particularmente el cáncer positivo al receptor de estrógeno avanzado en mujeres postmenopáusicas.

En una realización adicional el difumarato del Compuesto (I) de acuerdo con la invención puede ser usado como una terapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama sensible a las hormonas en pacientes. En otra realización el difumarato del Compuesto (I) de acuerdo con la invención no es usado como un tratamiento neoadyuvante.

El término “terapia adyuvante” se refiere a un tratamiento dado después de la eliminación del tumor primario. Cuando el cáncer es cáncer de mama, la eliminación del tumor primario puede ser efectuada, por ejemplo, mediante cirugía (por ejemplo lumpectomía o mastectomía) y/o radioterapia.

El término “terapia neoadyuvante” se refiere a un tratamiento dado antes de la eliminación del tumor primario mediante cirugía o radioterapia.

Aquí, el tratamiento del cáncer también se refiere a la prevención del cáncer *per se*.

En una realización de la invención el difumarato del Compuesto (I) es usado en combinación con un agente endocrino adecuado para su uso en el tratamiento del cáncer de mama. Por ejemplo, una combinación del difumarato del Compuesto (I) y un agente endocrino seleccionado de un inhibidor de aromatasas, un modulador del receptor de estrógeno selectivo, un agonista LHRH y regulador hacia abajo del receptor de estrógeno. Por ejemplo, una combinación del difumarato del Compuesto (I) y un inhibidor de aromatasas. Por ejemplo una combinación del difumarato del Compuesto (I) y tamoxifeno. Por ejemplo una combinación del difumarato del Compuesto (I) y anastrozol. Por ejemplo una combinación del difumarato del Compuesto (I) y letrozol. Por ejemplo una combinación del difumarato del Compuesto (I) y exemestano. La combinación del difumarato del Compuesto (I) y una terapia endocrina puede ser particularmente adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer de mama como es descrito aquí. Por ejemplo, la combinación puede ser útil en el tratamiento de cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona metastásico. Como alternativa la combinación puede ser útil como un tratamiento adyuvante del cáncer de mama, particularmente como un tratamiento adyuvante del cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona. La combinación también puede ser útil en el tratamiento del cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona en pacientes que no han recibido terapia endocrina previa (por ejemplo un modulador del receptor de estrógeno selectivo tal como tamoxifeno, un inhibidor de aromatasas tal como anastrozol o regulador hacia abajo del receptor de estrógeno).

En correspondencia, en una realización de la invención se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona avanzado (metastásico) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto (I) en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa tal como anastrozol,

donde dicho animal no ha sido previamente tratado con una terapia endocrina tal como por ejemplo, a modulador del receptor de estrógeno selectivo tal como tamoxifeno, un inhibidor de aromatasa tal como anastrozol o regulador hacia abajo del receptor de estrógeno.

En otra realización de la invención se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona no metastásico en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto (I) en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa tal como anastrozol,

donde dicho animal no ha sido previamente tratado con una terapia endocrina tal como por ejemplo, un modulador del receptor de estrógeno selectivo tal como tamoxifeno, un inhibidor de aromatasa tal como anastrozol o regulador hacia abajo del receptor de estrógeno. En esta realización la combinación es de manera adecuada administrada como un tratamiento adyuvante.

En las dos realizaciones anteriores para el tratamiento del cáncer de mama, el animal de sangre caliente es de manera adecuada una mujer post-menopáusica. El término “post-menopausia” incluye a las mujeres que son postmenopáusicas de manera natural y las mujeres donde la menopausia ha sido inducida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agonista LHRH tal como goserelina. Será entendido que donde se declare aquí que un paciente “no ha sido previamente tratado con una terapia endocrina”, se pretende que el tratamiento de un paciente con un agonista LHRH para inducir la menopausia temprana en el paciente no sea considerado como “previamente tratado con una terapia endocrina”. En correspondencia, los pacientes que han sido tratados con un agonista LHRH para inducir la menopausia temprana no están excluidos de aquellas realizaciones que son descritas aquí como no siendo “tratado con una terapia endocrina”.

En otra realización el difumarato del Compuesto (I) es usado en combinación con un taxano tal como paclitaxel o docetaxel. Esta combinación puede ser útil en el

tratamiento del cáncer de mama. Por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de mama (de un cáncer de mama especialmente avanzado o metastásico) que tiene una baja sobreexpresión de erbB2. El término “baja sobreexpresión de erbB2” se refiere a tumores que son negativos a la hibridación in-situ fluorescente (FISH) con Her2. Los tumores
5 particulares que son de “baja sobreexpresión de erbB2” son aquellos que:

- (i) Her2 + por inmunohistoquímica (IHC); y/o
- (ii) Her2 ++ por IHC y negativo a la hibridación in-situ fluorescente (FISH) con Her2.

En correspondencia en una realización particular de la invención el difumarato del
10 Compuesto (I) es usado en combinación con un taxano tal como paclitaxel o docetaxel en el tratamiento de un cáncer con baja sobreexpresión de erbB2 seleccionado de uno o más de:

- (a) un cáncer de mama que es Her2 FISH negativo;
- (b) un cáncer de mama que es Her2+ por IHC; y
- 15 (c) un cáncer de mama que es Her2++por IHC y Her2 FISH negativo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para el tratamiento del cáncer de mama con baja sobreexpresión de erbB2 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del
20 Compuesto (I) en combinación con una cantidad efectiva de un taxano tal como paclitaxel o docetaxel.

Aquí, cuando el término “combinación” es usado será entendido que este se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención “combinación” se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención
25 “combinación” se refiere a administración separada. En un aspecto adicional de la invención “combinación” se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el plazo para administrar el segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto benéfico de la combinación.

Como será entendido las referencias al uso del difumarato del Compuesto (I)
30 descrito en los métodos, usos y composiciones farmacéuticas descritas aquí, se refieren a cualquiera de los difumaratos descritos aquí, por ejemplo la Forma A.

Leyenda de las Figuras

81

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la forma libre del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 2A muestra una traza de la calorimetría diferencial de barrido en la forma libre del Compuesto (I). El eje x muestra la temperatura y el tiempo, el eje y muestra la potencia en mW. El texto de la Figura muestra la temperatura de inicio de las endoterma y la integral (mJ) de las curvas.

La Figura 2B es una traza termogravimétrica para la forma libre del Compuesto (I). El eje x muestra temperatura y tiempo, el eje y muestra el peso en mg. El texto en este gráfico muestra las pérdidas de peso en % y las pérdidas de peso absolutas de la muestra para el evento entre alrededor de 30 y 80°C.

La Figura 3 muestra un trazo de la isoterma de la Sorción Dinámica de Vapor para la forma libre del Compuesto (I). El eje x muestra el % humedad relativa, el eje y muestra el % cambio en masa de la muestra. "sorp" se refiere a un ciclo de adsorción y "desorp" a un ciclo de desorción.

La Figura 4 muestra un Patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma A del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 5 muestra una traza de la calorimetría diferencial de barrido en la Forma A del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra la temperatura y tiempo, el eje y muestra la potencia en mW. El texto en la Figura muestra la temperatura de inicio de la endoterma de fusión y la integral (mJ) de la curva.

La Figura 6 muestra una traza termogravimétrica para la Forma A del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra la temperatura y tiempo, el eje y muestra el peso en mg. El texto en este gráfico muestra las pérdidas de peso en % y pérdidas de peso absolutas de la muestra entre alrededor de 30 y 80°C.

La Figura 7 muestra un trazo de la isoterma de la Sorción Dinámica de Vapor para Forma A del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el % humedad relativa, el eje y muestra el % cambio en masa de la muestra. "sorc" se refiere a un ciclo de sorción y "desorc" a un ciclo de desorción.

La Figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma B del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma C del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 10 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma D del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma E del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

5 La Figura 12 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma F del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma G del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

10 La Figura 14 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma H del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma I del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 16 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma J del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

15 La Figura 17 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma K del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 18 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma L del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

20 La Figura 19 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma M del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 20 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma N del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 21 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma O del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

25 La Figura 22 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma P del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 23 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma Q del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

30 **Ejemplos**

La invención es ilustrada adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos, los cuales están destinados a elaborar varias realizaciones de la invención. Estos ejemplos no se pretende que, ni son contruidos para, limitar el alcance de la invención. Resultará claro

que la invención puede ser practicada de otra manera de la particularmente descrita aquí. Numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención son posibles en vistas de las enseñanzas de aquí y, por lo tanto, están dentro del alcance de la invención.

En los Ejemplos a menos que se declare otra cosa :

5 (i) los rendimientos son dados para ilustración solamente y no necesariamente son el máximo alcanzable;

(ii) los puntos de fusión fueron determinados por análisis DSC usando un aparato Mettler DSC820e; 1 – 2mg muestras fueron cuidadosamente pesados y analizados en un cacerola de muestra con agujeros; el calentamiento fue llevado a cabo a 10°C/minuto desde 10 25°C a 325°C; a menos que se declare otra cosa los puntos de fusión aquí se refieren a la temperatura de inicio de la endoterma de fusión medida usando DSC;

(iii) los espectros de masa fueron corridos con una energía del electrón de 70 voltios electrones en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa; donde sea indicado la ionización fue efectuada por impacto de electrones (EI), 15 bombardeo rápido de átomos (FAB) o electrospray (ESP); los valores para m/z son dados; generalmente, solamente los iones que indican la masa principal son reportados; y a menos que se declare otra cosa, el ión de masa citado es (MH)⁺ el cual se refiere al ión de masa protonado; la referencia a M⁺ es para el ión de masa generado por la pérdida de un electrón; y la referencia a M-H⁺ es para el ión de masa generado por la pérdida de un 20 protón;

(iv) cuando son dados, los datos NMR están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes per millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 500 MHz usando perdeuterio dimetil sulfóxido (DMSO-d₆) como solvente a menos que se indique otra cosa; 25 las siguientes abreviaturas han sido usadas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, amplio;

(v) los símbolos químicos tienen su significado usual; las unidades SI y los símbolo son usados;

(vi) las relaciones de los solvente son dadas en términos de volumen:volumen (v/v);

30 (vii) el análisis termogravimétrico fue llevado a cabo usando un equipo Mettler TG851 [1 – 5mg muestras fueron cuidadosamente pesados y analizados en una cacerola abierta; el calentamiento fue llevado a cabo a 10°C/minuto desde 25°C a 325°C.

(viii) el análisis de difracción de rayos X en polvo fue llevado a cabo usando un difractómetro de rayos X en polvo Siemens D5000 ajustado con un detector de centelleo; la fuente de rayos X fue Cu K α , dando una longitud de onda de 1.54Å; los datos fueron recogidos durante el rango 2-theta 2 – 40°, en incrementos de 2-theta 0.02°, con 1
5 segundo por incremento y fue categorizado en las categorías identificadas en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

% Intensidad relativa*	Definición
25 – 100	vs (muy fuerte)
10 – 25	s (fuerte)
3 – 10	m (medio)
1 – 3	w (débil)

* Las intensidades relativas son derivadas de los difractogramas medidas con ranuras fijas

10 [Como se declaró previamente, las personas versadas en el arte de la difracción de rayos X en polvo se percatarán que la intensidad relativa de los picos puede ser afectada, por ejemplo, por los granos de tamaño por encima de 30 micrones y relaciones de aspecto no unitarias, que pueden afectar el análisis de las muestras. Las personas versadas se percatarán también que la posición de las reflexiones puede ser afectada por altura precisa
15 a la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración cero del difractómetro. La planidad superficial de la muestra también puede tener un pequeño efecto. De ahí que los datos del patrón de difracción presentados no son tomados como valores absolutos (véase Jenkins, R & Snyder, R.L. ‘Introduction to X-Ray Powder Diffractometry’ John Wiley & Sons, 1996, para más información)];

20 (ix) La sorción dinámica de vapor fue medida usando un SMS DVS (Surface Measurement Systems Limited, UK). Las muestras fueron analizadas a 25°C usando un flujo de gas de 200 centímetros cúbicos por minuto. La humedad relativa (HR) fue aumentada desde 0% HR en los Pasos de 10% HR a 80% HR con el Paso final de 95% HR. La muestra fue luego desorbida usando el mismo patrón del Paso HR como la sorción; este procedimiento
25 fue luego repetido en un segundo ciclo de sorción/desorción. El equilibrio en cada Paso de humedad es fijado de manera que la tasa de cambio de peso con el tiempo (minuto) fue 0.002%.

83

(x) tasa de disolución intrínseca fue medida en un baño de disolución acoplado a un detector uv de fibra óptica.

(xi) la solubilidad en agua fue medida usando HPLC UV.

(xii) en los ejemplos que se dan a continuación, el número de moles y el rendimiento

5 mostrados se refieren a los materiales sin tratar y a reactivos del 100% p/p, por lo que, se tiene en cuenta la pureza de los materiales utilizados.

Ejemplo A

Preparación de 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoylmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina (Compuesto (I))

10 2-Cloro-N-metilacetamida (3.720 kg, 34.60 mol) y 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro (13.70 kg, 27.25 mol), se disolvieron en acetonitrilo (79.2 kg). A la suspensión agitada, a temperatura ambiente, fue añadida trietilamina (17.40 kg, 172.11 mol). La solución clara resultante fue calentada a
15 reflujo y mantenida durante 3 horas. La solución fue enfriada a 20°C (el producto cristalizó a 50°C). Agua (54.2 kg) fue añadida al reactor y la suspensión fue agitada durante otras 2 horas a 20°C. El producto fue filtrado y lavado con agua (34 kg) seguido por acetonitrilo frío (0°C) (13.0 kg). El producto fue recrystalizado a partir del acetonitrilo (94.6 kg), aislado por filtración y lavado con acetonitrilo frío (0°C) (13.2 kg). Una recrystalización
20 posterior de este producto fue entonces llevada a cabo como anteriormente a partir del acetonitrilo (75.2 kg). El sólido fue entonces secado bajo vacío para dar el producto del título como un sólido blanco (6.50 kg, 50%); Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.98 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.87 (d, 3H), 3.07 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.71 (s, 1H); Espectro de masa: MH⁺
25 474.

La 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina usada como el material de partida fue preparada como sigue:

Paso 1: 6-Acetoxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina hidrocloreuro

6-Acetoxi-7-metoxiquinazolin-4-ona (Solicitud Internacional de Patente
30 WO 96/15118, Ejemplo 39 de esta; 21.4 kg, 89.3 mol) se suspendieron en tolueno (150 kg). A esto fue añadido N-etildiisopropilamina (13.3 kg, 103 mol). La suspensión marrón fue calentada a 70°C y luego oxiclóruo de fósforo (36.0 kg, 228 mol) fue cargado. La

mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 5 horas. Más tolueno 84.0 kg) fue añadido seguido por 3-cloro-2-fluoroanilina (14.88 kg, 102 mol). La mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 2 horas durante ese tiempo un sólido precipitó. La suspensión fue enfriada a 25°C y mantenida a esta temperatura durante 93 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y la torta del filtro lavada con tolueno (2 x 55.5 kg). La torta fue lavada adicionalmente con una mezcla de etanol (24.5 kg) y agua (32.0 kg) dos veces, y luego etanol (50.5 kg) dos veces y el sólido entonces secado bajo vacío para dar el producto del título como un sólido beige (33.4 kg, 78%); ¹H NMR: 2.37 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.34 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); Espectro de masa: 362.4, 364.4.

Paso 2: 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina

6-Acetoxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina hidrocloreto del Paso 1 (33.5 kg, 69.6 mol) fue suspendida en metanol (198 kg). A la suspensión agitada a 25°C fue añadido agua (86 kg) e hidróxido de sodio (31.5 kg, 32%). La solución resultante fue agitada a 60°C durante 4.5 horas y luego enfriada a 25°C. Acético ácido (aproximadamente 16.0 kg) fue añadido hasta que un pH de 5.5-6.0 fue alcanzado, punto en el cual el producto precipita de la solución. Después de la adición de más metanol (5.5 kg) la suspensión fue agitada durante 90 minutos. El producto fue filtrado y luego lavado con 25% metanol acuoso (39.0 kg MeOH + 17.0 kg Agua) y luego metanol (55.5 kg). El sólido crudo fue secado bajo vacío a 40°C. El sólido crudo fue formado una pasta con agua (145 kg) y agitado durante 2 horas a 65°C. La pasta fue enfriada a 20°C y filtrada. La torta del filtro fue lavada con metanol (2 x 21.5 kg), y luego secada bajo vacío a 40°C para dar el producto del título como un sólido marrón claro (21.85 kg, 98%); ¹H NMR: 3.95 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.67 (br.s, 1H); Espectro de masa: 320.4, 322.4.

Paso 3: 6-[(1-tert-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi quinazolina

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina del Paso 2 (15.591 kg, 48.44 mol), *tert*-Butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato (preparado como en el Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829; 16.20 kg, 57.99 mol) y carbonato de potasio (7.978 kg, 57.73 mol) fueron disueltos en N-metilpirrolidinona

gk

(114.2 kg), y la mezcla fue calentada a 100°C con agitación. El calentamiento fue continuado a 100°C (95°C – 105°C) durante 5 horas. La mezcla fue luego enfriada a 80°C y apagada por la adición de agua (216.6 kg).

El lote fue agitado a 80°C durante otros 60 minutos y luego enfriado a 20°C durante 2 horas, tiempo durante el cual el producto cristalizó. El producto fue aislado por filtración. El producto fue disuelto en metanol caliente (reflujo) (200 L). A esta mezcla fue añadida agua (20 L), lo que indujo la cristalización. La suspensión fue enfriada a 0°C y filtrada. El secado al vacío a 50°C produjo el producto del título, 18.80 kg (77%); ¹H NMR: 1.40 (s, 9H), 1.60–1.65 (m, 2H), 1.95–2.00 (m, 2H), 3.20–3.25 (m, 2H), 3.65–3.70 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Espectro de masa: 503.5, 505.5.

Paso 4: 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro

6-{[(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina del Paso 3 (18.80 kg, 37.38 mol) fue suspendida en isopropanol (139.8 kg), y calentada a 40°C con agitación. Ácido clorhídrico (15.40 kg, ~156.3 mol) fue cargado en el recipiente durante 50 minutos, permitiendo que una exoterma de aproximadamente 9°C ocurra. Durante la carga del ácido, la suspensión se disolvió para dar una solución clara. La solución fue calentada lentamente a reflujo durante aproximadamente 90 minutos, y luego mantenida a reflujo durante otras 3 horas. El producto cristalizó durante este período de reflujo. La suspensión espesa fue enfriada a 0°C y filtrada. La torta del filtro fue lavada dos veces con isopropanol frío (0°C) (2 x 20.6 kg). El producto fue secado bajo vacío a 50°C para dar el producto del título, 13.60 kg (73%); ¹H NMR: 1.53–1.64 (m, 2H), 2.00–2.05 (m, 2H), 2.64–2.72 (m, 2H), 3.00–3.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Espectro de masa: 403.2, 405.2.

