

QF
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

04-74517

54 TITULO

COMPUESTOS DE QUINAZOLINA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/517

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE SUECIA

74 APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22 SANTAFE DE BOGOTA, D C

02/08/2004

SS QF

AS: 94.823



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04074517 00000000 Folios: 340
Fecha (ADM): 2004-08-02 16:42:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>170.322 TP_1003</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Laurent Francois Andre Hennequin Dirección: Astrazeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB03/00343</u> Fecha <u>28-01-2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/084413 A1</u> Fecha <u>07-08-2003</u>			
8 Título (54): <u>COMPUESTOS DE QUINAZOLINA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C.07D 403/12 ; A61K3/517</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u>	(32) Fecha <u>01-02-2002</u>	(31) Número de Solicitud <u>02290242.3</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04-47.343</u> Fecha <u>30-07-2004</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

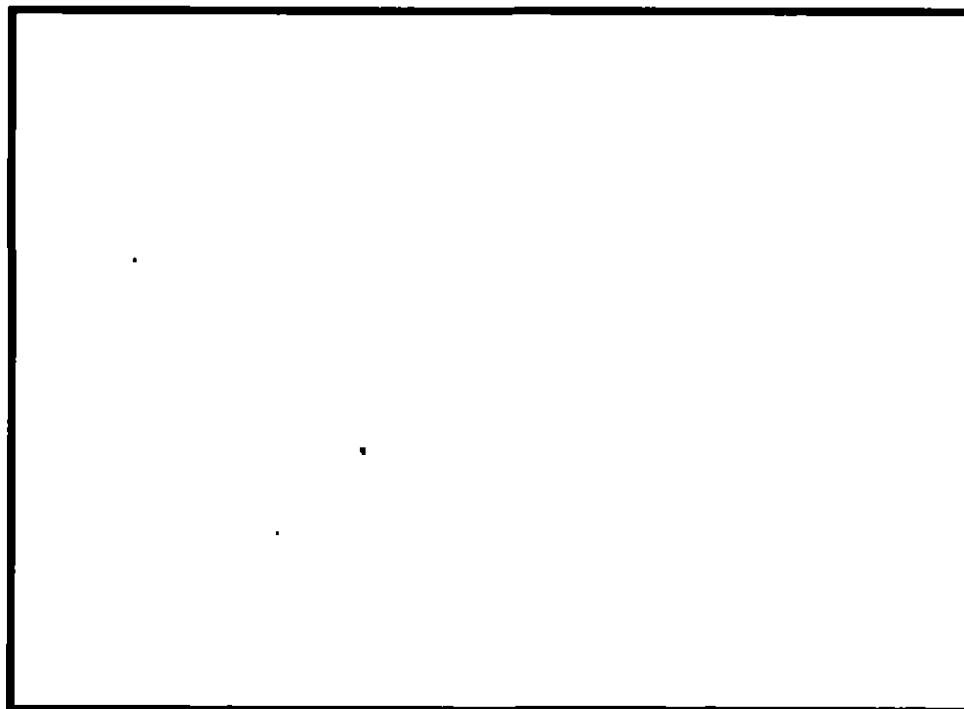
10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, al fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

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

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

NIT : 800176089-

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84874517 68888888
Fecha (RFB): 2004-06-02 16:42:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 47,343
FECHA : JUNIO 11 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21741634	11/06/2004	36,217,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Se retira folio 4
para tarjeta de propietarios

948234

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 August 2003 (07.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/064413 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/12,
471/04, 401/14, 491/04, A61K 31/517, A61P 35/00

Laurent, Francois, Andre [FR/GB]; AstraZeneca R &
D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB).

(21) International Application Number: PCT/GB03/00343

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
Mersey, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB).

(22) International Filing Date: 28 January 2003 (28.01.2003)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NI, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
02.02.2002 1 February 2002 (01.02.2002) EP

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MY, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM,
GR, GU, ID, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MK, MN, MW,
MX, MY, NI, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW only): ASTRAZENECA R &
D SODERTALJE [SE/SE]; Sodertalje, S-151 85 (SE).