Ejemplo B Preparación de 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina (Compuesto (I))

2-Cloro-N-metilacetamida (24.22 g, 223.1 mmol) y 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro (86.00 g, 160.9 mmol), fueron formados una pasta en acetonitrilo (537 ml). A la suspensión agitada, a temperatura ambiente, fue añadida trietilamina (101 ml, 723.9 mmol). La reacción fue calentada a 75°C

mantenida durante 5 horas. La solución fue enfriada a 70°C y etanol (268 ml) añadido. La reacción fue enfriada a 45°C y agua (9.6 ml) añadida. El Compuesto (I) (0.42 g) fue añadido para establecer la cristalización y luego la pasta enfriada a 20°C durante 2 horas. Después de la agitación durante otras 12 horas el producto fue aislado por filtración. La
5 torta del filtro fue lavada dos veces con acetonitrilo (102 ml): etanol (51 ml): agua (1.8 ml) y luego con agua (153 ml). El producto fue secado *al vacío* a 60°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (45.9g, 60%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.76 – 1.87 (m, 2 H) 2.01 – 2.11 (m, 2 H) 2.35 – 2.44 (m, 2 H) 2.64 (d, *J*=4.74 Hz, 3 H) 2.72 – 2.80 (m, 2 H) 2.95 (s, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.51 – 4.63 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.29 (td, *J*=8.08, 1.29 Hz, 1 H) 7.46 – 7.58 (m, 2 H) 7.75 (q, *J*=4.60 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.38 (s, 1
10 H) 9.59 (s, 1 H) Espectro de masa: MH⁺ 474.

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro usado como el material de partida fue preparado como sigue:

Paso 1: 6-[(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi quinazolina
15

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (preparado como es descrito en el Paso 2 de Ejemplo A; 60.00 g, 0.1828 mol), *tert*-Butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato (88.04 g, 0.3107 mol) y carbonato de potasio (30.31 g, 0.2193 mol) fueron suspendidos en etanol (584 ml) y agua (58 ml), y la mezcla
20 fue calentada a reflujo con agitación. El calentamiento fue continuado a reflujo durante 16.5 horas. La mezcla fue luego enfriada a 70°C y agua (234 ml) fue añadida durante 60 minutos.

El lote fue agitado a 65°C durante otras 2 horas para establecer la cristalización. La pasta fue enfriada a 20°C durante 6 horas. El producto fue aislado por filtración. La torta
25 del filtro fue formada una pasta con etanol acuoso (etanol 117 ml, agua 58 ml) y luego del desplazamiento lavada con etanol acuoso (etanol 117 ml, agua 58 ml). La torta del filtro fue entonces formada una pasta con agua (175 ml) y luego del desplazamiento lavada con agua (175 ml). El producto fue secado *al vacío* a 40°C para dar el compuesto del título (81.5 g, 84%); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 1.60 – 1.70 (m, 2 H) 1.96 – 2.04 (m, 2 H) 3.23 – 3.30 (m, 2 H) 3.65 – 3.75 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.68 – 4.75 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.29 (t, *J*=8.06 Hz, 1 H) 7.49 (t, *J*=7.50 Hz, 1 H) 7.54 (t, *J*=7.19 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H); Espectro de masa: 503.5, 505.5.
30

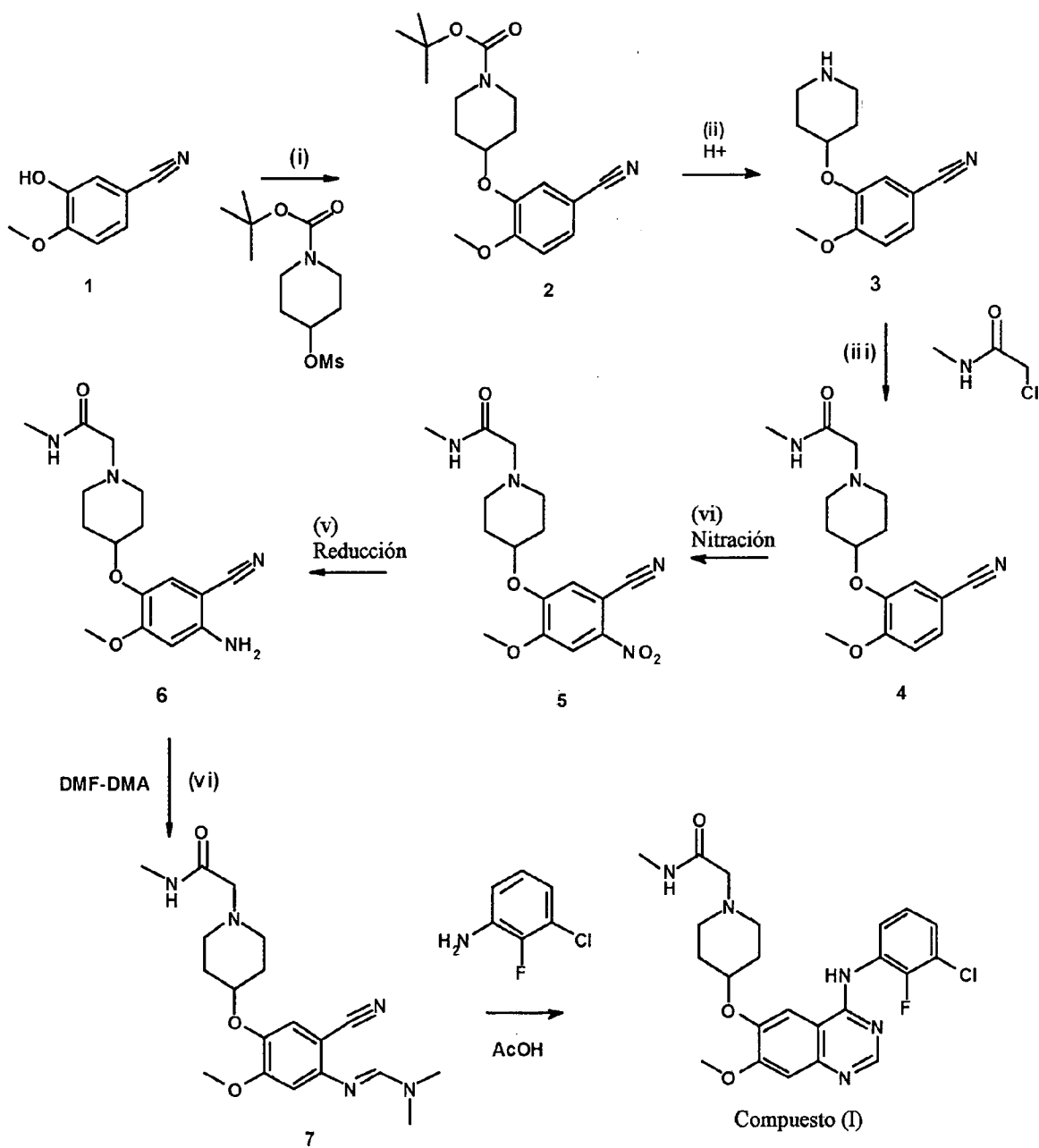
Paso 2: 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro

6-[(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (10.00 g, 0.1879 mol) fue suspendida en alcoholes metilados
5 industriales (95 ml), y calentada a 35°C con agitación. Ácido clorhídrico (6.59 ml, aproximadamente 0.7891 mol) fue cargado en el recipiente permitiendo que una exoterma de aproximadamente 5.5°C ocurra. Durante la carga del ácido, la suspensión disuelta para dar una solución clara. La solución fue calentada lentamente a 70°C durante aproximadamente 90 minutos, y luego mantenida a 70°C durante 1 hora más. La reacción
10 es entonces enfriada a 0°C durante 4 horas, tiempo durante el cual el producto cristaliza. El producto fue aislado por filtración y luego la torta del filtro fue lavada dos veces con alcoholes metilados industriales (2 x 14 ml). El producto fue secado *al vacío* a 50°C para dar el producto del título (9.04 g, 88%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.91 – 2.01 (m, 2 H) 2.27 – 2.35 (m, 2 H) 3.15 – 3.26 (m, 2 H) 3.26 – 3.35 (m, 2 H) 4.02 (s, 3 H)
15 5.07 – 5.15 (m, 1 H) 7.35 (td, *J*=8.08, 1.29 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.52 (ddd, *J*=8.03, 5.23 Hz, 1 H) 7.63 (ddd, *J*=8.22, 6.76, 1.62 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 9.02 – 9.13 (m, 1 H) 9.20 – 9.31 (m, 1 H) 12.51 (br. s., 1 H)); Espectro de masa: 403.2, 405.2.

20

Ejemplo C Preparación de 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina (Compuesto (I))

El Compuesto (I) fue preparado de acuerdo con el esquema mostrado a
25 continuación:



2-[4-(5-ciano-4-[[[(dimetilamino)metileno]amino}-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (7, 7.00g, 17.71mmoles), fue suspendida en metoxibenceno (35.8g). Acético ácido (16.6g) fue cargado y a la solución resultante fue añadida 3-cloro-2-fluoroanilina (2.71g, 18.07mmoles). La mezcla de reacción fue calentada a 90°C durante 20 horas y luego enfriada a 20°C. Agua (37.04g) fue cargado a la mezcla de reacción, y la capa orgánica desechada. A la mezcla acuosa resultante fue cargado isopropanol (39.00g), seguido por amoníaco acuoso (20.79g, 25%). La mezcla de reacción fue calentada a 30°C y sembrada con el Compuesto (I), que indujo la cristalización. La reacción fue luego enfriada a 0°C y el producto aislado por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con una mezcla de agua (7.28g) e isopropanol (4.68g), y luego secada para proporcionar el

fb

Compuesto (I) (5.65g, 55% rendimiento); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.79 (m, 2 H) 2.04 (m, 2 H) 2.38 (m, 2 H) 2.62 (d, $J=4.5$ Hz, 3 H) 2.74 (m, 2 H) 2.94 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.56 (tt, $J=8.1, 3.8$ Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 7.73 (q, $J=4.5$ Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.56 (br.s, 1 H); Espectro de masa: m/z ($M + \text{H}$) $^+$ 474.2, 476.2.

2-[4-(5-ciano-4-[(dimetilamino)metileno]amino)-2-metoxifenoxi]piperidin-1-il]-*N*-metilacetamida (7), usada como el material de partida fue preparada como sigue:

Paso 1. Preparación de tert-butil 4-(5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato (2)

3-hidroxi-4-metoxibenzonitrilo (1, 6.00g, 39.62mmole), *tert*-butil (4-metanosulfonilo) piperidina-1-carboxilato (16.6g, 59.44mmoles) (Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829); y carbonato de potasio (6.71g, 47.55mmoles) fueron suspendidos en isopropanol (78.98g) y la mezcla fue calentada a reflujo con agitación. *tert*-Butil (4-metanosulfonilo) piperidina-1-carboxilato (2.08g, 7.43mmoles) adicional fue añadido para forzar la reacción al completamiento. La mezcla fue entonces enfriada y apagada por la adición de agua (100.47g). La siembra con *tert*-butil 4-(5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato (2) seguido del enfriamiento a 0°C resultó en un producto cristalino, que fue aislado por filtración. La torta del filtro fue lavada con una mezcla de agua (8.86g) e isopropanol (6.97g), seguido por agua (23.64g) y luego secada para dar el compuesto del título (10.75g, 80% rendimiento); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 1.48 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H) 3.13 (m, 2 H) 3.67 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.56 (tt, $J=8.1, 3.8$ Hz, 1 H) 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1 H) 7.51 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H); Espectro de masa: m/z ($M + \text{H}$) $^+$ 333.1.

Paso 2. Preparación de 4-metoxi-3-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (3)

Tert-butil 4-(5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato (2, 39.31g, 118.26mmoles) fue suspendido en etanol (155.53g) y calentado a 40°C. A esta pasta fue lentamente añadido HCl (46.61g, 573.04mmoles). La mezcla fue calentada a 60°C y mantenida durante 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 20°C y la semilla fue cargada iniciando la cristalización. El sólido resultante fue aislado por filtración a 0°C, lavado dos veces con etanol (62.21g) y luego secado para dar el compuesto del título como la sal de hidrocloreto (29.84g, 77% rendimiento); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.84 (m, 2 H) 2.09 (m, 2 H) 3.02 (ddd, $J=12.7, 8.9, 3.4$ Hz, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H)

4.63 (tt, $J=7.7$, 3.6 Hz, 1 H) 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.45 (dd, $J=8.5$, 1.9 Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 9.16 (br. s, 2 H); Espectro de masa: m/z (M + H)⁺ 233.2.

Paso 3. Preparación de 2-[4-(5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (4)

5 La sal de 4-metoxi-3-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo hidrocloreto (**3**, 28.36g, 95.82mmoles), 2-cloro-N-metilacetamida (12.37g, 114.98mmoles) y carbonato de potasio (33.11g, 239.55mmoles) fueron suspendidos en acetonitrilo (161.36g). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 20°C y agua (386.26g) fue cargada. La reacción fue calentada a 75°C y el volumen reducido por
10 destilación. Con el enfriamiento ocurrió la cristalización. El sólido resultante fue aislado por filtración, lavado dos veces con agua (77.25g y 128.75g) y luego secado para dar el compuesto del título (27.95g, 94% rendimiento); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.68 (m, 2 H) 1.91 (m, 2 H) 2.29 (m, 2 H) 2.61 (d, $J=4.7$ Hz, 3 H) 2.67 (m, 2 H) 2.88 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.41 (tt, $J=8.3$, 4.0 Hz, 1 H) 7.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 7.40 (dd, $J=8.4$, 1.9
15 Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H) 7.68 (q, $J=4.7$ Hz, 1 H); Espectro de masa: m/z (M + H)⁺ 304.2.

Paso 4. Preparación de 2-[4-(5-ciano-2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (5)

2-[4-(5-Ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (**4**, 8.78g, 26.11mmoles) fue suspendida en acético ácido (22.82g, 364.87mmoles) y la mezcla de
20 reacción resultante enfriada a 5°C. A esto fue añadido ácido sulfúrico (23.64g, 234.95mmoles) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30°C. A la solución resultante fue añadido ácido nítrico (2.40g, 26.63mmoles). La mezcla de reacción fue entonces calentada a 35°C y mantenida durante 3 horas. Ácido nítrico adicional (117 mg, 1.31 mmoles) y ácido sulfúrico (1.31g 13.1 mmoles) fueron cargados y la mezcla de
25 reacción fue calentada a 35°C durante 30 minutos. La solución fue enfriada a 20°C y apagada con amoníaco acuoso (92.45g 1.36 moles), resultando en un aumento de la temperatura a 50°C. A la pasta resultante fue añadido, propionitrilo (61.58g 1.12 moles) y agua (19g). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C resultando en una solución clara,
30 la cual después de asentarse dio dos capas. La capa del fondo fue eliminada. La mezcla de reacción fue enfriada a 20°C resultando en una pasta espesa. El sólido fue aislado por filtración, lavado con propionitrilo (6.16g 112.0 mmoles) y secado para proporcionar el compuesto del título (7.44g, 82% rendimiento); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.72 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.35 (m, 2 H) 2.61 (d, $J=4.7$ Hz, 3 H) 2.66 (m, 2 H) 2.90 (s, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.73 (tt, $J=8.4, 4.0$ Hz, 1 H) 7.71 (q, $J=4.7$ Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H). Espectro de masa: m/z ($M + H$)⁺ 349.2

Paso 5. Preparación de 2-[4-(4-amino-5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (6)

2-[4-(5-Ciano-2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (5, 7.42g, 19.38mmoles) fue suspendida en agua (44.52g) y metanol (5.35g). A esto fue añadido ditionita de sodio (11.91g, 58.15mmoles) y la mezcla de reacción resultante fue calentada a 60°C. A la mezcla de reacción fue añadido ácido clorhídrico (46.98g, 463.89mmoles)), resultando en una solución, la cual fue mantenida a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a 20°C. Hidróxido de sodio acuoso (15.51g 182.2 mmoles) fue cargado seguido por 2-metiltetrahidrofurano (58.0g). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C, la cual después de asentarse dio dos capas y la capa acuosa inferior fue desechada. El volumen de la mezcla de reacción fue reducido por destilación al vacío y metil tert-butil éter (18.54g) fue añadido para dar una pasta que fue enfriada a 10°C y luego el sólido fue recogido por filtración. El sólido fue lavado con 2-metiltetrahidrofurano (5.8g) y secado para dar el compuesto del título (5.4g, 78% rendimiento); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.62 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.20 (m, 2 H) 2.60 (d, $J=4.7$ Hz, 3 H) 2.65 (m, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.00 (tt, $J=8.3, 4.0$ Hz, 1 H) 5.66 (br. s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.65 (q, $J=4.7$ Hz, 1 H) Espectro de masa: m/z ($M + H$)⁺ 319.2

Paso 6. Preparación de 2-[4-(5-ciano-4-[(dimetilamino)metileno]amino)-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (7)

2-[4-(4-Amino-5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (6, 18.21g, 52.05mmoles) fue suspendida en 2-metiltetrahidrofurano (99.62g). A esto fue añadido acético ácido (162.79mg), y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA) (8.63g, 70.27mmoles) y la mezcla de reacción resultante fue calentada a 76°C durante 16 horas. N,N-dimetilformamida dimetil acetal adicional (639.41mg, 5.20mmoles) fue añadido a la mezcla de reacción para asegurar la reacción completada. La mezcla de reacción fue enfriada a 30°C tiempo durante el cual ocurrió la cristalización. El sólido resultante fue aislado por filtración, lavado con 2-metiltetrahidrofurano (14.23g) y secado para proporcionar el compuesto del título (19.53g, 97% rendimiento); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.65 (m, 2 H) 1.86 (m, 2 H) 2.24 (m, 2 H) 2.60 (d, $J=4.7$ Hz, 3 H) 2.66

(m, 2 H) 2.87 (s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.19 (tt, $J=8.2, 3.8$ Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.67 (q, $J=4.7$ Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H); Espectro de masa: m/z ($M + H$)⁺ 374.2.

5 **Actividad Biológica**

La actividad del Compuesto (I) fue evaluada para probar su capacidad para:

a) inhibir la activación (fosforilación) de EGFR, ErbB2 y ErbB3 en las células estimuladas por ligandos; y

b) inhibir la proliferación basal y estimulada por ligandos de células MCF-7.

10

a) Compuesto (I) en Ensayos Conducidos por Ligandos

Métodos:

Las células KB y células MCF-7 fueron obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC) y rutinariamente cultivadas en RPMI 1640 (libre de Fenol rojo) + 10% Suero Fetal de Ternero + 2mM L-Glutamina.

15

Tratamiento y Lisis de Células:

Las células KB fueron sembradas a 5000células/pocillos y las células MCF-7 a 4000células/pocillos en placas de 96 pocillos en medio RPMI 1640 conteniendo 10% FBS. Las células fueron incubadas durante 72 horas antes de reemplazar el medio con medio RPMI 1640 libre de suero durante 24 horas. Las células fueron luego tratadas con el Compuesto (I) durante 90 minutos a concentraciones que oscilan de 0-10μM. Inmediatamente antes de la lisis celular, las células MCF-7 y KB fueron incubadas durante 5 minutos con el ligando (heregulina (“HRG”) para las células MCF-7 y factor de crecimiento epidérmico (“EGF”) para las Células KB) a concentraciones requeridas para aumentar la fosforilación del receptor a 90% de (ED₉₀) máx. para permitir la comparación entre los ensayos.

20

25

Medición de p-EGFR, p-ErbB2 y p-ErbB3:

El estado p-EGFR de las células KB fue medido usando el kit ELISA Duoset fosfo-EGFR Humano (R&D systems, EGFR #DYC1854, pEGFR #DYC1095 total). Los contenidos de p-ErbB2 y p-ErbB3 de las células MCF-7 fueron medidos usando el Kit ELISA Duoset fosfo-EGFR Humano (R&D systems, DYC1768) y Kit ELISA Duoset

30

fosfo-ErbB3 Humano (R&D systems, DYC1769) respectivamente. Los kits midieron la fosforilación de la tirosina en la célula completa de EGFR, ErbB2 o ErbB3. Los ensayos fueron realizados de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes, con 50µl lisado añadido por pocillo.

5

Resultados:

Los resultados son resumidos en la Tabla 3

Tabla 3 Actividad del Compuesto (I) contra p-EGFR (en Células KB) y p-ErbB2 y p-ErbB3 (en células MCF-7)

Compuesto	p-EGFR	p-ErbB2	p-ErbB3
	Geo Medio IC ₅₀ (95% CIR*)	Geo Medio IC ₅₀ (95% CIR)	Geo Medio IC ₅₀ (95% CIR)
Compuesto (I)	0.004 (1.377)	0.003 (1.817)	0.004 (1.89)

10 * Relación del Intervalo de Confidencia.

La Tabla 3 muestra que el Compuesto (I) es un potente inhibidor de fosfo-EGFR, fosfo-ErbB2 y fosfo-ErbB3 en estas células.

b) Compuesto (I) en el ensayo de proliferación de células MCF-7 basal o estimulada por HRG

15

Métodos:

Las células MCF-7 fueron cultivadas rutinariamente en DMEM (libre de Fenol rojo) + 10% Suero Fetal de Bovino + 2mM L-Glutamina.

Las células fueron sembradas a 4000 células por pocillo en placas de 96 pocillos en medio DMEM con 1% FBS tratado con carbón vegetal/dextrano y 2mM glutamina y se dejaron reposar durante 4 horas antes del tratamiento con el Compuesto (I) a concentraciones que oscilaban entre 0-3µM y 0-10µg/ml respectivamente. Dos horas después del tratamiento, las células fueron incubadas con 10ng/ml HRG, una concentración requerida para aumentar la proliferación de las células MCF-7 hasta un 90% de (ED₉₀) máx. Los pocillos basales no fueron estimulados con ligando. Después de la

25

incubación durante 4 días, la viabilidad celular se evaluó usando un ensayo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS).

Antes de la determinación de IC₅₀ de las células tratadas con el compuesto estimuladas con HRG, el crecimiento basal medio a 96 horas fue sustraído de cada una de las lecturas de manera que la proliferación conducida a través de la señalización-HRG fue evaluada. Los valores IC₅₀ basales son expresados como GI₅₀, es decir, el número de células en la placa el día 0 (lectura de línea base) fue sustraído de la lectura 96 horas más tarde.

Resultados:

Los resultados son resumidos en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4 Valor IC₅₀ de la proliferación estimulada por HRG

Compuesto	Geo Medio IC ₅₀	95% CIR
Compuesto (I)	0.061µM	2.421

Tabla 5 Valores GI₅₀ de la proliferación basal

Compuesto	Geo Medio GI ₅₀	95% CIR
Compuesto (I)	1.094µM	4.423

En las células KB, la estimulación con EGF, el cual se une específicamente al EGFR, provoca la fosforilación y, por lo tanto, la activación de este receptor. De manera similar, en las células MCF-7, HRG, que se une específicamente a ErbB3, provoca que forme heterodímeros con ErbB2 y ambos receptores se fosforilan y activan. La Tabla 4 muestra que el Compuesto (I) es un potente inhibidor de la proliferación de MCF-7 estimulada por HRG. Se cree que estos efectos sobre la proliferación son debidos a las actividades de estos compuestos sobre los heterodímeros ErbB2/ErbB3, siendo el Compuesto (I) un inhibidor mucho más potente de este heterodímero.

Los ensayos de MCF-7 basales representan una situación donde no hay estimulación o activación aumentada de la heterodimerización de erbB2/erbB3. La Tabla 5 muestra que incluso en tales condiciones el Compuesto (I) inhibe MCF-7.

Ejemplo 1

Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A

Una solución de ácido fumárico (2.7 g, 23.22mmol) en metanol (95 ml) fue añadida a una mezcla de 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (Compuesto (I)) (5.62g a 89% p/p, 10.55 mmol) en isopropanol (100 ml) manteniendo la temperatura >65°C. La mezcla fue calentada a reflujo durante una hora antes de la clarificación. La mezcla de reacción fue enfriada a 30°C durante 90 minutos y mantenida durante 30 minutos para establecer la cristalización. La reacción fue enfriada a 0°C durante 2 horas y mantenida durante 1 hora antes del aislamiento por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con isopropanol frío(2 x 10 ml) y secada *al vacío* a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5.84 g, 78%); Espectro ¹H NMR: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (amplio q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A

Una solución de ácido fumárico (1.4 kg, 12.1mol) en metanol (26.6 kg) fue añadida a una mezcla de 2-[4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (2.93 kg, 84.8% p/p, 5.24mol) en isopropanol (39 kg) manteniendo la temperatura >65°C. Un lavado en línea de metanol (3.6 kg) fue cargado. La mezcla fue calentada a reflujo durante una hora antes de la clarificación, seguido por un lavado en línea de metanol (7 kg). La mezcla de reacción fue destilada a presión atmosférica para eliminar 47 kg de destilados. Isopropanol (15.8 kg) fue añadido y la mezcla de reacción destilada para eliminar 15.6 kg de destilados. La cristalización ocurrió durante la destilación. Isopropanol (21 kg) fue añadido y la reacción enfriada a 0°C durante 8 horas y mantenida durante 1 hora antes del aislamiento por filtración. La torta del filtro fue lavada con 50:50 isopropanol frío:MeOH (4kg) seguido por isopropanol frío(4kg) y secada *al vacío* a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3.64 kg,

98%); Espectro ^1H NMR: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (amplio q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

5 Ejemplo 3

Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A

2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (Compuesto (I)) (60.19 g a 88% p/p, 111.8 mmol) fue disuelto en acetato de etilo (1550 ml). La solución fue clarificada por filtración y el filtro lavado con acetato de etilo (53 ml). La solución fue enfriada a 40°C. Una solución clarificada de ácido fumárico (26.60 g, 257.0mmol) en isopropanol (408 ml) fue entonces añadida durante 1 hora. El filtro usado para clarificar la solución de ácido fumárico fue entonces lavado con isopropanol (37 ml). Después de mantenerla durante 1 hora a 40°C la reacción fue enfriada a 20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue mantenida durante 13.5 horas antes de aislar el producto por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con acetato de etilo (82 ml) : isopropanol (24 ml) y luego secada *al vacío* a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (72.32 g, 90%);

20 Espectro ^1H NMR: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (amplio q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

Ejemplo 4

25 Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A

2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (Compuesto (I)) (2.75 g a 100% p/p asumido, 5.80 mmol) fue disuelta en acetato de etilo (94 ml) e isopropanol (14 ml). La solución fue destilada de manera que 25.2 ml de destilados fueron recogidos. La solución fue enfriada a 40°C. Una solución de ácido fumárico clarificada (1.38 g, 11.90 mmol) en isopropanol (21 ml) fue entonces añadida durante 1 hora. La semilla de la Forma A del difumarato del



Compuesto (I) fue añadida (3.7 mg, 5.3 μ mol). El filtro usado para clarificar la solución de ácido fumárico fue entonces lavado con isopropanol (2 ml). Después de mantenerla durante 1 hora a 40°C la reacción fue enfriada a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue mantenida durante 15 horas antes de aislar el producto por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con acetato de etilo (4.3 ml): isopropanol (1.2 ml) y luego secada *al vacío* a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (72.32 g, 90%); Espectro ^1H NMR: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (amplio q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

Ejemplo 5

Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A

2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (Compuesto (I)) (1g, 1.86mmoles) y ácido fumárico (0.44g, 3.81mmoles) fueron suspendidos en agua (4.4g) y calentados a 85°C. La mezcla de reacción fue enfriada a 60°C a 1°C/minuto y la semilla de la Forma A del Compuesto (I) fue añadida cuando la temperatura fue 77°C. El sólido resultante fue aislado por filtración, lavado dos veces con acetona (0.70g por lavado) y secado en un horno de vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título (0.89g, 68% rendimiento), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.84 (m, 2 H) 2.08 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.63 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.86 (m, 2 H) 3.12 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.59 (tt, J=7.8, 3.7 Hz, 1 H) 6.62 (s, 4 H) 7.21 (s, 1 H) 7.27 (td, J=8.1, 1.3 Hz, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.86 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.63 (br. s., 1 H).

Propiedades de la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

La Forma A del difumarato del Compuesto (I) es un polvo de flujo libre. La difracción de rayos X en polvo del difumarato del Compuesto (I) (Figura 4) indica que el material es cristalino. Los picos más prominentes del patrón de XRPD de la Forma A son descritos aquí anteriormente y enumerados en la Tabla 1. La calorimetría diferencial de barrido muestra una endoterma de fusión simple con un inicio a 210.4°C (Figura 5). Pérdidas de peso no apreciables fueron observadas por análisis termogravimétrico (Figura

6). La Sorción Dinámica de Vapor demuestra que el compuesto no es higroscópico absorbiendo <0.5% humedad hasta 95% humedad relativa sin evidencia de histéresis (Figura 7).

Comparación de la solubilidad del Compuesto (I) acuoso y la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

La solubilidad (48 horas, 25°C) del Compuesto (I) en un rango de buffer acuoso es detallada en la Tabla 4. El Compuesto (I) exhibe un pH dependiente de la solubilidad en buffer acuoso con alta solubilidad a bajo pH (27.2mg/ml, pH 2.7) y baja solubilidad a alto pH (1µg/ml, pH 7.9). Aumentos significativos en la solubilidad del Compuesto (I) ocurren a pH 6 y por debajo. Por lo tanto, a valores bajos de pH la tasa de disolución del Compuesto (I) sería anticipado que es rápida mientras que a pH por encima de 6 la tasa de disolución sería anticipado que es lenta.

La solubilidad (48 horas, 25°C) del Compuesto (I) en agua es 1 µg/ml (pH 7.0). En comparación, la solubilidad de la Forma A del difumarato del Compuesto (I) en agua (48 horas) es 22.5 mg/ml (pH 3.5). Las tasas de disolución intrínsecas de la Forma A del difumarato del Compuesto (I) y el Compuesto (I) fueron también medidas en un rango de buffer acuoso. La Forma A del difumarato del Compuesto (I) tiene una tasa de disolución intrínseca significativamente mayor en buffer de fosfato pH 6.5 como es mostrado en la Tabla 6.

Tabla 6
Tasa de disolución Intrínseca del Compuesto (I) y la Forma A del difumarato del Compuesto (I) en buffer acuoso a 37°C

Compuesto	Tasa de disolución Intrínseca (mgmin ⁻¹ cm ⁻²) ¹	
	pH 6.5	SGF
Compuesto (I)	0.01	19.2
difumarato del Compuesto (I)	2.51	15.9
Forma A		

¹Medido usando sonda de fibra óptica, λ =335nm, tamaño del disco 4mm, temp 37°C

SGF = Fluido Gástrico Simulado

91

Estudios Farmacocinéticos en Perros para Comparar con el Compuesto (I) y la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

Ambos compuestos fueron dosificados para perros como tabletas de compresión directa conteniendo 100 mg de la base libre del Compuesto (I), o el equivalente del mismo para las tabletas que contienen la sal de difumarato) con la siguiente composición:

- 25%p/p Compuesto (I) (o equivalente del mismo de la sal de difumarato);
- 10%p/p celulosa microcristalina (Avicel 102);
- 4%p/p croscarmelosa de sodio (AcDiSol);
- 1%p/p lauril sulfato de sodio;
- Lactosa para 99%p/p
- Estearato de magnesio para 100%p/p.

Por tableta esto equivale a:

- 151mg Compuesto (I);
- 60.4mg Avicel;
- 24.16mg AcDiSol;
- 6.04mg lauril sulfato de sodio;
- 356.36mg Lactosa; y
- 6.04mg Estearato de magnesio.

El peso total de la tableta fue 604mg.

La ejecución de las formas de dosificación sólidas fue evaluada *in vitro* antes de comenzar el estudio con perros *in-vivo*. La disolución de las formas de dosificación sólidas en el medio pH 4.5 (próximo a las condiciones de inmersión), a 100mg (equivalentes de base libre) carga del Compuesto (I), mostró >90% liberación después de 45minutos (Tabla 7) indicando la conveniencia de estas formas de dosificación para su uso en el estudio PK en perros.

Tabla 7 %Disolución del Compuesto (I) y la Forma A del difumarato del Compuesto (I) en buffer de citrato pH 4.5.

Compuesto	%Disolución a 45minutos
Compuesto (I)	93.6
Forma A del difumarato del Compuesto (I)	100.3

La ejecución de las composiciones en tabletas administradas oralmente a los perros fue comparada con una inyección intravenosa de una dosis del Compuesto (I) de 20mg que comprende 4mg.mL^{-1} disueltos y llevada al volumen con 25% p/v hidroxipropil-beta-
5 ciclodextrina (HP-beta-CD) en agua para inyección pH ajustado a 4 usando HCl 1M.

92

Los resultados del estudio con perros son mostrados en la Tabla 8.

Tabla 8 Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos para el Compuesto (I) y la Forma A del difumarato del Compuesto (I) administrado oralmente y el Compuesto (I) administrado intravenosamente en Perros Beagle Machos (n=4, media ± SE)

Parámetro	Estudio 0383KD – formulación Compuesto (I)/Ruta (Dosis)		
	IV (20mg)	Forma libre ¹ (100mg)	Difumarato Forma A ¹ (equivalente a 100mg forma libre)
C _{máx} (μmol/L)	9.0 ± 1.1	14.0 ± 1.7	32.6 ± 3.6
T _{máx} (h)	0.2 ± 0.0	1.6 ± 0.8	1.1 ± 0.3
Vida media (h)	5.3 ± 0.2	8.2 ± 0.6	16.9 ± 4.0
AUC ₍₀₋₄₈₎ (μmol.h/L)	33.4 ± 7.7	103.9 ± 25.3	190.3 ± 46.9
Cl (ml/min/kg)	1.9 ± 0.5	–	–
Hbf (ml/min)	39	–	–
Vss (L/kg)	0.6 ± 0.1	–	–
Biodisponibilidad (0-48h) (%)	–	63.5 ± 7.0	112.5 ± 8.1

¹ dosificado como tableta comprimida directa;
5 C_{máx} = Concentración pico en plasma
T_{máx} = tiempo para la máxima concentración en plasma.
AUC = Área bajo la curva
Cl = Aclaramiento
Hbf = Flujo de sangre hepática
10 Vss= Volumen de distribución en estado de reposo

La Tabla 8 muestra que la biodisponibilidad y la concentración pico en plasma (C_{máx}) de la Forma A del difumarato del Compuesto (I) son significativamente mejores que aquellas obtenidas para el Compuesto (I) (113 % comparado con 64 % biodisponibilidad) como se determinó en una prueba t pareada (n=4) a un nivel de confianza de 95 %.

Ejemplos 6 a 21 Formas B a Q del difumarato del Compuesto (I) cristalino**Análisis XRPD**

Los patrones XRPD fueron recogidos usando un difractómetro Bruker D-8 Discover y Sistema Detector General de Bruker (GADDS, v. 4.1.20). Un micro-rayo incidente de radiación Cu K α fue producido usando un tubo de foco fino (40 kV, 40 mA), un espejo Göbel, y un colimador con agujero para pasador doble 0.5 mm. Antes del análisis, un estándar de silicón (NIST SRM 640c) fue analizado para verificar la posición del pico Si 111. La muestra fue empacada entre películas delgadas de 3 μ m para formar un espécimen en forma de disco, portátil. El espécimen preparado se cargó en un soporte asegurado para una etapa de traslación. Una cámara de video y láser fueron usados para posicionar el área de interés para interceptar el rayo incidente en geometría de transmisión. El rayo incidente fue barrido y rastreado para optimizar las estadísticas de orientación. Un pararrayos fue usado para minimizar la dispersión de aire del rayo incidente. Los patrones de difracción fueron recogidos usando un detector de área Hi-Star localizado a 15 cm de la muestra y procesado usando GADDS. La intensidad en la imagen GADDS del patrón de difracción fue integrada usando un tamaño de Paso de 0.04° 2 θ . Los patrones integrados exhiben una intensidad de difracción como una función de 2 θ .

XRPD-temperatura variable

Los Patrones XRPD-temperatura variable (VT-XRPD) fueron recogidos usando un difractómetro de rayos X en polvo Shimadzu XRD-6000 equipado con una etapa de alta temperatura Anton Paar HTK 1200. Antes del análisis, un estándar de silicón (NIST SRM 640c) fue analizado para verificar la posición del pico Si 111, y estándares de vainillina y sulfapiridina fueron analizados para verificar la temperatura de la etapa. La muestra fue empacada en un soporte de cerámica y analizada de 2.5 a 40° 2 θ a 3 °/minuto (0.4 seg/0.02° Paso).

XRPD – análisis microplaca

Los patrones XRPD fueron recogidos con un difractómetro Bruker D-8 Discover y Sistema de Detección de la Difracción de Área General de Bruker (GADDS, v. 4.1.20). Un rayo incidente de radiación Cu K α fue producido usando un tubo de foco fino (40 kV, 40 mA), un espejo Göbel, y un colimador con agujero para pasador doble 0.5 mm. Las

93

- muestras fueron posicionadas para análisis asegurando la placa de pocillos para una etapa de traslación y moviendo cada muestra para interceptar el rayo incidente. Las muestras fueron analizadas usando una geometría de transmisión. El rayo incidente fue barrido y rastreado sobre la muestra durante el análisis para optimizar las estadísticas de orientación.
- 5 Un pararrayos fue usado para minimizar la dispersión de aire del rayo incidente a ángulos bajos. Los patrones de difracción fueron recogidos usando un detector de área Hi-Star localizado a 15 cm de la muestra y procesado usando GADDS. La intensidad en la imagen GADDS del patrón de difracción fue integrada usando un tamaño de Paso de $0.04^{\circ} 2\theta$. Los patrones integrados exhiben una intensidad de difracción como una función de 2θ .
- 10 Antes del análisis un estándar de silicón fue analizado para verificar la posición del pico Si 111.

Ejemplo 6 Preparación de la Forma B del difumarato del Compuesto (I)

- Una pasta fue preparada añadiendo suficiente Forma A del difumarato del
- 15 Compuesto (I) en agua de manera que un exceso de sólido estaba presente. La mezcla fue entonces agitada en un vial sellado a 4°C durante 7 días. Los sólidos fueron aislados por filtración al vacío y analizados. El patrón XRPD para la Forma B resultante es mostrado en la Figura 8. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma B son mostrados en la Tabla 9:

20 **Tabla 9**

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2- Theta °	Conteo Intensidad
4.7	362	22.1	561
6.8	984	22.8	531
7.4	977	23.1	355
9.0	457	23.6	459
10.3	751	24.5	694
12.6	1446	24.7	870
13.3	473	25.2	388
13.6	375	25.5	530
14.0	656	25.9	497
14.3	414	26.2	2683
14.6	377	26.7	593
15.8	579	27.0	2034
16.8	963	27.4	697

17.3	454	27.6	788
17.6	352	27.8	374
17.9	338	28.3	419
19.0	519	28.6	792
20.1	672	28.7	721
20.3	1165	28.9	510
21.1	388	29.4	538
22.0	704	30.4	407

La Forma B se piensa que sea un hidrato, posiblemente un tetra o penta hidrato.