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

Published:
— with international search report

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): HENNEQUIN,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/064413 A1

(54) Title: QUINAZOLINE COMPOUNDS

(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (I): wherein ring C is as defined herein, for example indolyl, indazolyl or azaindolyl; Z is -O-, -NH- or -S-; n is 0-5; m is 0-3; R¹ and R² are defined herein including groups: (i) Q¹X¹ wherein Q¹ and X¹ are as defined herein; (ii) Q¹W¹ wherein Q¹ and W¹ are as defined herein, (iii) Q¹W¹C₁₋₃alkylX¹ wherein Q¹, W¹ and X¹ are as defined herein, (iv) Q²C₁₋₃alkylX¹, Q²C₂₋₃alkenylX¹ or Q²C₂₋₃alkynylX¹ wherein Q² and X¹ are as defined herein and (v) Q²C₁₋₃alkylX¹, Q²C₂₋₃alkenylX¹ or Q²C₂₋₃alkynylX¹ wherein Q² and X¹ are as defined herein; R² can also be 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy; and salts thereof; their use in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in warm-blooded animals; processes for the preparation of such compounds; intermediates used in such processes; processes for making such intermediates; pharmaceutical compositions containing a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and methods of treating disease states involving angiogenesis by administering a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds of formula I inhibit the effects of VEGF, a property of value in the treatment of a number of disease states including cancer and rheumatoid arthritis.

QUINAZOLINE COMPOUNDS

The present invention relates to quinazoline derivatives, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them as active ingredient, methods for the treatment of disease states associated with angiogenesis and/or increased vascular permeability, to their use as medicaments and to their use in the manufacture of medicaments for use in the production of antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effects in warm-blooded animals such as humans.

Normal angiogenesis plays an important role in a variety of processes including embryonic development, wound healing and several components of female reproductive function. Undesirable or pathological angiogenesis has been associated with disease states including diabetic retinopathy, psoriasis, cancer, rheumatoid arthritis, atheroma, Kaposi's sarcoma and haemangioma (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Alteration of vascular permeability is thought to play a role in both normal and pathological physiological processes (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Several polypeptides with in vitro endothelial cell growth promoting activity have been identified including, acidic and basic fibroblast growth factors (aFGF & bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF). By virtue of the restricted expression of its receptors, the growth factor activity of VEGF, in contrast to that of the FGFs, is relatively specific towards endothelial cells. Recent evidence indicates that VEGF is an important stimulator of both normal and pathological angiogenesis (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155) and vascular permeability (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). Antagonism of VEGF action by sequestration of VEGF with antibody can result in inhibition of tumour growth (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844). Basic FGF (bFGF) is a potent stimulator of angiogenesis (e.g. Hayek et al, 1987, Biochem. Biophys. Res. Commun. 147: 876-880) and raised levels of FGFs have been found in the serum (Fujimoto et al, 1991, Biochem. Biophys. Res. Commun. 180: 386-392) and urine (Nguyen et al, 1993, J. Natl. Cancer. Inst. 85: 241-242) of patients with cancer.

Receptor tyrosine kinases (RTKs) are important in the transmission of biochemical signals across the plasma membrane of cells. These transmembrane molecules

characteristically consist of an extracellular ligand-binding domain connected through a segment in the plasma membrane to an intracellular tyrosine kinase domain. Binding of ligand to the receptor results in stimulation of the receptor-associated tyrosine kinase activity which leads to phosphorylation of tyrosine residues on both the receptor and other intracellular molecules. These changes in tyrosine phosphorylation initiate a signalling cascade leading to a variety of cellular responses. To date, at least nineteen distinct RTK subfamilies, defined by amino acid sequence homology, have been identified. One of these subfamilies is presently comprised by the *fms*-like tyrosine kinase receptor, Flt-1, the kinase insert domain-containing receptor, KDR (also referred to as Flk-1), and another *fms*-like tyrosine kinase receptor, Flt-4. Two of these related RTKs, Flt-1 and KDR, have been shown to bind VEGF with high affinity (De Vries et al, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman et al, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586). Binding of VEGF to these receptors expressed in heterologous cells has been associated with changes in the tyrosine phosphorylation status of cellular proteins and calcium fluxes.