Ejemplo 7 Preparación de la Forma C del difumarato del Compuesto (I)

Una pasta fue preparada añadiendo suficiente Forma A del difumarato del Compuesto (I) a IPA/agua (90/10 v/v) de manera que un exceso de sólido estaba presente. La mezcla fue entonces agitada en un vial sellado a 15 °C durante 6 días. Los sólidos fueron aislados por filtración al vacío y analizados. El patrón XRPD para la Forma C resultante es mostrado en la Figura 9. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma C son mostrados en la Tabla 10:

Tabla 10

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
3.5	1014	19.5	3574
5.3	1016	19.7	1957
6.9	3144	20.2	1066
9.1	1820	20.6	2120
10.1	1648	21.0	2043
10.7	919	21.9	1661
11.1	917	22.6	1643
11.9	1221	22.9	2277
12.6	1733	23.3	1424
13.3	1185	24.1	6452
14.0	1316	24.5	1094
14.3	1081	25.1	1701
15.0	2958	25.6	1249
15.6	1009	26.7	917
16.0	1161	27.1	2265
17.3	886	27.8	884
17.6	897	28.0	874
18.1	941	28.6	826

94

18.3	871	29.5	2106
19.2	1791	33.2	912

La Forma C se cree que es una forma hidrato/solvato mezclada.

Ejemplo 8 Preparación de la Forma D del difumarato del Compuesto (I)

5 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua 50/50 y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 2-propanol/agua (90/10, v/v) fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo vacío. El patrón XRPD para la Forma D resultante es mostrado en la Figura 10. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo
10 para la Forma D son mostrados en la Tabla 11:

Tabla 11

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
3.3	14.1	17.1	19.1
5.1	39.1	19.0	21.4
6.9	35	20.2	47.6
8.8	14.9	21.6	39.2
10.2	10.5	24.2	85.2
12.0	13.6	25.8	61
14.0	18.9	26.7	39.6
15.0	22.5	28.1	30.3
16.2	26.3	29.8	28.1

Ejemplo 9 Preparación de la Forma E del difumarato del Compuesto (I)

15 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua 50/50 y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y tetrahidrofurano fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo vacío. El patrón XRPD para la Forma E resultante es mostrado en la Figura 11. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma E son
20 mostrados en la Tabla 12:

Tabla 12

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
5	1.12	20.5	61.5
6.7	13.3	22.9	31.4
8.7	26.7	23.8	39.8
10.4	13.3	25.2	26
14.2	28.7	26.1	57.5
17.0	26.4	27.3	23.2

Ejemplo 10 Preparación de la Forma F del difumarato del Compuesto (I)

Una solución saturada de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en tetrahidrofurano a elevada temperatura y filtrada a través de un filtro de nylon 0.2µm en viales previamente calentados mientras se calienta aún. Los viales fueron cubiertos y se dejaron enfriar lentamente a temperatura ambiente. La presencia o ausencia de sólidos fue notada. Si no había sólidos presentes, o si la cantidad de sólidos era considerada demasiado pequeña para el Análisis XRPD, el vial fue colocado en un refrigerador. Nuevamente, la presencia o ausencia de sólidos fue notada y si no había ninguno, el vial fue colocado en un congelador. Los sólidos que se formaron fueron aislados por filtración y se dejaron secar antes del análisis. El patrón XRPD para la Forma F resultante es mostrado en la Figura 12. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma F son mostrados en la Tabla 13.

Tabla 13

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
6.3	1491	20.1	1547
8.0	1591	21.5	1327
13.5	1764	22.8	2683
13.9	1759	23.9	1397
15.0	1349	24.8	1295
16.0	1301	26.2	1276
19.1	1743	27.4	970

Ejemplo 11 Preparación de la Forma G del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua 50/50 y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 2-propanol/agua 90/10, fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente

95

fue evaporado bajo vacío. El patrón XRPD para la Forma G resultante es mostrado en la Figura 13. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma G son mostrados en la Tabla 14.

5 **Tabla 14**

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
6.9	919	20.2	1461
8.7	446	21.6	925
10.1	259	23.2	848
12.0	488	24.1	2532
12.8	394	25.4	753
14.0	223	26.7	579
14.9	695	27.4	756
16.2	244	29.7	749
19.0	366		

Ejemplo 12 Preparación de la Forma H del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetona/agua (95/5, v/v), y sonicada entre adiciones de alícuotas para ayudar a la disolución. Una vez
10 que la mezcla alcanzó la disolución completa, considerado por observación visual, la solución fue filtrada a través de un filtro de nylon 0.2µm. La solución filtrada se dejó evaporar bajo condiciones ambientales en un vial sin tapa. Los sólidos que se formaron fueron aislados y analizados. El patrón XRPD para la Forma H resultante es mostrado en la Figura 14. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma
15 H son mostrados en la Tabla 15:

Tabla 15

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
4.8	1837	16.9	1603
5.2	2010	23.3	1786
6.8	1639	25.2	2564
13.2	1563	25.4	2231
13.8	1603	26.1	1698
15.8	1625	27.6	1864
16.5	1658		

Ejemplo 13 Preparación de la Forma I del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en metanol a temperatura ambiente. La solución fue entonces filtrada en tolueno a temperatura ambiente. El sólido resultante fue aislado por filtración y secado antes del análisis. El patrón XRPD para la Forma I resultante es mostrado en la Figura 15. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma I son mostrados en la Tabla 16:

Tabla 16

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
10.7	2170	17.4	1868
11.1	1793	21.7	1947
14.3	1728	22.1	2130
14.8	2080	24.8	1688
16.0	2165	26.8	1643

Ejemplo 14 Preparación de la Forma J del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en metanol a temperatura ambiente. La solución fue entonces filtrada en un exceso de heptano a temperatura ambiente. El sólido resultante fue aislado por filtración y secado antes del análisis. El patrón XRPD para la Forma J resultante es mostrado en la Figura 16. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma J son mostrados en la Tabla 17:

Tabla 17

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
7.0	1804	19.1	2165
7.6	2353	20.1	2723
8.7	2306	21.6	3417
10.5	2129	22.5	2094
11.9	1719	23.8	3119
12.2	1802	24.4	2048
12.9	1696	25.4	2041
14.7	2171	27.3	1978
16.1	1728	29.5	1501
17.4	2079		

96

Ejemplo 15 Preparación de la Forma K del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y fluorobenceno fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo condiciones ambientales. El patrón XRPD para la Forma K resultante es mostrado en la Figura 17. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma K son mostrados en la Tabla 18:

Tabla 18

Ángulo 2-Theta °	Conteo intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo intensidad
10.5	32.3	23.0	76.3
11.8	109	23.9	101
12.3	96.7	24.6	198
13.0	49.4	25.5	133
14.2	11.8	27.4	191
16.1	41	29.4	140
20.4	137	31.8	39.3
21.4	128	33.9	50.6
21.8	112	34.8	69.6

Ejemplo 16 Preparación de la Forma L del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua 50/50 (v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 1,1,1,3,3,3 hexafluoro-2-propanol fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo condiciones ambientales. El patrón XRPD para la Forma L resultante es mostrado en la Figura 18. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma L son mostrados en la Tabla 19:

Tabla 19

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
7.1	13.7	22.9	55.4
9.7	10.1	23.5	21.8
11.1	17.9	26.0	34.7
14.7	17	26.9	30.4
18.2	20.4	27.7	24.1

18.7	15.7	28.9	42.7
19.6	14.8	29.5	19.8
21.2	25.8	33.7	11.4
21.8	21.1		

Ejemplo 17 Preparación de difumarato del Compuesto (I) Forma M

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 2-propanol/agua (90/10 v/v), fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo condiciones ambientales. El patrón XRPD para la Forma M resultante es mostrado en la Figura 19. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma M son mostrados en la Tabla 20:

Tabla 20

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
5.3	41.8	23.9	72.2
6.7	18.6	25.4	54.8
16.1	20	27.4	41.9
20.1	125	29.5	25.8
21.5	63.3	31.2	25.4

Ejemplo 18 Preparación de la Forma N del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y acetona/agua (60/40 v/v), fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado a 4°C. El patrón XRPD para la Forma N resultante es mostrado en la Figura 20. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma N son mostrados en la Tabla 21:

Tabla 21

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
5.3	59.2	13.9	28.2
6.9	36.2	23.5	51.1

97

9.2	23.2	25.6	80.3
10.5	8.5	26.4	60.5
12.2	9.01	27.8	62.3
13.3	25.1		

Ejemplo 19 Preparación de la Forma O del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y etanol/agua (30/70 v/v), fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado a 4°C. El patrón XRPD para la Forma O resultante es mostrado en la Figura 21. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma O son mostrados en la Tabla 22:

Tabla 22

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
6.9	28.5	24.0	223
8.7	21.7	25.5	59.1
11.9	27.6	26.4	56.2
14.9	36.8	27.4	63.7
20.2	87.4	29.5	58.4
21.8	70.6		

Ejemplo 20 Preparación de la Forma P del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 2-propanol/agua (90/10 v/v) fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado a 4°C. El patrón XRPD para la Forma P resultante es mostrado en la Figura 22. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma P son mostrados en la Tabla 23:

Tabla 23

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
5.3	9.97	26.5	23.2
7.2	9.97	27.2	27.9

14.8	15.8	27.9	20.3
24.1	30.6	29.5	23.2
25.6	29.3		

Ejemplo 21 Preparación de la Forma Q del difumarato del Compuesto (I)

La Forma Q fue observada cuando la Forma B fue calentada a 150 °C durante el análisis XRPD a temperatura variable. El patrón XRPD para la Forma Q es mostrado en la Figura 23. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma Q son mostrados en la Tabla 24:

Tabla 24

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
8.0	92	24.9	290
12.5	210	25.9	358
17.8	130	26.3	280
18.9	212	27.6	110
20.9	318	35.4	552
22.7	316	38.1	244
23.9	272		

Ejemplo 22 formulación en tableta del difumarato del Compuesto (I)

Los ingredientes en polvo mostrados a continuación fueron cargados en un mezclador y mezclados para producir una distribución uniforme del difumarato del Compuesto (I). Una solución aglutinante fue preparada y añadida a los polvos con mezclado adicional hasta que una masa húmeda adecuada se formó. La masa húmeda fue pasada a través de un tamiz y los gránulos resultantes secados a un contenido de humedad apropiado (por ejemplo menor que 2% por peso). Los gránulos secados fueron pasados a través de un tamiz de tamaño apropiado y mezclados con estearato de magnesio antes de ser comprimidos en núcleos de tabletas usando equipamientos convencionales para la formación de tabletas. Los núcleos comprimidos fueron luego recubiertos con una suspensión acuosa de componentes de recubrimiento de película usando un recubridor de tambor perforado convencional.

Las tabletas recubiertas con la película conteniendo Forma A del difumarato del Compuesto (I) equivalente a 2.5, 10, 40 y 100 mg del compuesto (I) preparado como se describió anteriormente son ilustradas en la Tabla 25.

Tabla 25

Fortaleza de la Tableta ¹	2.5 mg	10 mg	40 mg	100mg
Ingrediente	g/lote	g/lote	g/lote	g/lote
Núcleo de la Tableta				
Forma A ² del difumarato del Compuesto (I)	37.25	149.0	448.1	448.1
Lactosa (450 malla)	782.75	671.0	371.9	371.9
Celulosa microcristalina (PH101)	100.0	100.0	100.0	100.0
Crospovidona	50.0	50.0	50.0	50.0
Polividona	20.0	20.0	20.0	20.0
Estearato de magnesio	10.0	10.0	10.0	10.0
Peso del núcleo de la tableta	100 mg	100 mg	133 mg	333 mg
Recubrimiento de la tableta				
Opadry White (03B28460)	23.0	23.0	23.3	23.0
Hipromelosa ³	15.0	15.0	15.0	15.0
Dióxido de titanio ³	5.0	5.0	5.3	5.0
Macrogol 300 ³	3.0	3.0	3.0	3.0
Agua purificada ⁴	177.0	177.0	176.7	177.0
Peso de la tableta recubierta nominal	102.1 mg	102.1 mg	136.1 mg	140.6 mg

5

10

1.

2.

3.

4.

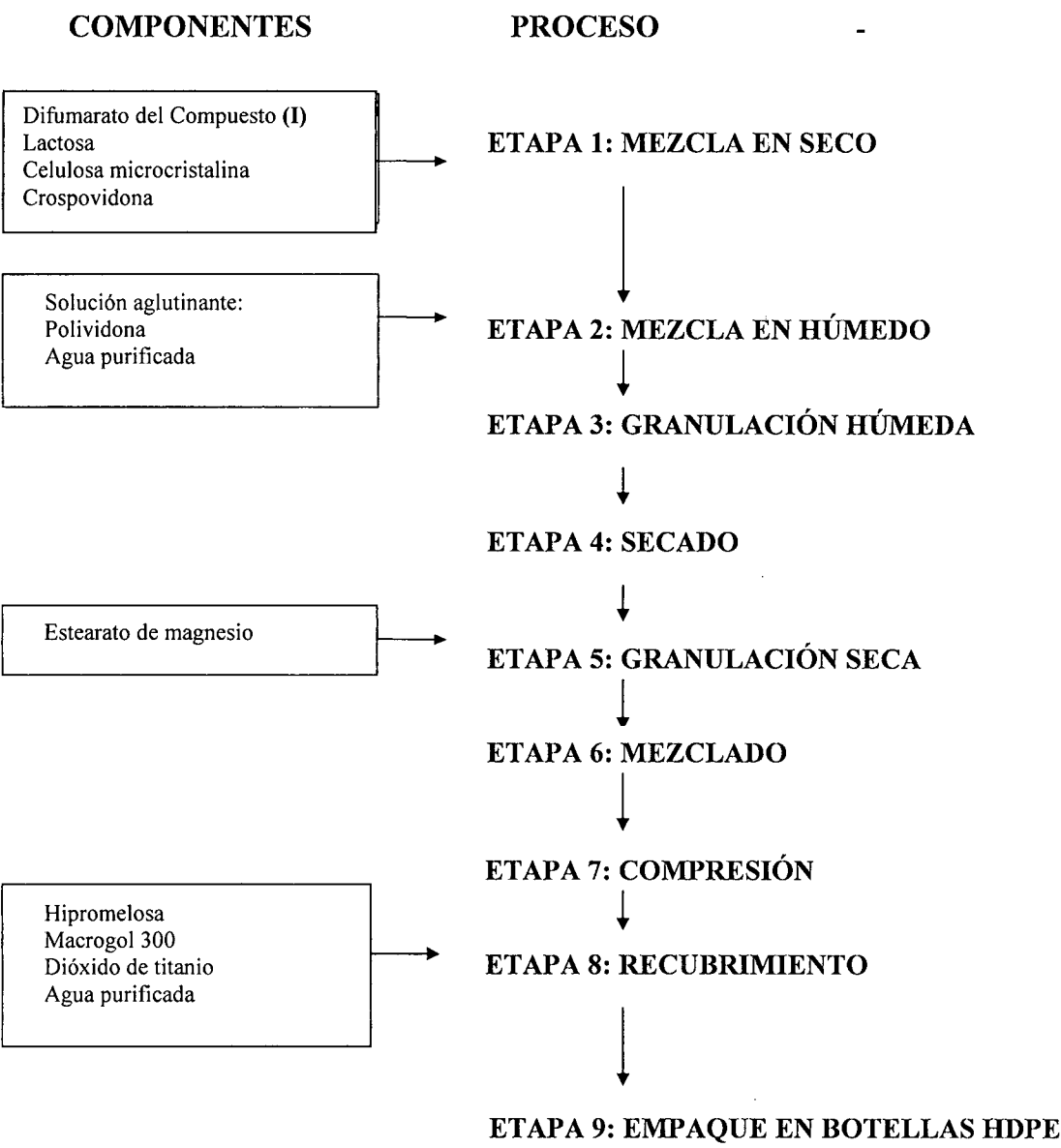
Fortaleza de la tableta se refiere a la cantidad equivalente de la base libre del Compuesto (I) presente en la tableta.

El difumarato del Compuesto (I) se micronizó antes de la formulación para proporcionar un tamaño de partícula medio menor de aproximadamente 5 µm.

La hipromelosa, macrogol 300 y dióxido de titanio están incluidos como Opadry White (03B28460), suministrado por Colorcon.

Agua purificada es usada como el solvente/ fluido portador durante el recubrimiento de película y es eliminado durante el proceso de recubrimiento.

Un proceso de fabricación adecuado es esbozado a continuación:



99

Reivindicaciones

1. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina.
5
2. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina cristalino.
3. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina.
10
4. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta =
15 26.4°.
5. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta =
20 26.4°, 14.9 o 7.1 °.
6. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta =
25 26.4 °, 24.0 °, 14.9 °, 12.4 ° o 7.1 °.
7. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de 2-theta = 26.4°,
30 14.9 ° y 7.1 °.
8. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón

de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de $2\text{-}\theta = 26.4^\circ$, 24.0° , 14.9° , 12.4° y 7.1° .

9. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de $2\text{-}\theta = 26.4^\circ$, 24.0° , 23.0° , 21.2° , 17.3° , 15.4° , 14.9° , 13.0° , 12.4° y 7.1° .

10. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 4.

11. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, donde dicha Forma A tiene un punto de fusión de alrededor de 210°C .

12. Un proceso para la preparación de la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina que comprende:

(i) reaccionar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina con una cantidad suficiente de ácido fumárico para formar la sal de difumarato;

(ii) cristalizar el difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina; y

(iii) aislar la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 donde el Paso (i) del proceso es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende metanol e isopropanol.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13 donde la relación en volumen de isopropanol a metanol es de alrededor de 3.4:1 a alrededor de 1.0:1.

100

15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 donde el Paso (i) del proceso es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende acetato de etilo e isopropanol.

5 16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15 donde la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol es desde alrededor de 5.1:1 a alrededor de 1.9:1.

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 donde el Paso (i) del proceso es llevado a cabo en agua.

10

18. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 donde la 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina es reaccionada con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico.

15 19. Un proceso para la preparación de la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina que comprende:

(i) reaccionar una solución o suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina en acetato de etilo con al
20 menos 1.725 equivalentes molares de ácido fumárico en isopropanol,

donde la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol es adecuada desde alrededor de 5:1 a 1:1, por ejemplo de alrededor de 5.1:1 a 1.9:1 y donde la reacción es llevada a cabo a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 73°C;

(ii) enfriar la mezcla de reacción del Paso (i) a alrededor de 20°C y mantener la
25 mezcla a esta temperatura para efectuar la cristalización de la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina; y

(iii) aislar la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina.

30

20. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 19 donde la 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina es reaccionada con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico.
- 5 21. Un proceso para la preparación de la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina que comprende los Pasos:
- (i) reaccionar una solución o suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina en agua con al menos 2
10 equivalentes molares de ácido fumárico, donde la reacción es llevada a cabo a alrededor de 85°C;
- (ii) enfriar la mezcla de reacción del Paso (i) a alrededor de 60°C; y
- (iii) aislar la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina.
- 15 22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21 donde en el Paso (ii) la mezcla de reacción es enfriada a una tasa de alrededor de 1°C por minuto.
23. Una composición farmacéutica que comprende difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina
20 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
24. Una composición farmacéutica la cual es una tableta que comprende:
25 difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11;
- lactosa;
- celulosa microcristalina;
- 30 crospovidona;
- polividona; y
- estearato de magnesio;

101

y donde la tableta está opcionalmente recubierta con un recubrimiento, dicho recubrimiento contiene opcionalmente uno o más agentes colorantes y/o protectores de la luz.

- 5 25. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 24, donde el difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina es la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina.
- 10 26. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como un medicamento.
- 15 27. El uso de difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer.
- 20 28. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de un cáncer.
- 25 29. Un método para tratar un cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 30 30. El método de acuerdo con la reivindicación 29 donde el cáncer es seleccionado de cáncer de mama, gástrico, colorrectal, de cabeza y cuello, de ovario y de pulmón.
31. El método de acuerdo con la reivindicación 29 donde el cáncer es cáncer de mama.