The present invention is based on the discovery of compounds that surprisingly inhibit the effects of VEGF, a property of value in the treatment of disease states associated with angiogenesis and/or increased vascular permeability such as cancer, diabetes, psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, lymphoedema, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute inflammation, excessive scar formation and adhesions, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding and ocular diseases with retinal vessel proliferation including macular degeneration.

VEGF is a key stimulus for vasculogenesis and angiogenesis. This cytokine induces a vascular sprouting phenotype by inducing endothelial cell proliferation, protease expression and migration, and subsequent organisation of cells to form a capillary tube (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., and Connolly, D.T., *Science* (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., and Charles, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. and Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996). In addition, VEGF induces significant vascular permeability (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., and Senger, D.R., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. and Williams, B. *J. Physiol. (Lond.)*, 533:

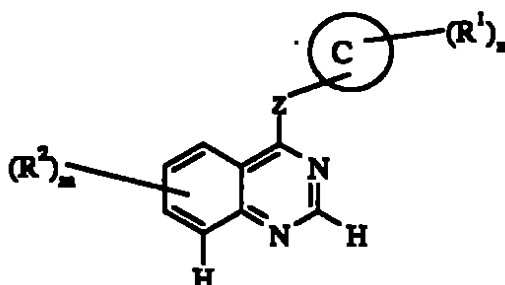
263-272, 2001), promoting formation of a hyper-permeable, immature vascular network which is characteristic of pathological angiogenesis.

It has been shown that activation of KDR alone is sufficient to promote all of the major phenotypic responses to VEGF, including endothelial cell proliferation, migration, and survival, and the induction of vascular permeability (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H.-J., and Dehio, C., EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. and Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T.F., Pelletier, N. and Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001).

10 International patent application publication number WO 00/47212 describes VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. Compounds of WO 00/47212 possess activity against VEGF receptor tyrosine kinase (RTK) such that they may be used in an amount sufficient to inhibit VEGF RTK whilst demonstrating no significant activity against EGF RTK. Their VEGF RTK inhibitory activity is due both to activity against KDR and against Flt-1, but
15 generally they are more potent against KDR. Generally they have extended plasma pharmacokinetics. Some VEGF RTK inhibitors have been found to act as potassium channel blockers and are positive in a hERG assay; such activity may give rise to ECG (electrocardiogram) changes *in vivo*. Compounds of WO 00/47212 have predominantly basic side chains.

20 Surprisingly we have now found compounds of the present invention to be very potent KDR inhibitors but to have less activity against Flt-1 than compounds of WO 00/47212, to have less extended plasma pharmacokinetics than compounds of WO 00/47212 and to be inactive or only weakly active in a hERG assay. Compounds of the present invention have predominantly neutral side chains. Compounds of the present invention have a beneficial
25 toxicological profile compared to compounds of WO 00/47212.

According to one aspect of the present invention there is provided the use of a compound of the formula I:



(I)

wherein:

- 10 ring C is an 8, 9, 10, 12 or 13-membered bicyclic or tricyclic moiety which moiety may be saturated or unsaturated, which may be aromatic or non-aromatic, and which optionally may contain 1-3 heteroatoms selected independently from O, N and S;
- Z is -O-, -NH- or -S-;
- n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;
- 15 m is 0, 1, 2 or 3;
- R^2 represents hydrogen, hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylsulphonyl, $-NR^3R^4$ (wherein R^3 and R^4 , which may be the same or different, each represents hydrogen or C_{1-3} alkyl), or R^5X^1 (wherein X^1 represents a direct bond, -O-, $-CH_2$ -, $-OC(O)$ -, $-C(O)$ -, -S-, -SO-, $-SO_2$ -, $-NR^6C(O)$ -, $-C(O)NR^7$ -, $-SO_2NR^8$ -, $-NR^9SO_2$ - or $-NR^{10}$ (wherein R^6 , R^7 , R^8 , R^9 and R^{10} each independently represents hydrogen, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy C_{2-3} alkyl), and R^5 is selected from one of the following twenty-two groups:
- 1) hydrogen, oxiranyl C_{1-4} alkyl or C_{1-3} alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino;
- 2) C_{1-3} alkyl $X^2C(O)R^{11}$ (wherein X^2 represents -O- or $-NR^{12}$ (in which R^{12} represents
- 25 hydrogen, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy C_{2-3} alkyl) and R^{11} represents C_{1-3} alkyl, $-NR^{13}R^{14}$ or $-OR^{15}$ (wherein R^{13} , R^{14} and R^{15} which may be the same or different each represents hydrogen, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy C_{2-3} alkyl));
- 3) C_{1-3} alkyl X^3R^{16} (wherein X^3 represents -O-, -S-, -SO-, $-SO_2$ -, $-OC(O)$ -, $-NR^{17}C(O)$ -, $-C(O)NR^{18}$ -, $-SO_2NR^{19}$ -, $-NR^{20}SO_2$ - or $-NR^{21}$ (wherein R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{21} each
- 30 independently represents hydrogen, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} alkoxy C_{2-3} alkyl) and R^{16} represents hydrogen, C_{1-3} alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C_{1-3} alkyl group may

- bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_f ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 10 4) C₁₋₃alkylDX⁴C₁₋₃alkylDX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- or -NR²⁷- (wherein R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ and R²⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
- 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is a 5-6-membered saturated heterocyclic group (linked via carbon or
15 nitrogen) with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_g ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 20 6) C₁₋₃alkylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 25 7) C₂₋₃alkenylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 8) C₂₋₃alkynylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 9) R²⁹ (wherein R²⁹ represents a pyridone group, a phenyl group or a 5-6-membered aromatic heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-3 heteroatoms selected from O, N and S, which pyridone, phenyl or aromatic heterocyclic group may carry up to 5 substituents
30 selected from oxo, hydroxy, halogeno, amino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄hydroxyalkoxy, carboxy, trifluoromethyl, cyano, -C(O)NR³⁰R³¹-, -NR³²C(O)R³³ (wherein R³⁰, R³¹, R³² and R³³, which may be the same or

different, each represents hydrogen, C₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_{ringD}$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));

- 5 10) C₁₋₃alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 11) C₂₋₃alkenylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 12) C₂₋₃alkynylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 13) C₁₋₃alkylX⁶R²⁹ (wherein X⁶ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- or -NR³⁸- (wherein R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ and R³⁸ each independently
- 10 represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 14) C₂₋₃alkenylX⁷R²⁹ (wherein X⁷ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- or -NR⁴³- (wherein R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² and R⁴³ each independently
- 15 represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 15) C₂₋₃alkynylX⁸R²⁹ (wherein X⁸ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- or -NR⁴⁸- (wherein R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ and R⁴⁸ each independently
- 20 represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 16) C₁₋₄alkylX⁹C₁₋₄alkylR²⁹ (wherein X⁹ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- or -NR⁵³- (wherein R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² and R⁵³ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined
- 20 hereinbefore);
- 17) C₁₋₄alkylX⁹C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 18) C₂₋₃alkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 25 19) C₂₋₃alkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 20) C₂₋₃alkenylX⁹C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 21) C₂₋₃alkynylX⁹C₁₋₄alkylR²⁸ (wherein X⁹ and R²⁸ are as defined hereinbefore); and
- 30 22) C₁₋₄alkylR³⁴(C₁₋₄alkyl)_q(X⁹)_rR³⁵ (wherein X⁹ is as defined hereinbefore, q is 0 or 1, r is 0 or 1, and R³⁴ and R³⁵ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl and a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected

- independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O)-(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl), with the proviso that R³⁴ cannot be hydrogen);
- and additionally wherein any C₁₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl or C₂₋₃alkynyl group in R⁵X¹ which is linked to X¹ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino); R¹ represents hydrogen, oxo, halogeno, hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxymethyl, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄haloalkyl, cyano, amino, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₃alkanoyloxy, nitro, C₁₋₄alkanoylamino, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄alkylsulphanyl, C₁₋₄alkylsulphinyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, carbamoyl, N-C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl, N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl, N-(C₁₋₄alkylsulphonyl)amino, N-(C₁₋₄alkylsulphonyl)-N-(C₁₋₄alkyl)amino, N,N-di(C₁₋₄alkylsulphonyl)amino, a C₃₋₇alkylene chain joined to two ring C carbon atoms, C₁₋₄alkanoylaminoC₁₋₄alkyl, carboxy or a group R⁵⁶X¹⁰ (wherein X¹⁰ represents a direct bond, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁷C(O)-, -C(O)NR⁵⁸-, -SO₂NR⁵⁹-, -NR⁶⁰SO₂- or -NR⁶¹- (wherein R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ and R⁶¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), and R⁵⁶ is selected from one of the following twenty-two groups:
- 1) hydrogen, oxiranylC₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino;
 - 2) C₁₋₃alkylX¹¹C(O)R⁶² (wherein X¹¹ represents -O- or -NR⁶³- (in which R⁶³ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁶² represents C₁₋₃alkyl, -NR⁶⁴R⁶⁵ or -OR⁶⁶ (wherein R⁶⁴, R⁶⁵ and R⁶⁶ which may be the same or different each represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl));
 - 3) C₁₋₃alkylX¹²R⁶⁷ (wherein X¹² represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁶⁸C(O)-, -C(O)NR⁶⁹-, -SO₂NR⁷⁰-, -NR⁷¹SO₂- or -NR⁷²- (wherein R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ and R⁷² each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁶⁷ represents

- hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_f$ ringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 4) C₁₋₃alkylX¹³C₁₋₃alkylX¹⁴R⁷³ (wherein X¹³ and X¹⁴ which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- or -NR⁷⁸- (wherein R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ and R⁷⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁷³ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
- 5) R⁷⁹ (wherein R⁷⁹ is a 5-6-membered saturated heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_f$ ringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 6) C₁₋₃alkylR⁷⁹ (wherein R⁷⁹ is as defined hereinbefore);
- 7) C₂₋₃alkenylR⁷⁹ (wherein R⁷⁹ is as defined hereinbefore);
- 8) C₂₋₃alkynylR⁷⁹ (wherein R⁷⁹ is as defined hereinbefore);
- 9) R⁸⁰ (wherein R⁸⁰ represents a pyridone group, a phenyl group or a 5-6-membered aromatic heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-3 heteroatoms selected from O, N and S, which pyridone, phenyl or aromatic heterocyclic group may carry up to 5 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, amino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋

- aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄hydroxyalkoxy, carboxy, trifluoromethyl, cyano, -C(O)NR⁸¹R⁸², -NR⁸³C(O)R⁸⁴ (wherein R⁸¹, R⁸², R⁸³ and R⁸⁴, which may be the same or different, each represents hydrogen, C₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and a group -(O)-(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated
- 5 heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 10) C₁₋₃alkylR⁸⁰ (wherein R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 11) C₂₋₃alkenylR⁸⁰ (wherein R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 12) C₂₋₃alkynylR⁸⁰ (wherein R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 10 13) C₁₋₃alkylX¹⁵R⁸⁰ (wherein X¹⁵ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸⁵C(O)-, -C(O)NR⁸⁶-, -SO₂NR⁸⁷-, -NR⁸⁸SO₂- or -NR⁸⁹- (wherein R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸ and R⁸⁹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 14) C₂₋₃alkenylX¹⁶R⁸⁰ (wherein X¹⁶ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- or -NR⁹⁴- (wherein R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³ and R⁹⁴ each independently
- 15 represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 15) C₂₋₃alkynylX¹⁷R⁸⁰ (wherein X¹⁷ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- or -NR⁹⁹- (wherein R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸ and R⁹⁹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 16) C₁₋₄alkylX¹⁸C₁₋₄alkylR⁸⁰ (wherein X¹⁸ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- or -NR¹⁰⁴- (wherein R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³ and R¹⁰⁴ each
- 20 independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 17) C₁₋₄alkylX¹⁸C₁₋₄alkylR⁷⁹ (wherein X¹⁸ and R⁷⁹ are as defined hereinbefore);
- 18) C₂₋₃alkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more
- 25 groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 19) C₂₋₃alkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 30 20) C₂₋₃alkenylX¹⁸C₁₋₄alkylR⁷⁹ (wherein X¹⁸ and R⁷⁹ are as defined hereinbefore);
- 21) C₂₋₃alkynylX¹⁸C₁₋₄alkylR⁷⁹ (wherein X¹⁸ and R⁷⁹ are as defined hereinbefore); and