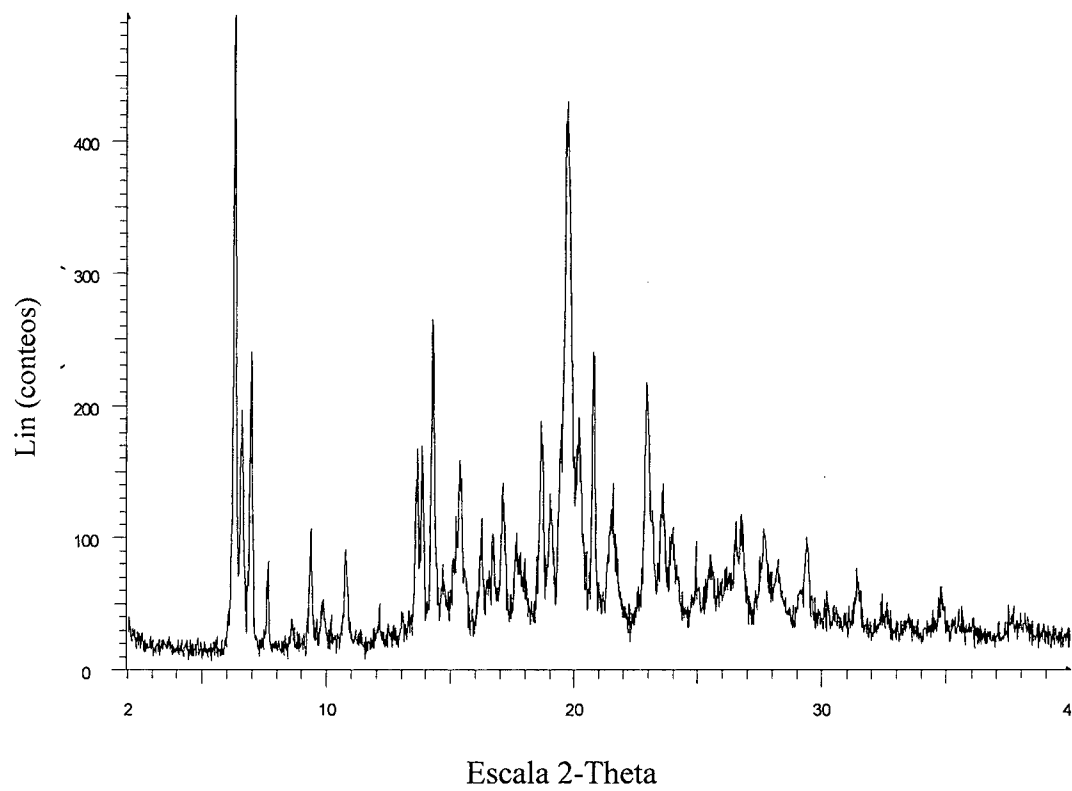
102

RESUMEN

Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina, composiciones farmacéuticas que
5 contienen el difumarato, el uso del difumarato en el tratamiento de trastornos
hiperproliferativos como el cáncer y procesos para la fabricación del difumarato son
descritos.

103

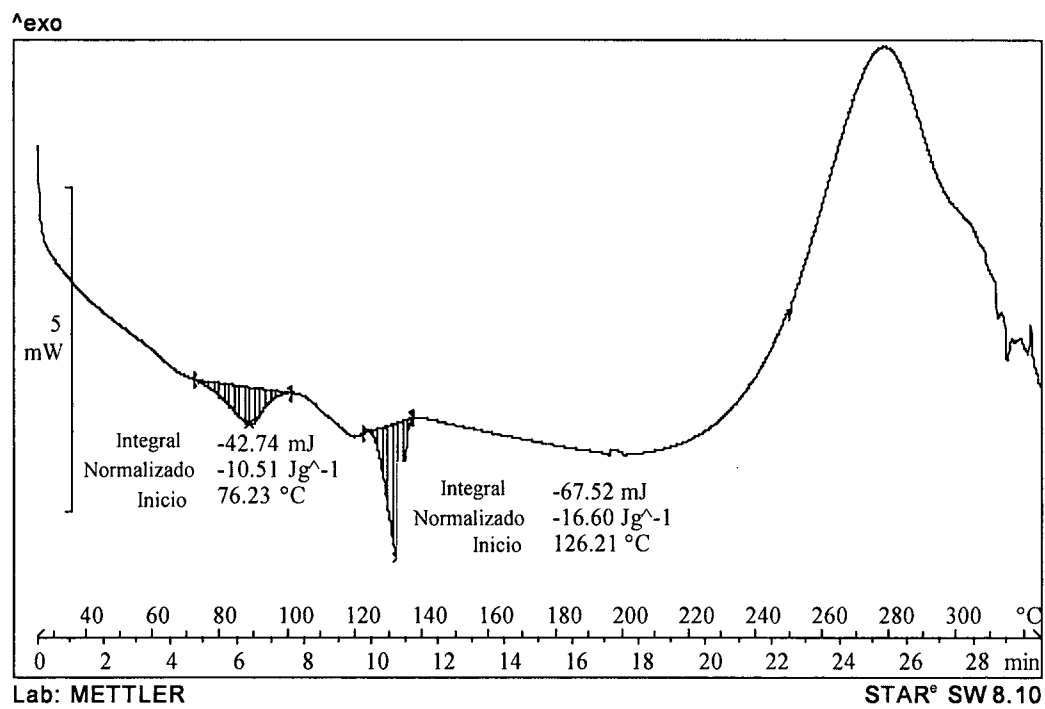
Patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma libre del Compuesto (I)



5

Figura 1

Calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de la forma libre del
Compuesto (I)



5

Figura 2A

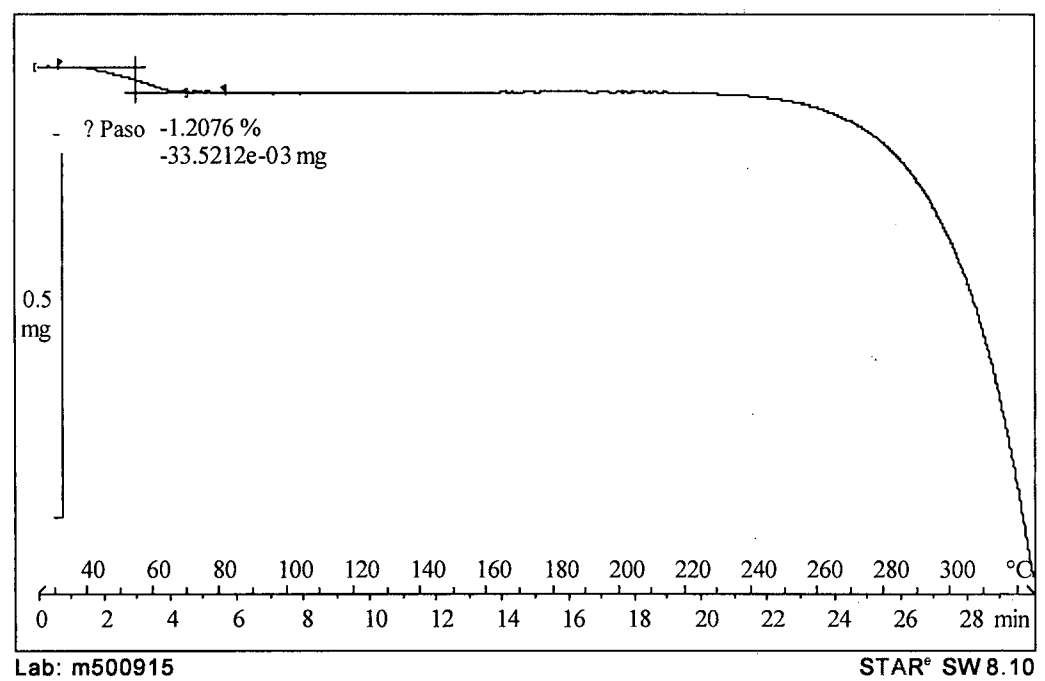
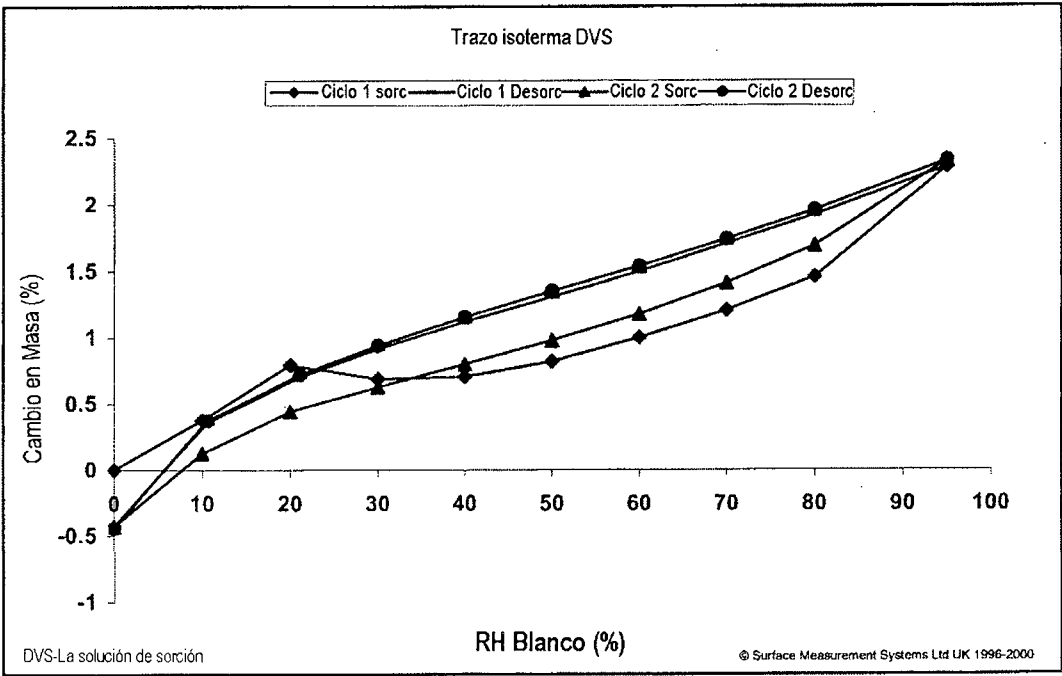


Figura 2B

104

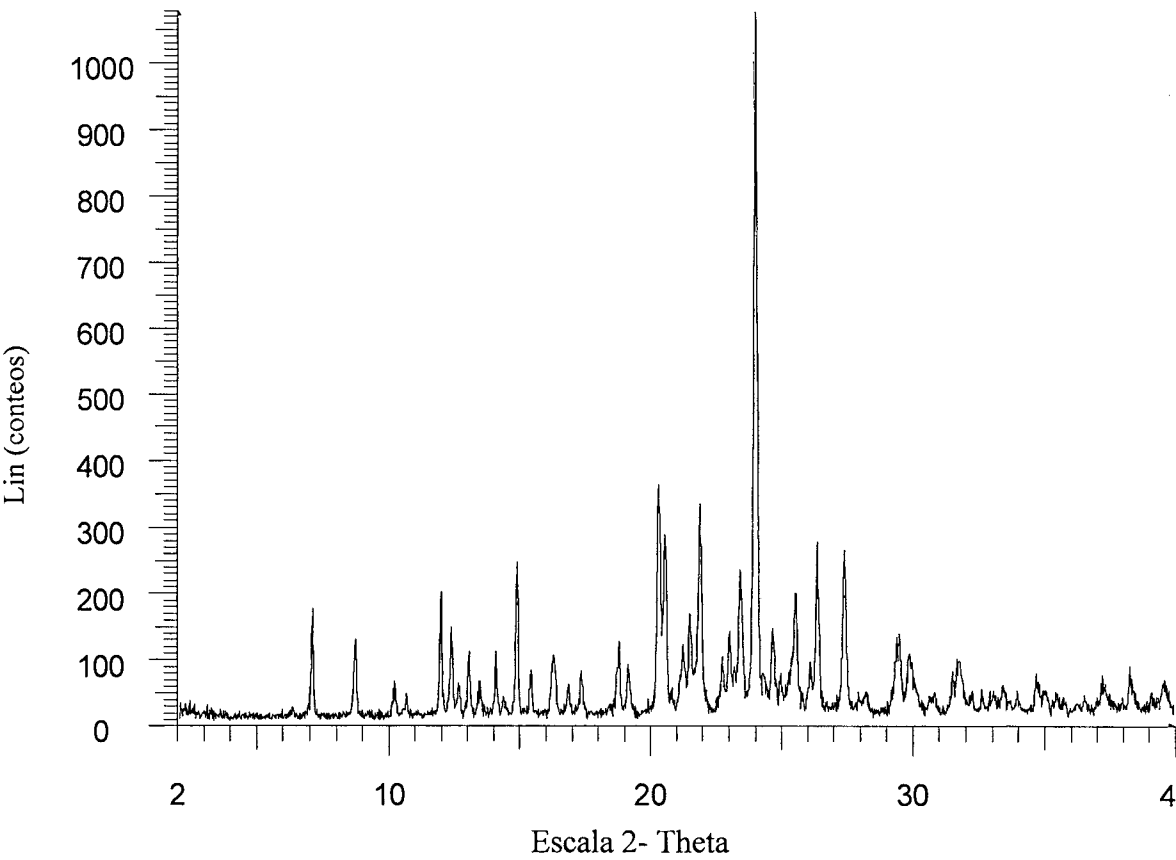
Isoterma de sorción dinámica de vapor para la forma libre del Compuesto (I)



5

Figura 3

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del difumarato del
Compuesto (I)



5

Figura 4

105

Calorimetría diferencial de barrido de la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

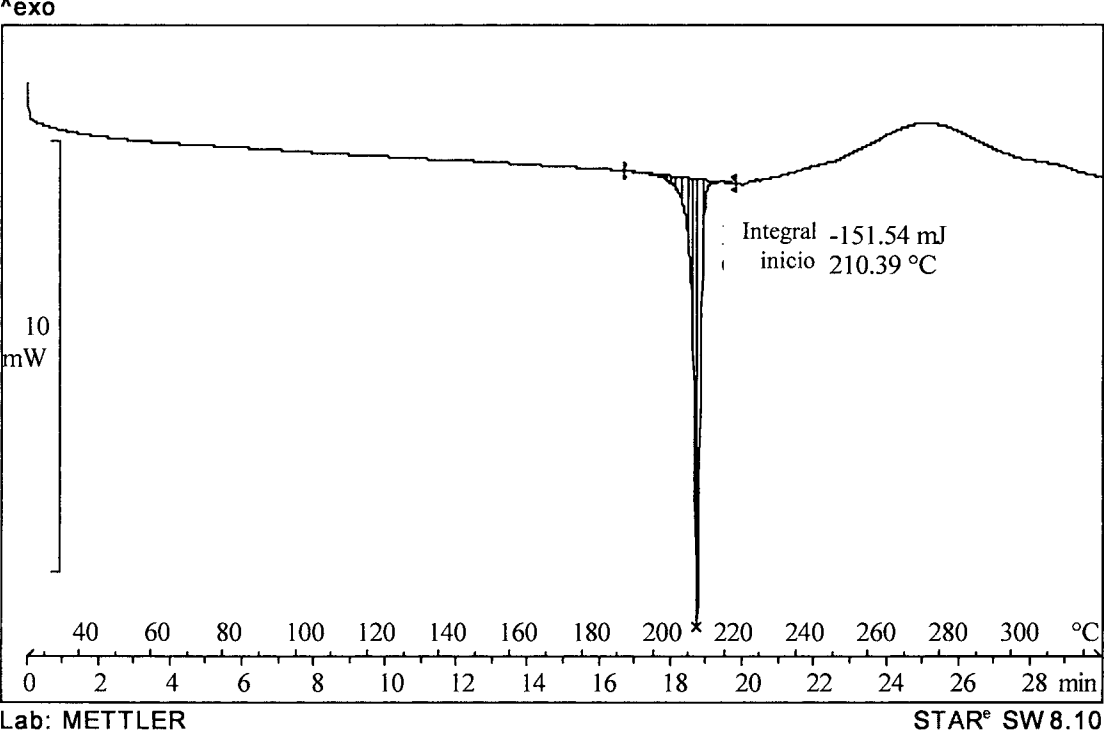


Figura 5

Análisis termogravimétrico de la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

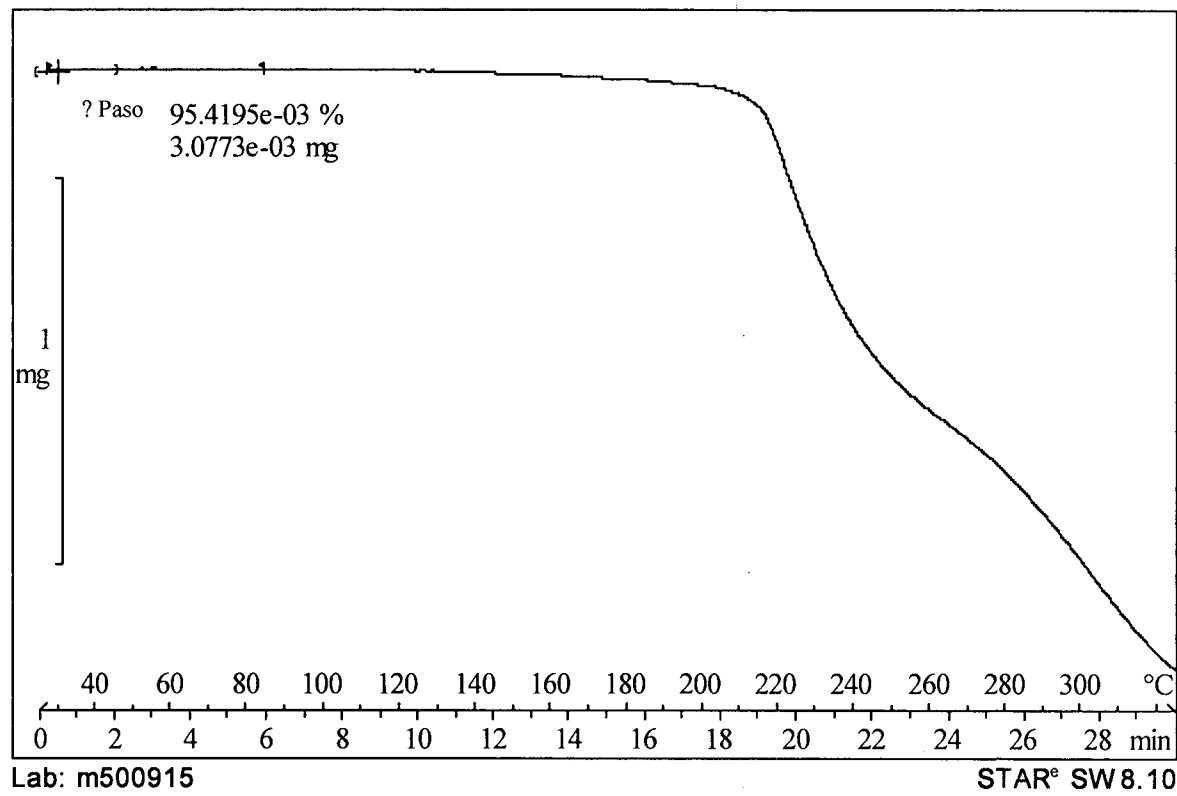


Figura 6

106

Isoterma de sorción dinámica de vapor para la Forma A del difumarato del
Compuesto (I)