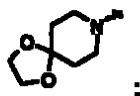
L

- 22) $C_{1-4}alkylR^{105}(C_{1-4}alkyl)_x(X^{15})_yR^{106}$ (wherein X^{15} is as defined hereinbefore, x is 0 or 1, y is 0 or 1, and R^{105} and R^{106} are each independently selected from hydrogen, $C_{1-3}alkyl$, cyclopentyl, cyclohexyl and a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which $C_{1-3}alkyl$ group may bear 1 or 2 substituents selected
- 5 from oxo, hydroxy, halogeno and $C_{1-4}alkoxy$ and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, $C_{1-4}cyanoalkyl$, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}hydroxyalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylsulphonylC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$, $C_{1-4}aminoalkyl$, $C_{1-4}alkylamino$, $di(C_{1-4}alkyl)amino$, $C_{1-4}alkylaminoC_{1-4}alkyl$, $di(C_{1-4}alkyl)aminoC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylaminoC_{1-4}alkoxy$, $di(C_{1-4}alkyl)aminoC_{1-4}alkoxy$ and a group $-(O-)(C_{1-4}alkyl)_fringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from $C_{1-4}alkyl$) with the proviso that R^{105} cannot be hydrogen);
- 10 and additionally wherein any $C_{1-3}alkyl$, $C_{2-3}alkenyl$ or $C_{2-3}alkynyl$ group in $R^{36}X^{10}$ which is linked to X^{10} may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino); with the proviso that one or more R^1 and/or one or more R^2 are selected from one of the following five groups:
- (i) Q^1X^1 -
- wherein X^1 is as defined hereinbefore and Q^1 is selected from one of the following ten groups:
- 20 1) Q^2 (wherein Q^2 is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group bears at least one substituent selected from $C_{2-3}alkenyl$, $C_{2-3}alkynyl$, $C_{1-4}fluoroalkyl$, $C_{1-4}alkanoyl$, $aminoC_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}alkylaminoC_{1-4}alkanoyl$, $di(C_{1-4}alkyl)aminoC_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}fluoroalkanoyl$, $carbamoyl$, $C_{1-4}alkylcarbamoyl$, $di(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$, $carbamoylC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylcarbamoylC_{1-4}alkyl$, $di(C_{1-4}alkyl)carbamoylC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylsulphonyl$ and $C_{1-4}fluoroalkylsulphonyl$ and which heterocyclic group may optionally bear a further 1 or 2 substituents selected from $C_{2-3}alkenyl$, $C_{2-3}alkynyl$, $C_{1-4}fluoroalkyl$, $C_{1-4}alkanoyl$, $aminoC_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}alkylaminoC_{1-4}alkanoyl$, $di(C_{1-4}alkyl)aminoC_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}fluoroalkanoyl$, $carbamoyl$, $C_{1-4}alkylcarbamoyl$, $di(C_{1-4}alkyl)carbamoyl$, $carbamoylC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylcarbamoylC_{1-4}alkyl$, $di(C_{1-4}alkyl)carbamoylC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylsulphonyl$, $C_{1-4}fluoroalkylsulphonyl$, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, $C_{1-4}cyanoalkyl$, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}hydroxyalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylsulphonylC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$,
- 25
- 30

- C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O)-(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 2) C₁₋₃alkylW¹Q² (wherein W¹ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- or -NQ⁷- (wherein Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ and Q⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl or C₁₋₄haloalkyl) and Q² is as defined hereinbefore);
- 10 3) C₁₋₃alkylQ² (wherein Q² is as defined hereinbefore);
- 4) C₂₋₃alkenylQ² (wherein Q² is as defined hereinbefore);
- 5) C₂₋₃alkynylQ² (wherein Q² is as defined hereinbefore);
- 6) C₁₋₄alkylW²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- or -NQ¹²- (wherein Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ and Q¹² each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl or C₁₋₄haloalkyl) and Q² is as defined hereinbefore);
- 15 7) C₂₋₃alkenylW²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² and Q² are as defined hereinbefore);
- 8) C₂₋₃alkynylW²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² and Q² are as defined hereinbefore);
- 9) C₁₋₄alkylQ¹³(C₁₋₄alkyl)_j(W³)_kQ¹⁴ (wherein W³ is as defined hereinbefore, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q¹³ and Q¹⁴ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl and a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O)-(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated or
- 25
- 30

- partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl), with the provisos that Q¹³ cannot be hydrogen and one or both of Q¹³ and Q¹⁴ must be a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group as defined hereinbefore which
- 5 heterocyclic group bears at least one substituent selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₆fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkylsulphonyl and C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl and which heterocyclic group optionally bears 1
- 10 or 2 further substituents selected from those defined hereinbefore);
- 10) C₁₋₄alkylQ¹³C₁₋₄alkanoylQ^{14a} wherein Q¹³ is as defined hereinbefore and is not hydrogen and Q^{14a} is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group containing at least one nitrogen atom and optionally containing a further nitrogen atom wherein Q^{14a} is linked to C₁₋₄alkanoyl through a nitrogen atom and wherein Q^{14a} optionally bears 1, 2 or 3
- 15 substituents selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₆fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-)(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O,
- 25 S and N, which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl); and additionally wherein any C₁₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl or C₂₋₃alkynyl group in Q¹X¹ which is linked to X¹ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino);
- (ii) Q¹⁵W³.
- wherein W³ represents -NQ¹⁶C(O)-, -C(O)NQ¹⁷-, -SO₂NQ¹⁸-, -NQ¹⁹SO₂- or -NQ²⁰- (wherein
- 30 Q¹⁶, Q¹⁷, Q¹⁸, Q¹⁹ and Q²⁰ each independently represents C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₆haloalkyl), and Q¹⁵ is C₁₋₄haloalkyl, C₂₋₃alkenyl or C₂₋₃alkynyl;

- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein W^4 represents $-NQ^{22}C(O)-$, $-C(O)NQ^{23}-$, $-SO_2NQ^{24}-$, $-NQ^{25}SO_2-$ or $-NQ^{26}-$ (wherein Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} and Q^{26} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$, $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$, $C_{2-3}alkenyl$, $C_{2-3}alkynyl$ or $C_{1-4}haloalkyl$), and Q^{21} represents $C_{1-4}haloalkyl$, $C_{2-3}alkenyl$ or $C_{2-3}alkynyl$, and X^1 is as defined hereinbefore;
- 5 (iv) $Q^{28}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{28}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{28}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein X^1 is as defined hereinbefore and Q^{28} is an imidazolidinyl group which bears two oxo substituents and one $C_{1-4}alkyl$ or $C_{3-10}cycloalkyl$ group which $C_{1-4}alkyl$ or $C_{3-10}cycloalkyl$ group may bear a hydroxy substituent on the carbon atom which is linked to the imidazolidinyl group, and wherein the $C_{1-3}alkyl$, $C_{1-3}alkenyl$ or $C_{1-3}alkynyl$ linked to X^1 may bear one or more substituents selected from
- 10 hydroxy, halogeno and amino; and
- (v) $Q^{29}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{29}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{29}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein X^1 is as defined hereinbefore, the $C_{1-3}alkyl$, $C_{1-3}alkenyl$ or $C_{1-3}alkynyl$ linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino and Q^{29} is a group 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl, which may be represented:



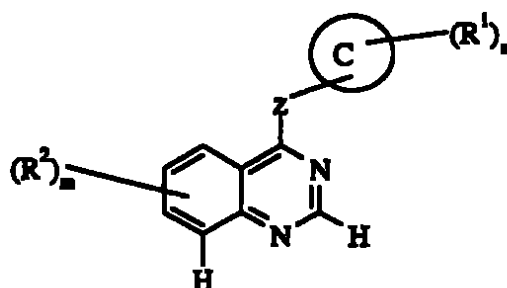
15

or R^1 may be selected from any of the groups defined hereinbefore and R^2 is 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy;

or a salt thereof, or a prodrug thereof for example an ester or an amide, in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability

20 reducing effect in warm-blooded animals such as humans.