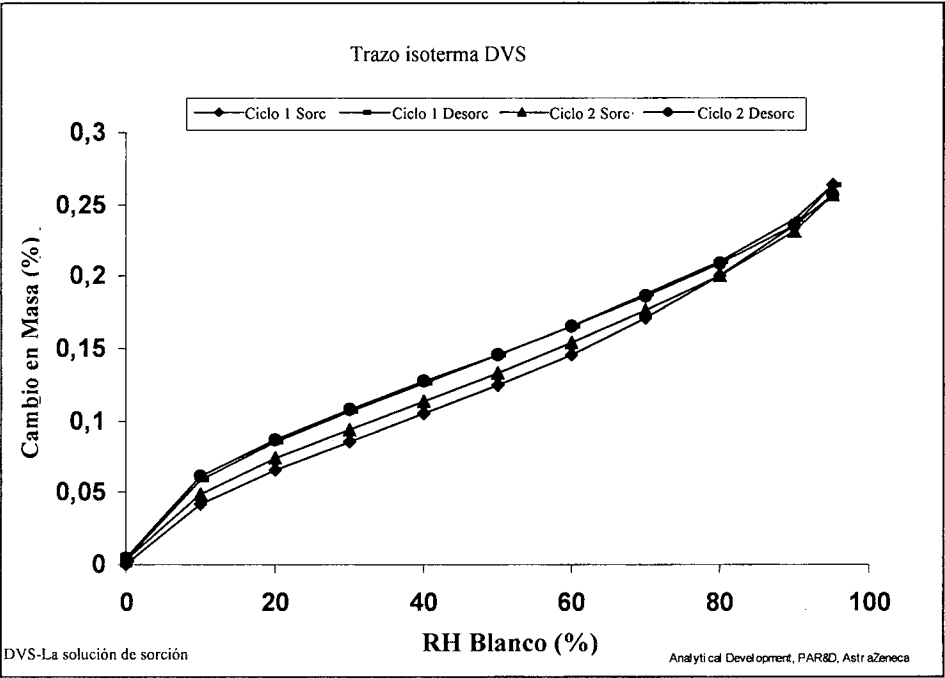


Figura 7

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma B del difumarato del
Compuesto (I)

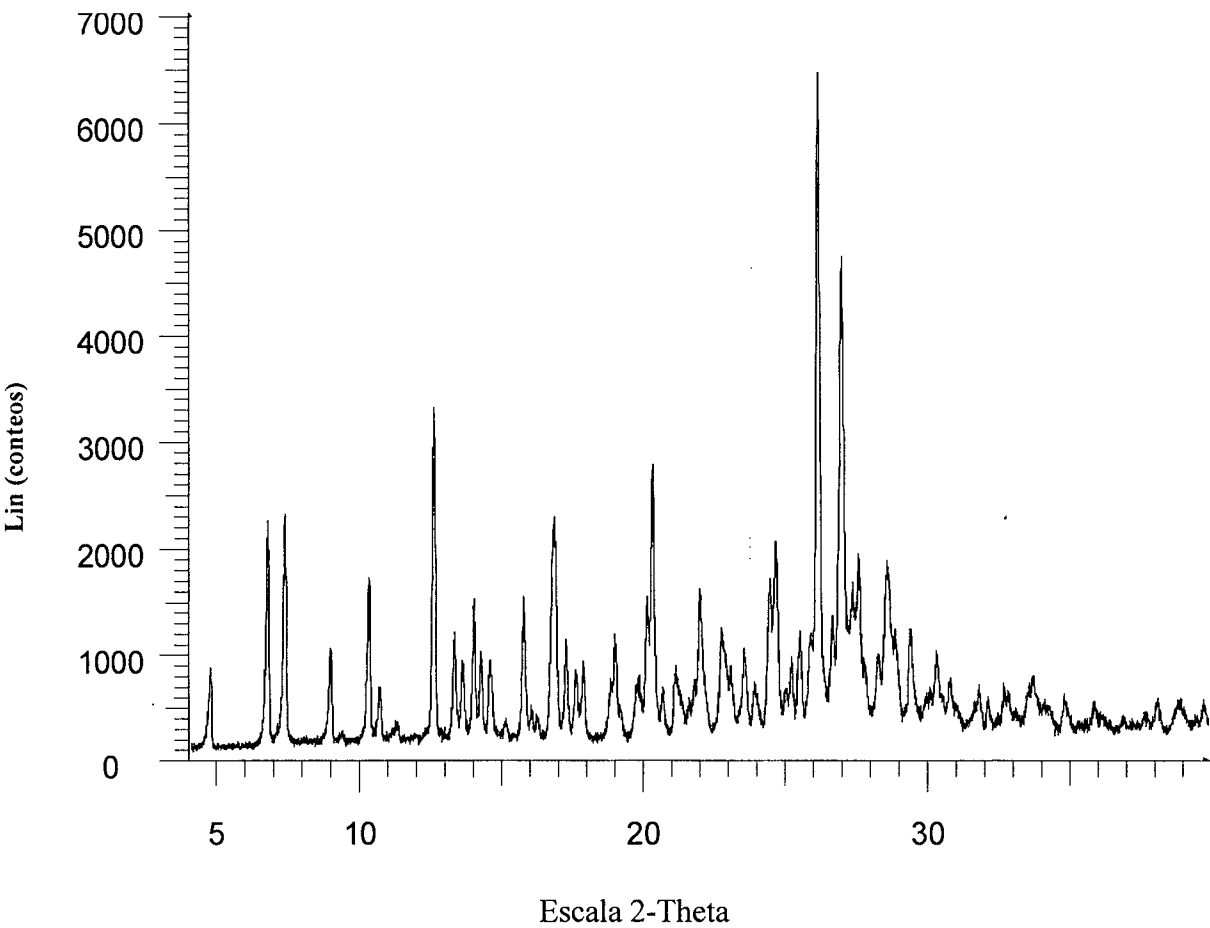


Figura 8

107

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma C del difumarato del
Compuesto (I)

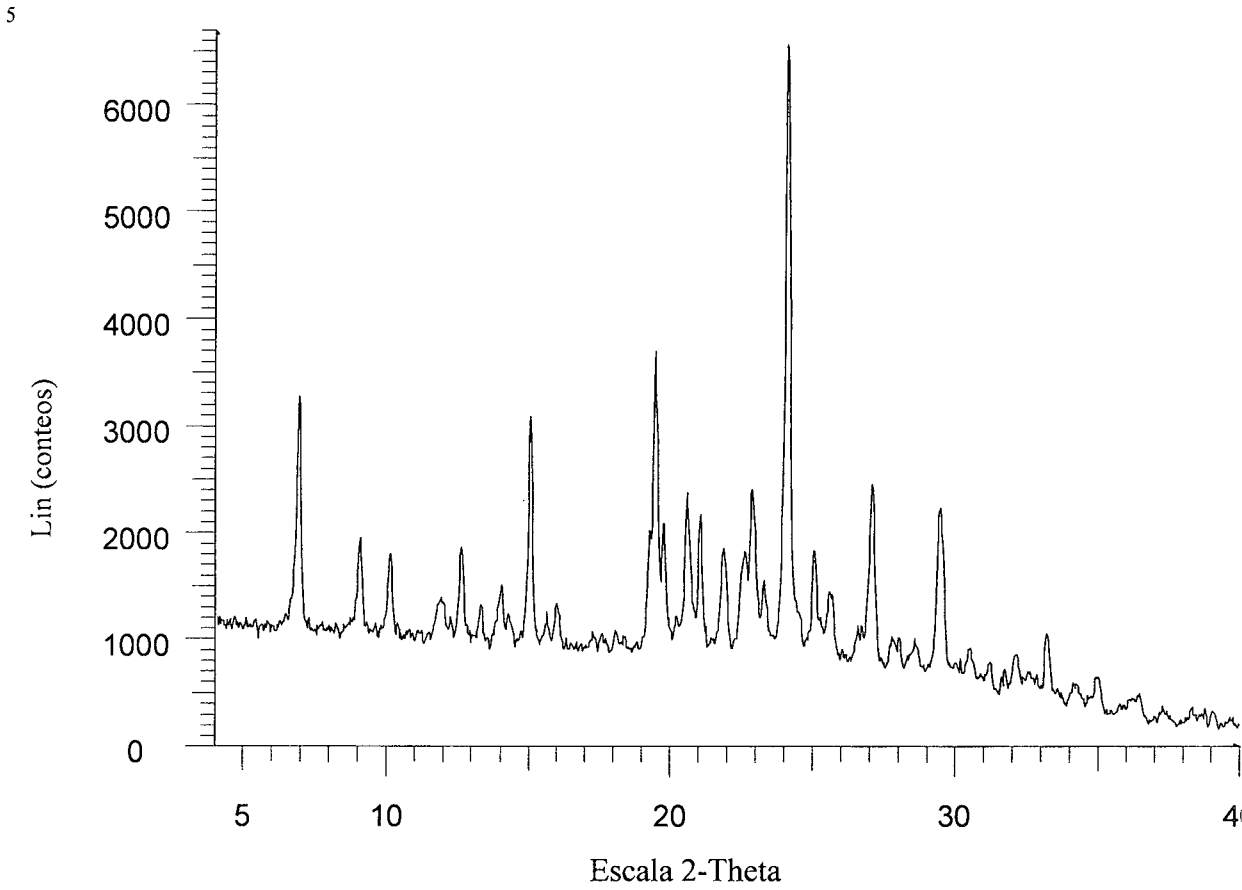


Figura 9

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma D del difumarato del
Compuesto (I)

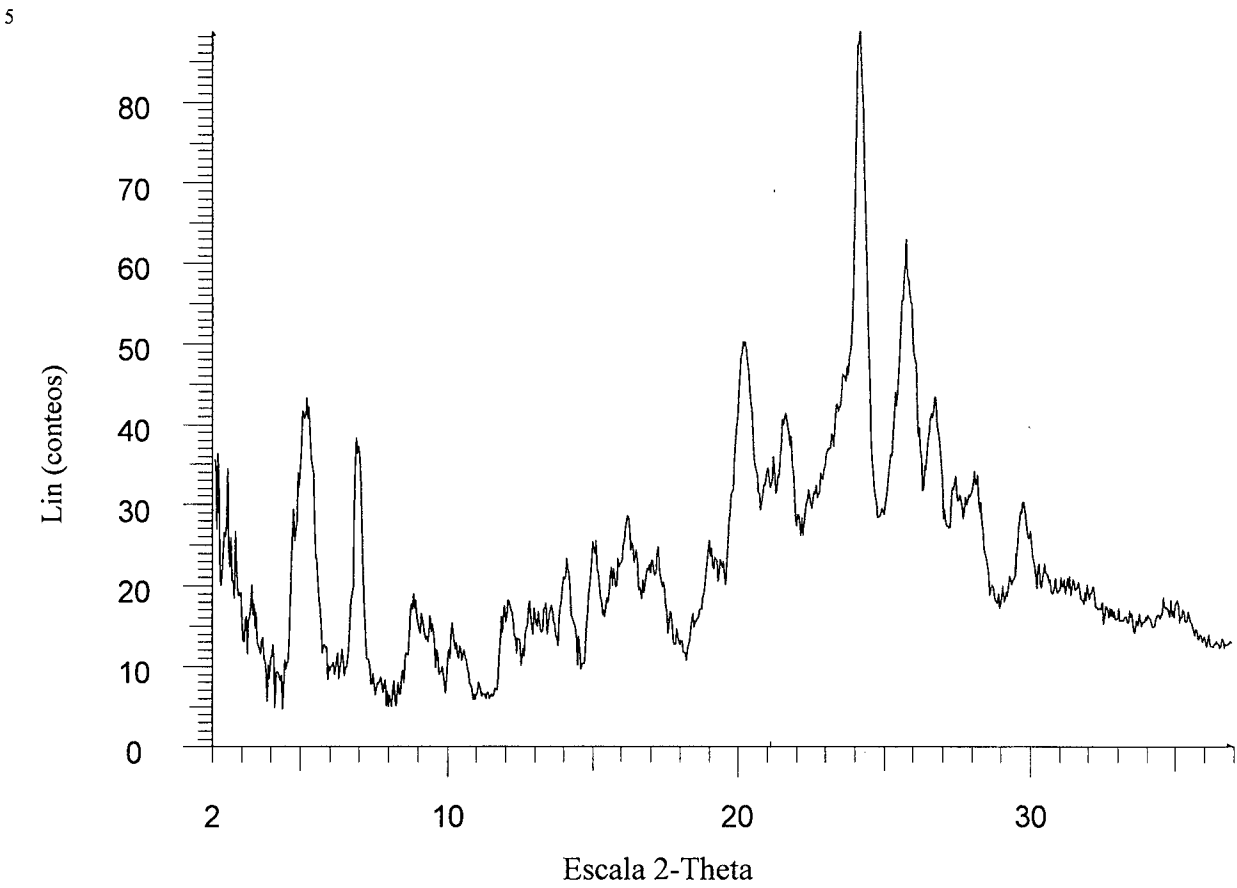


Figura 10

106

**Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma E del difumarato del
Compuesto (I)**

5

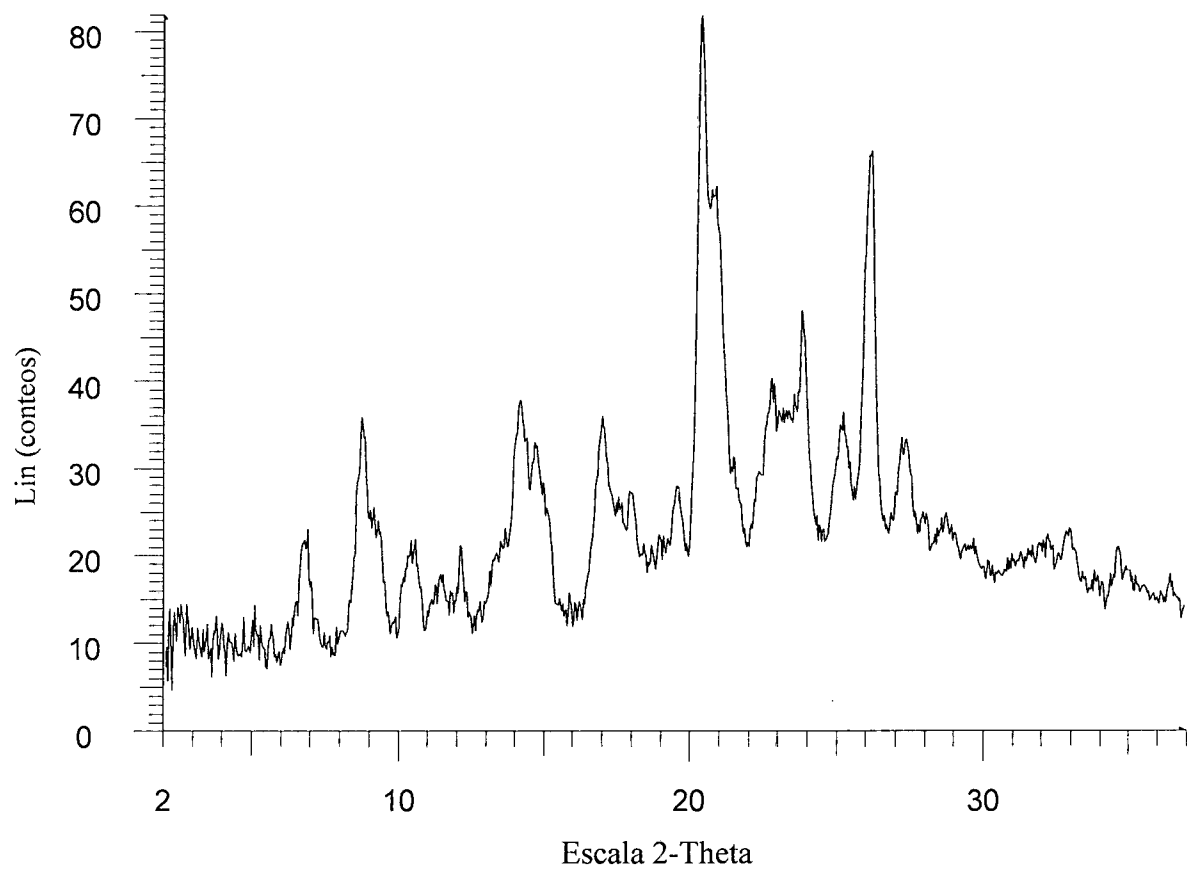


Figura 11

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma F del difumarato del
Compuesto (I)

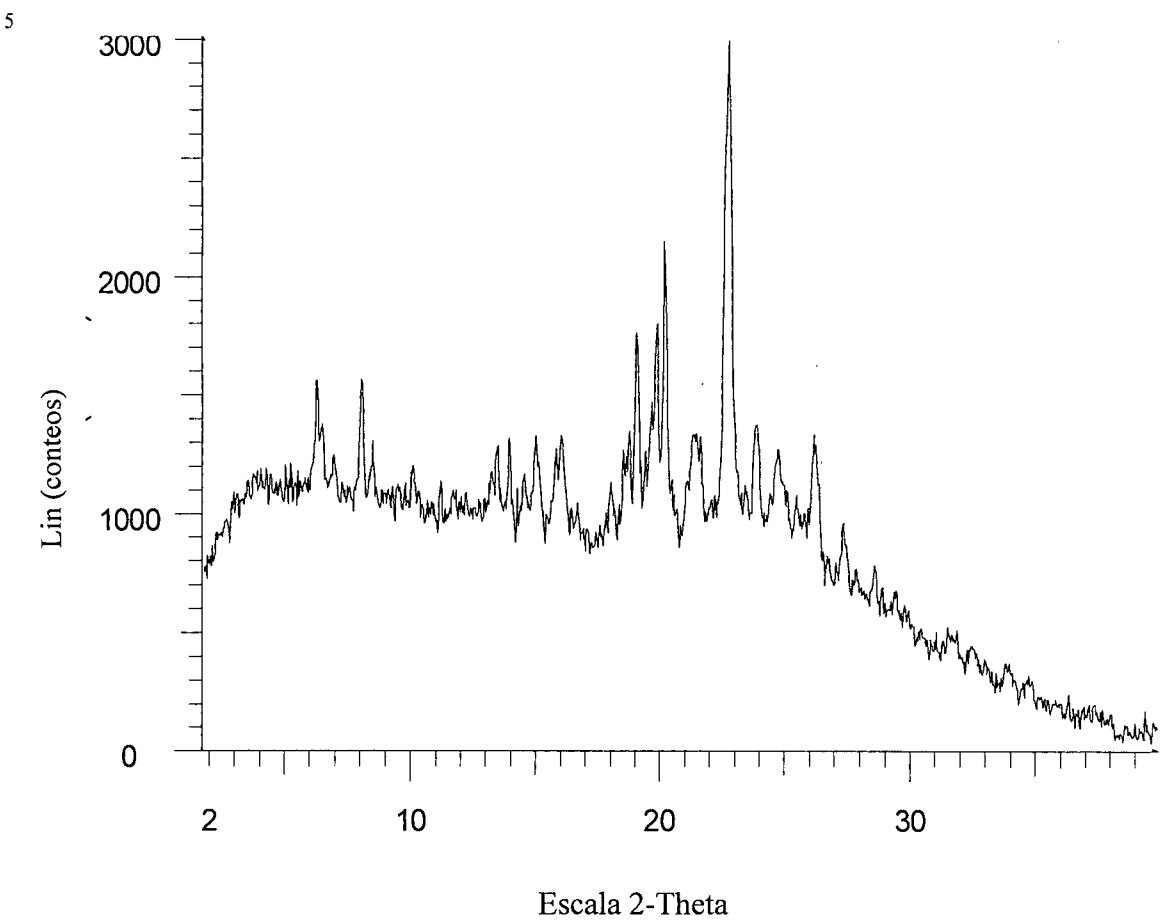


Figura 12

109

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma G del difumarato del
Compuesto (I)

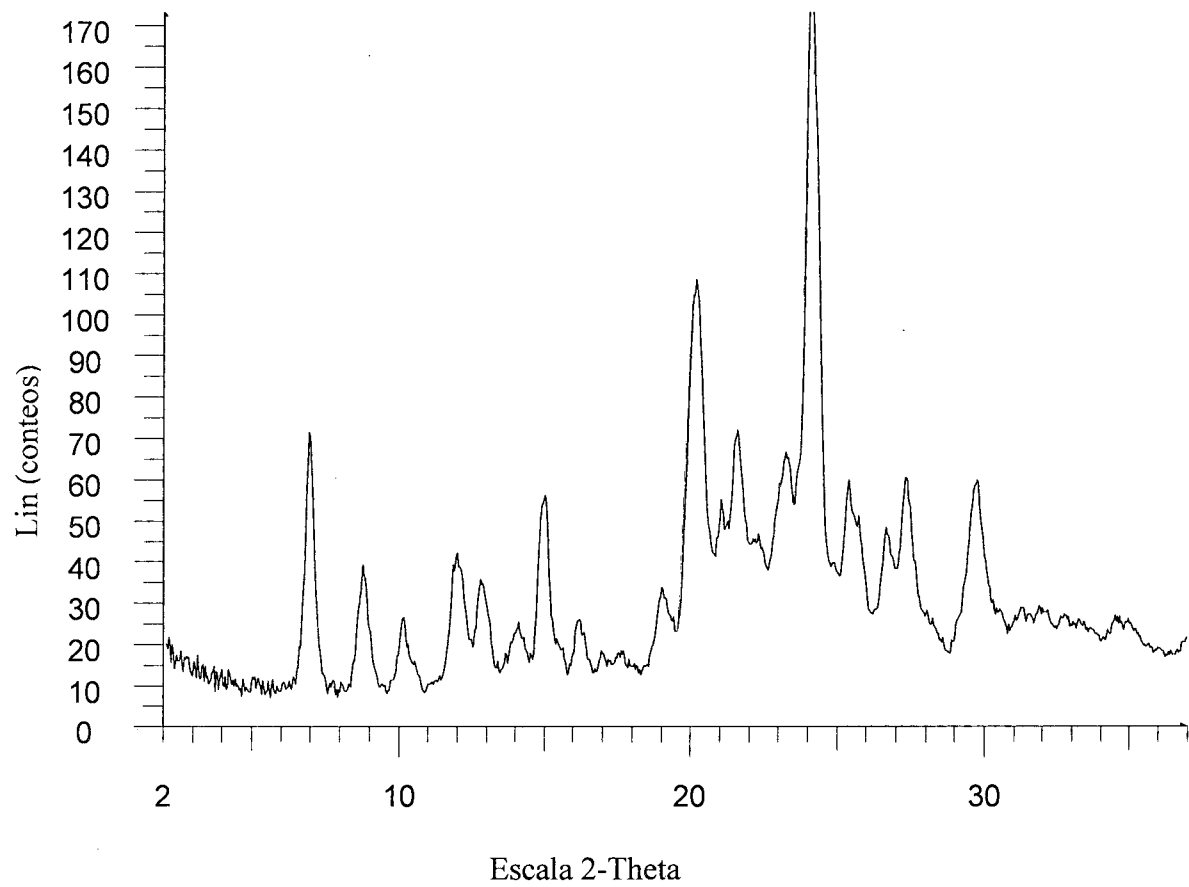


Figura 13

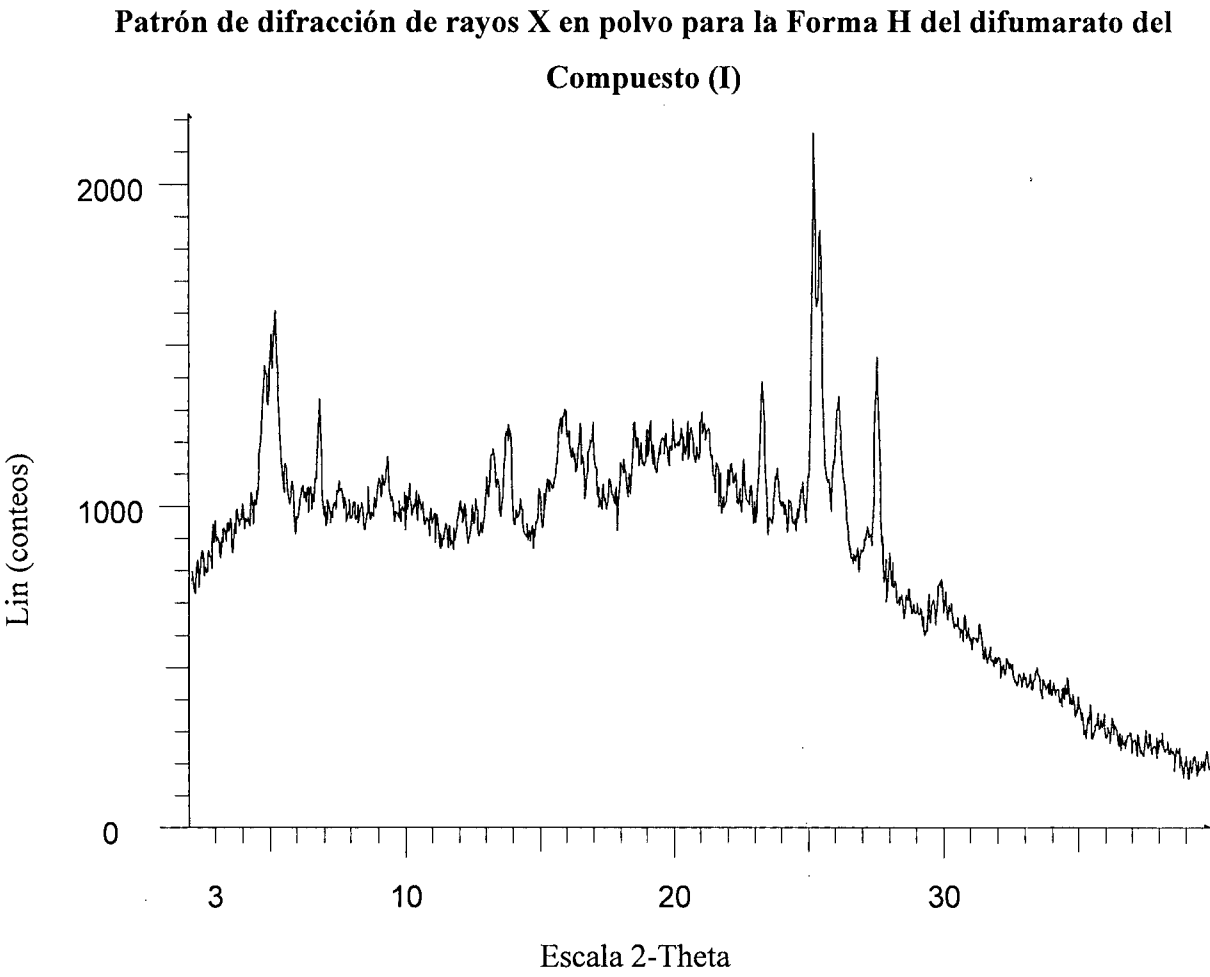


Figura 14

110

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma I del difumarato del
Compuesto (I)

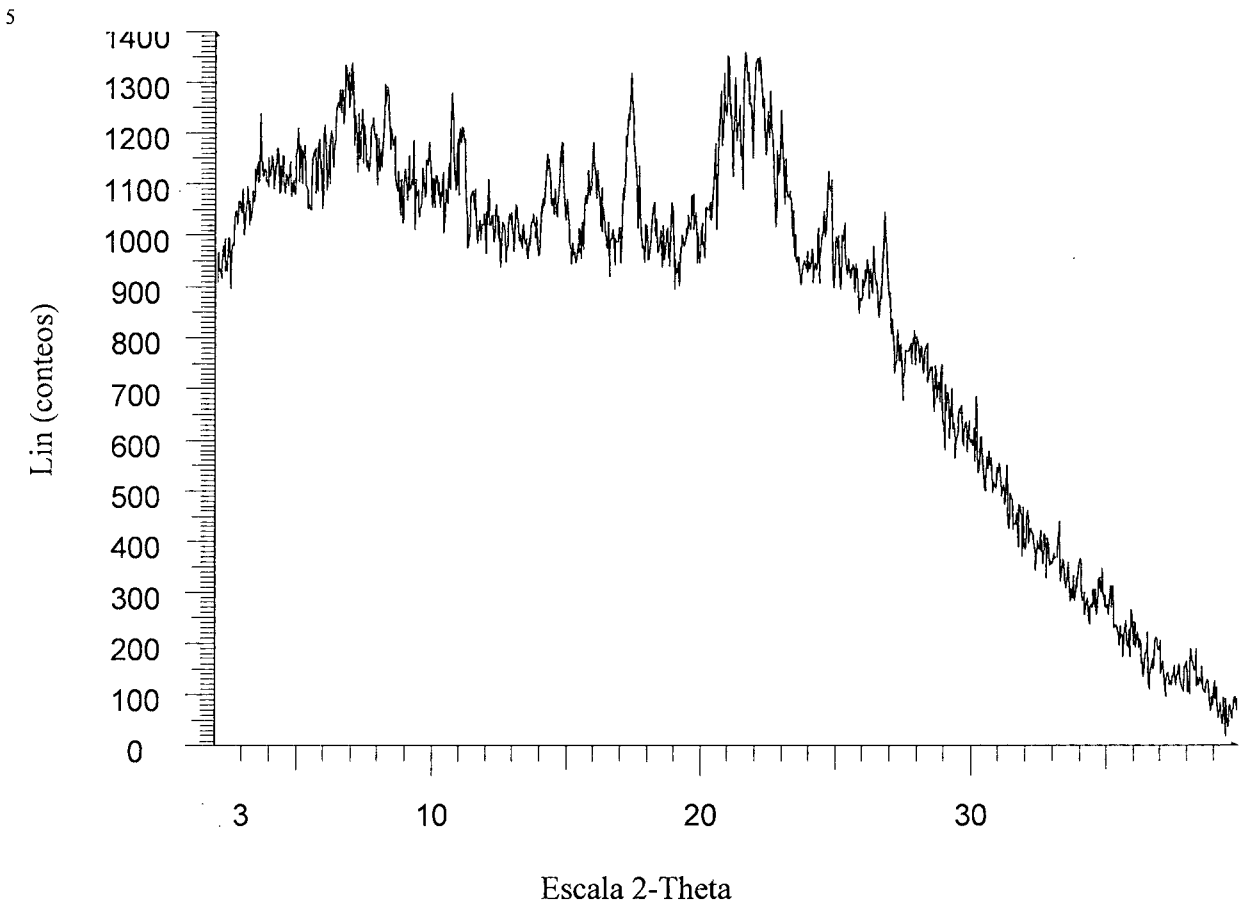


Figura 15

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma J del difumarato del
Compuesto (I)

5

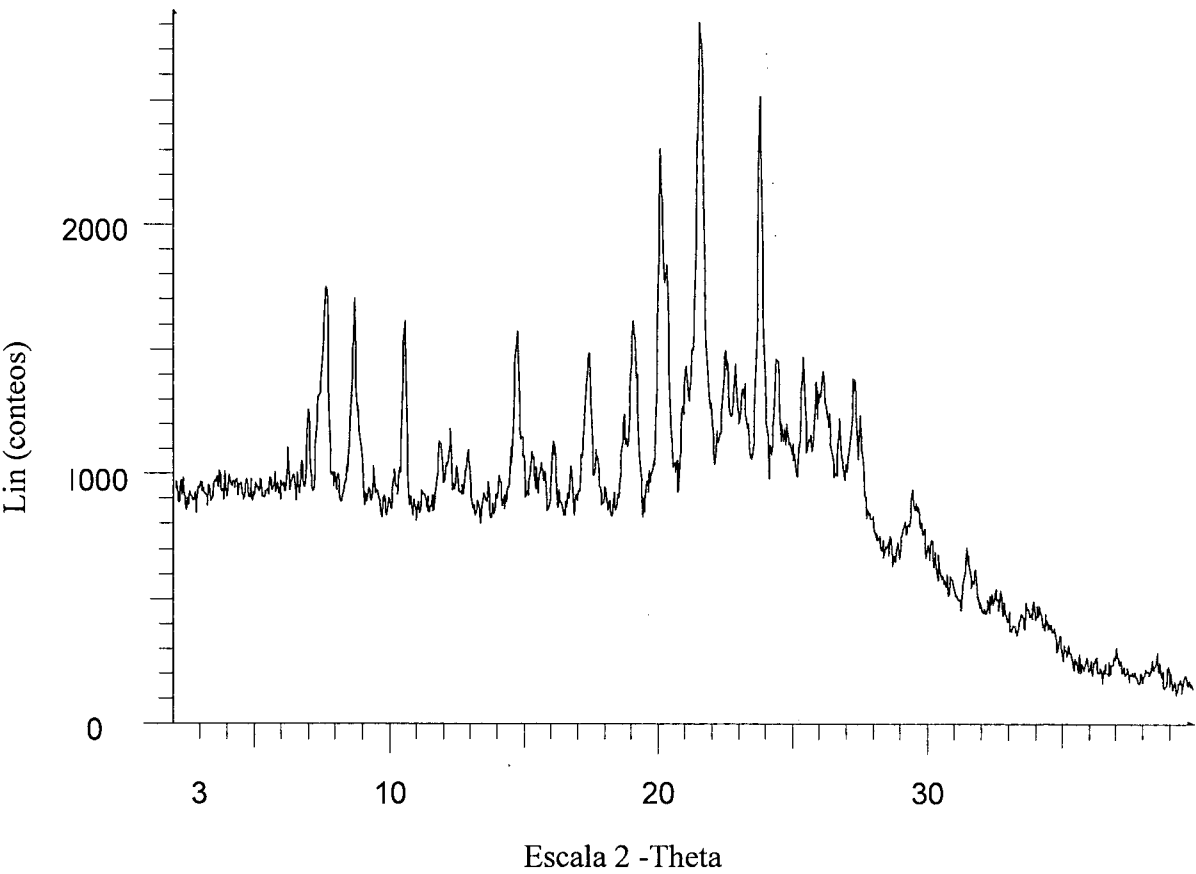


Figura 16

10

///

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma K del difumarato del
Compuesto (I)

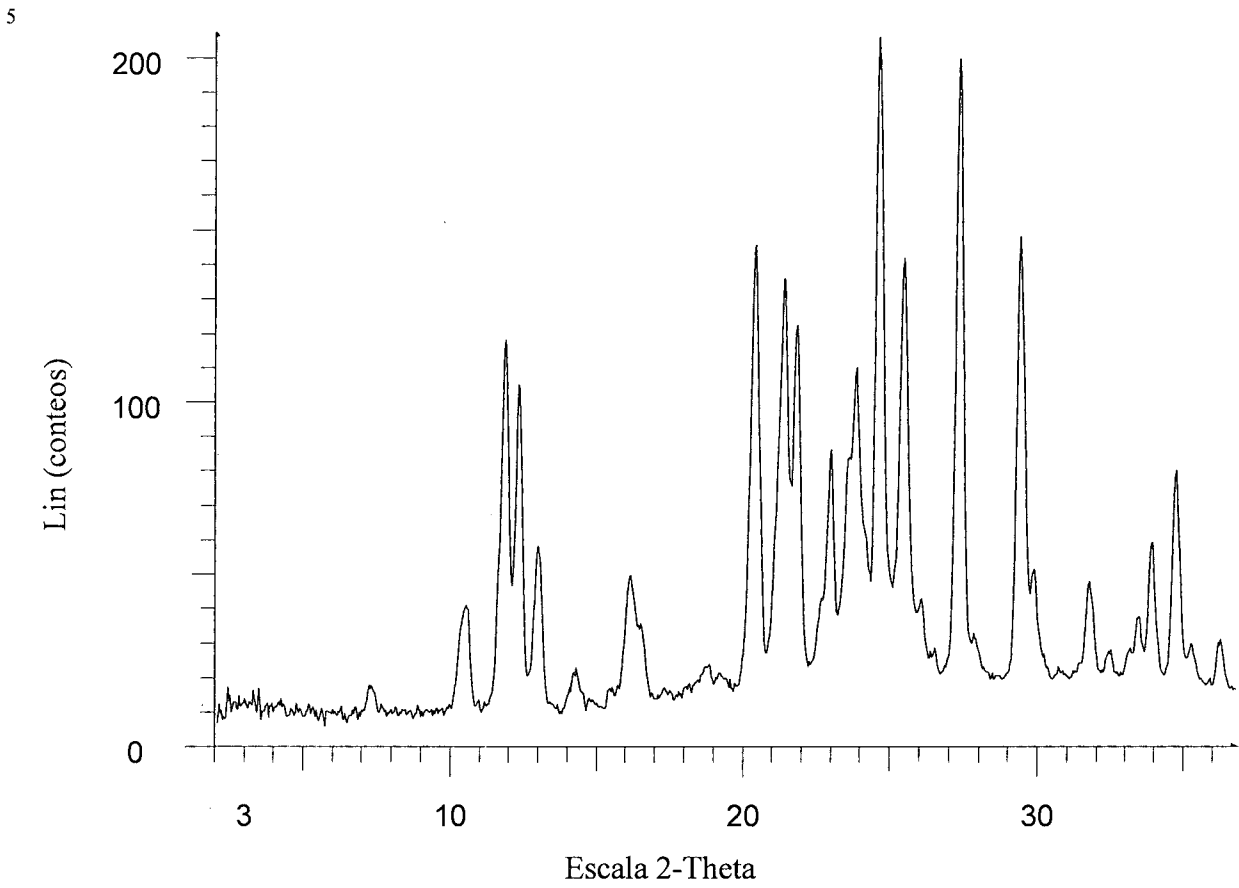


Figura 17

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma L del difumarato del
Compuesto (I)

5

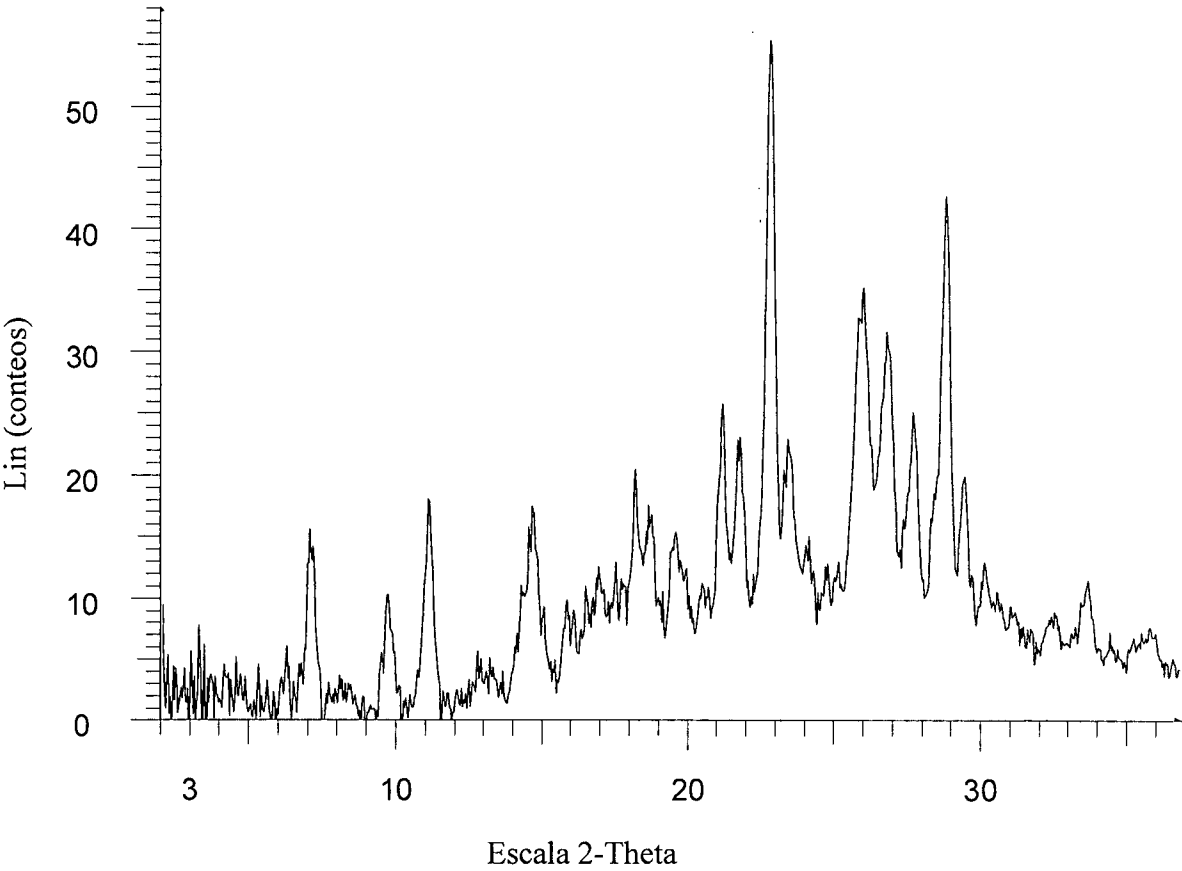
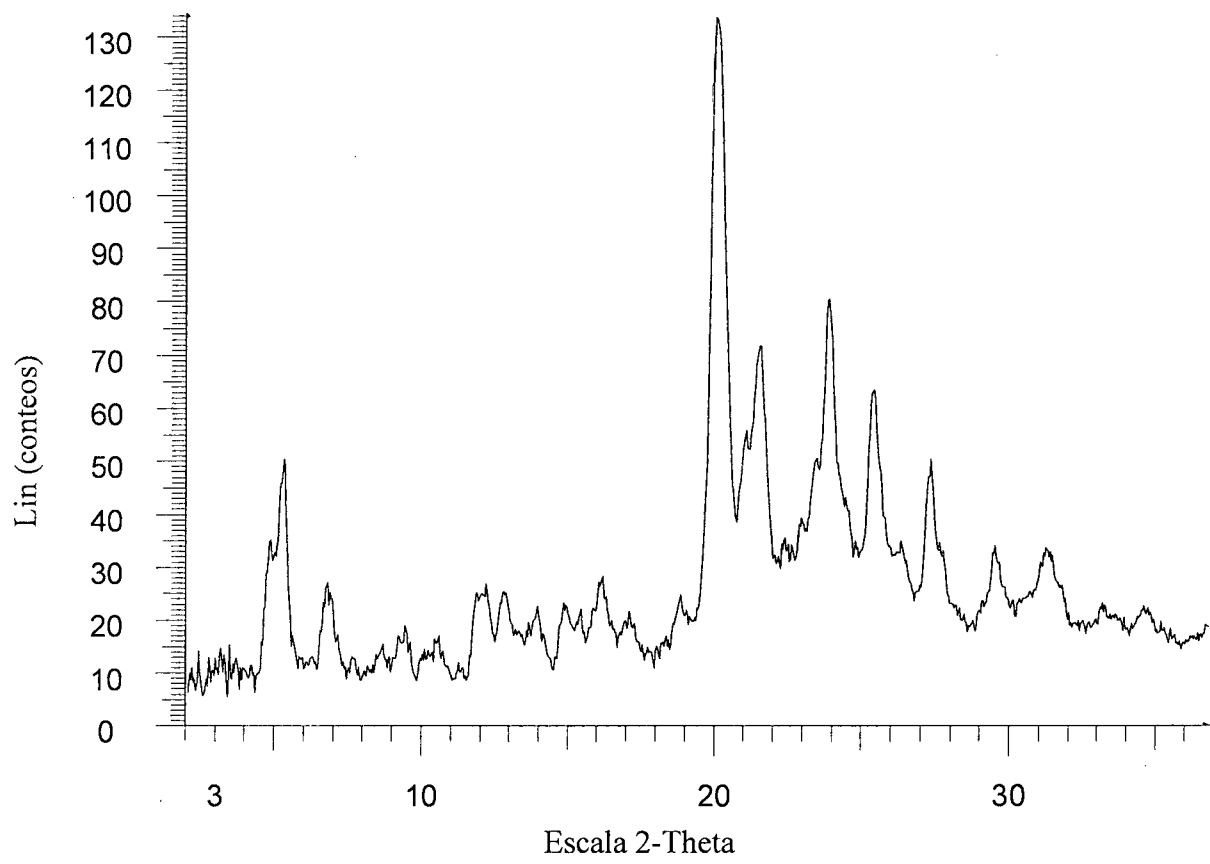


Figura 18

112

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma M del difumarato del
Compuesto (I)



5

Figura 19

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma N del difumarato del
Compuesto (I)

5

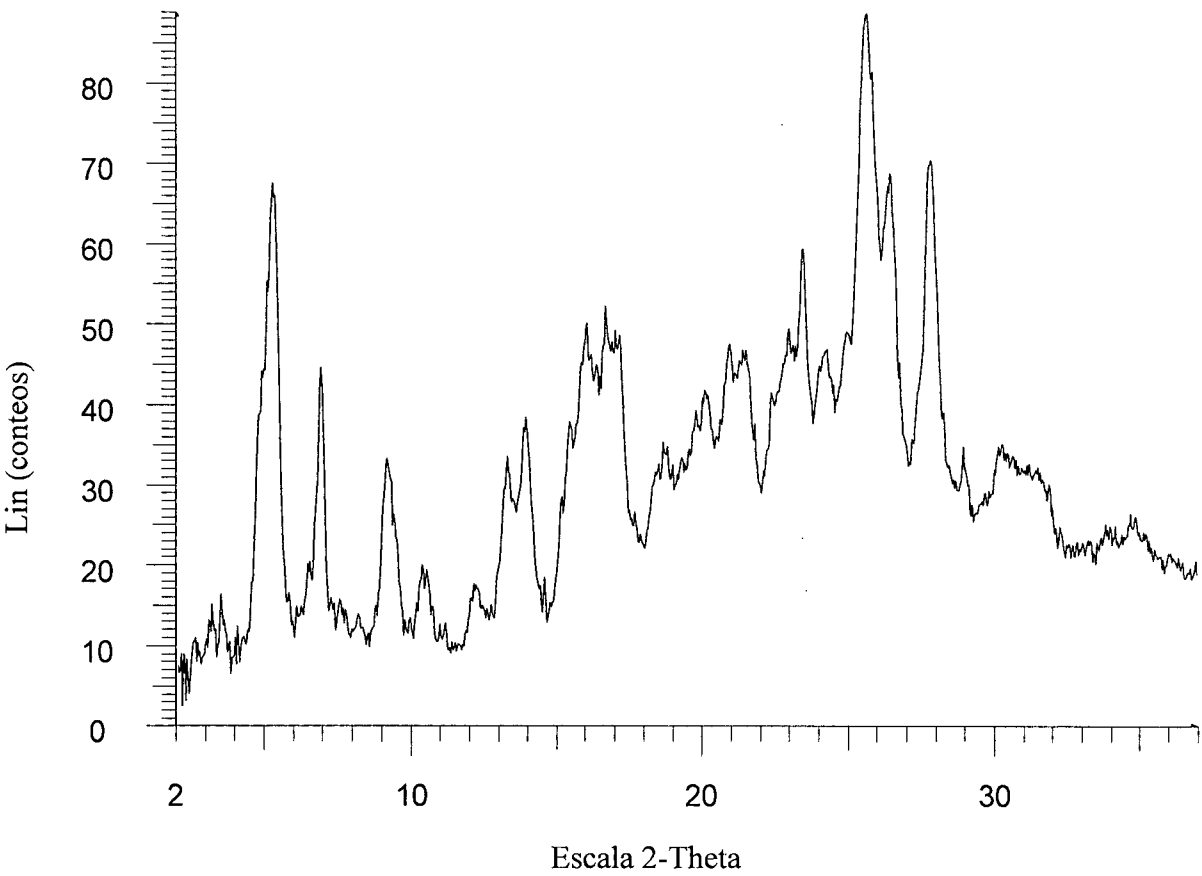


Figura 20

113

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma O del difumarato del
Compuesto (I)

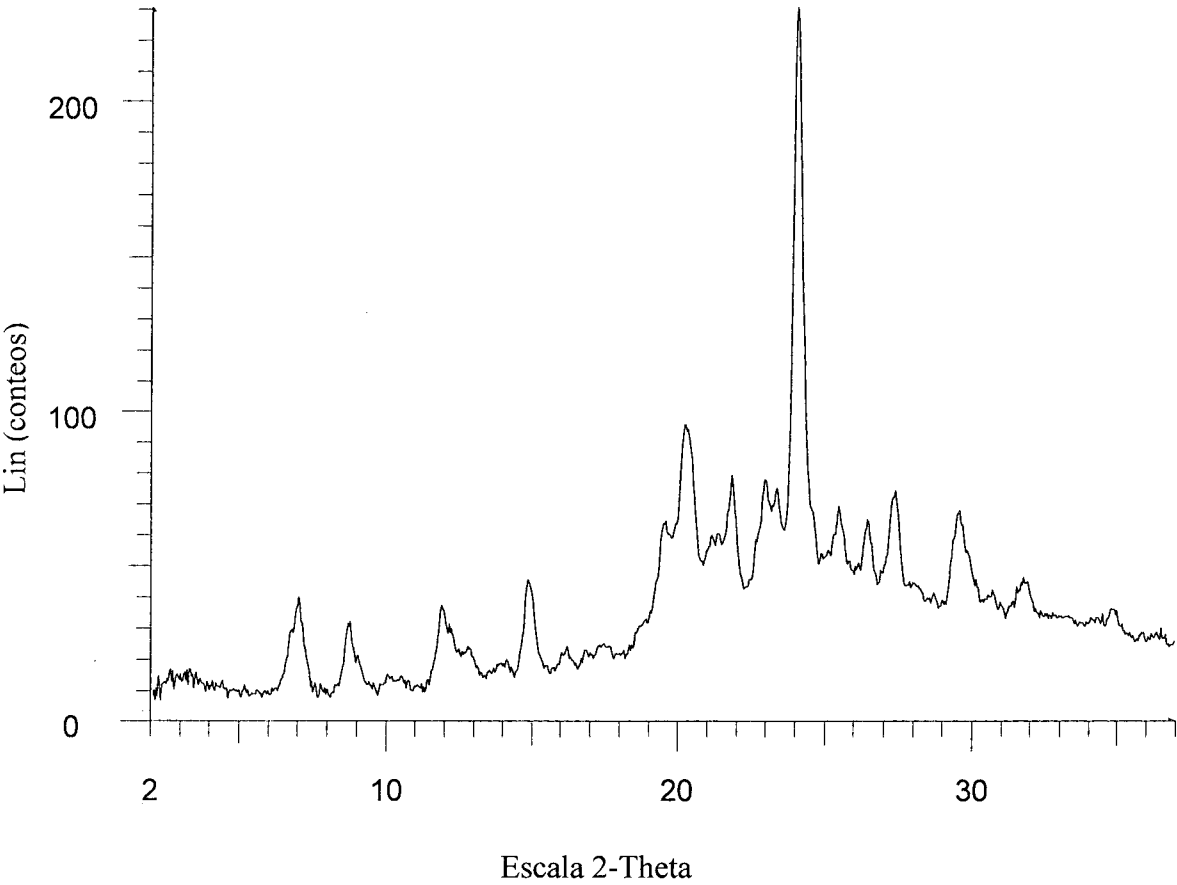


Figura 21

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma P del difumarato del
Compuesto (I)

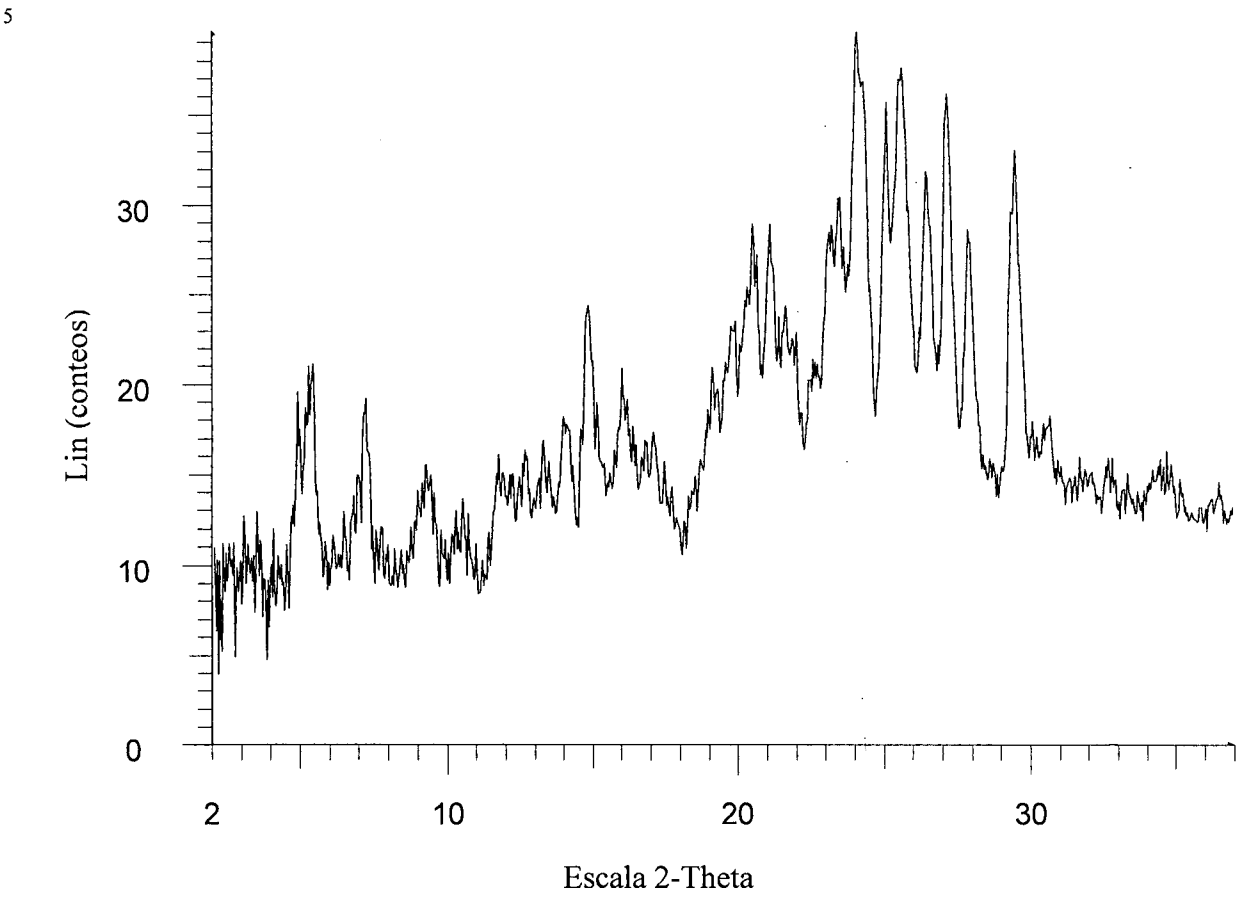


Figura 22

114

**Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma Q del difumarato del
Compuesto (I)**

5

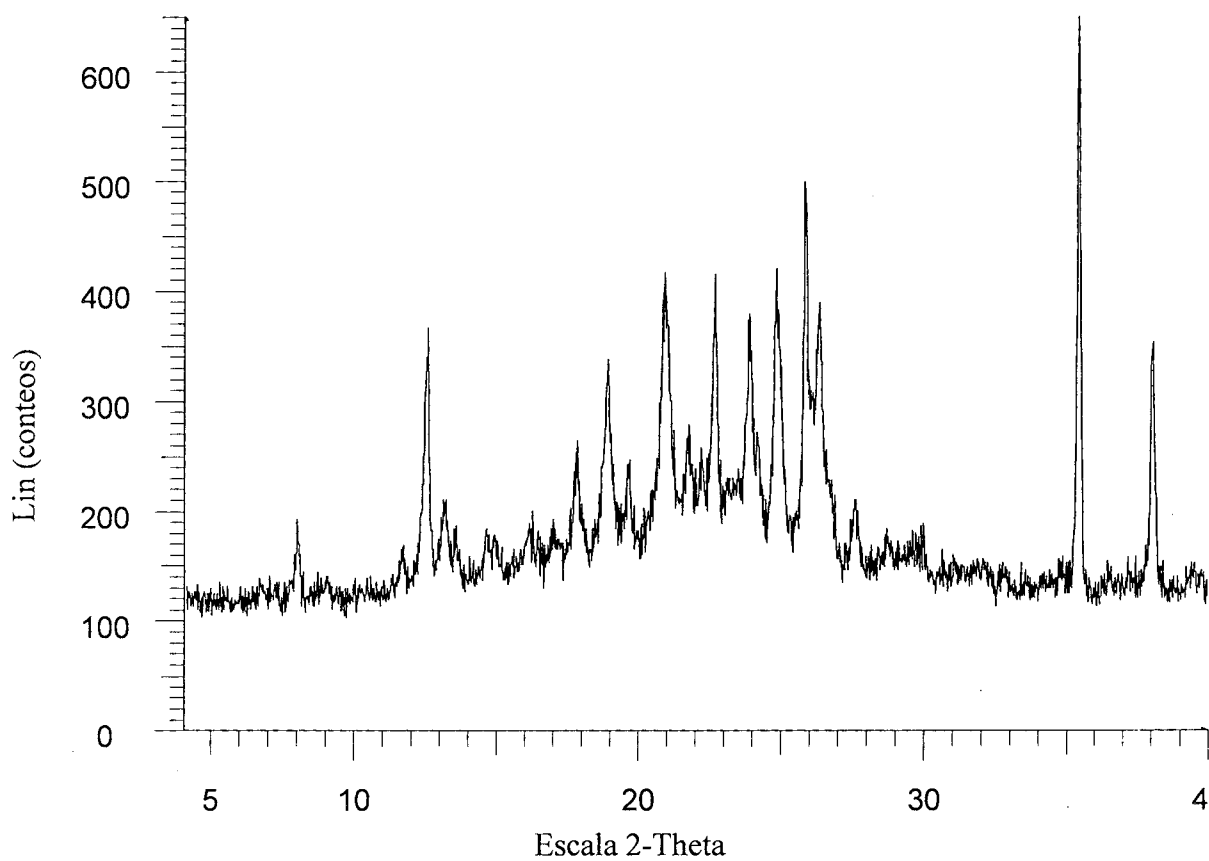


Figura 23



No. 10-153710- -00000-0000

Fecha: 2010-12-06 17:36:37

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYI

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 114

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 153710
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/050496
	Fecha inicio fase nacional	13/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	000391

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

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

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **07 ENE 2011**
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	10 153710
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/050496
	Fecha inicio fase nacional	13/12/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	U 0392

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha ~~07 ENE. 2011~~
adpa11