According to one aspect of the present invention there is provided the use of a compound of the formula I:



25

30

(I)

wherein:

ring C is an 8, 9, 10, 12 or 13-membered bicyclic or tricyclic moiety which moiety may be saturated or unsaturated, which may be aromatic or non-aromatic, and which optionally may contain 1-3 heteroatoms selected independently from O, N and S;

5 Z is -O-, -NH- or -S-;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

m is 0, 1, 2 or 3;

R² represents hydrogen, hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkylsulphonyl, -NR³R⁴ (wherein R³ and R⁴, which may be the same or different, each

10 represents hydrogen or C₁₋₃alkyl), or R⁵X¹- (wherein X¹ represents a direct bond, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- or -NR¹⁰- (wherein R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ and R¹⁰ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), and R⁵ is selected from one of the following twenty-two groups:

1) hydrogen, oxiranylC₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkyl which may be unsubstituted or which may be

15 substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino;

2) C₁₋₃alkylX²C(O)R¹¹ (wherein X² represents -O- or -NR¹²- (in which R¹² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹¹ represents C₁₋₃alkyl, -NR¹³R¹⁴ or -OR¹⁵ (wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ which may be the same or different each represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl));

20 3) C₁₋₃alkylX³R¹⁶ (wherein X³ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- or -NR²¹- (wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and R²¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹⁶ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may

25 bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋

4cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋

30 4alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(-O-)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected

- independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 4) C₁₋₃alkylX⁴C₁₋₃alkylX⁵R²² (wherein X⁴ and X⁵ which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- or -NR²⁷- (wherein
- 5 R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ and R²⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
- 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is a 5-6-membered saturated heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋
- 10 cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O)-(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected
- 15 independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 6) C₁₋₃alkylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 7) C₂₋₃alkenylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 8) C₂₋₃alkynylR²⁸ (wherein R²⁸ is as defined hereinbefore);
- 20 9) R²⁹ (wherein R²⁹ represents a pyridone group, a phenyl group or a 5-6-membered aromatic heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-3 heteroatoms selected from O, N and S, which pyridone, phenyl or aromatic heterocyclic group may carry up to 5 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, amino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄hydroxyalkoxy, carboxy, trifluoromethyl, cyano, -
- 25 C(O)NR³⁰R³¹, -NR³²C(O)R³³ (wherein R³⁰, R³¹, R³² and R³³, which may be the same or different, each represents hydrogen, C₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and a group -(O)-(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 30 10) C₁₋₃alkylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 11) C₂₋₃alkenylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 12) C₂₋₃alkynylR²⁹ (wherein R²⁹ is as defined hereinbefore);

- 13) $C_{1-3}alkylX^6R^{29}$ (wherein X^6 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- or -NR³⁸- (wherein R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ and R³⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 14) $C_{2-3}alkenylX^7R^{29}$ (wherein X^7 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- or -NR⁴³- (wherein R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² and R⁴³ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 15) $C_{2-3}alkynylX^8R^{29}$ (wherein X^8 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- or -NR⁴⁸- (wherein R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ and R⁴⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 16) $C_{1-4}alkylX^9C_{1-4}alkylR^{29}$ (wherein X^9 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- or -NR⁵³- (wherein R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² and R⁵³ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined hereinbefore);
- 17) $C_{1-4}alkylX^9C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X^9 and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 18) $C_{2-3}alkenyl$ which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 19) $C_{2-3}alkynyl$ which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 20) $C_{2-3}alkenylX^9C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X^9 and R²⁸ are as defined hereinbefore);
- 21) $C_{2-3}alkynylX^9C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X^9 and R²⁸ are as defined hereinbefore); and
- 22) $C_{1-4}alkylR^{34}(C_{1-4}alkyl)_q(X^5)_rR^{35}$ (wherein X^5 is as defined hereinbefore, q is 0 or 1, r is 0 or 1, and R³⁴ and R³⁵ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl and a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(-O-)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated

heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl, with the proviso that R³⁴ cannot be hydrogen);

and additionally wherein any C₁₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl or C₂₋₃alkynyl group in R⁵X¹ which is

- 5 linked to X¹ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino); R¹ represents hydrogen, oxo, halogeno, hydroxy, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxymethyl, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄haloalkyl, cyano, amino, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₃alkanoyloxy, nitro, C₁₋₄alkanoylamino, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄alkylsulphinyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, carbamoyl, N-C₁₋₄alkylcarbamoyl, N,N-di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl, N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl, N-(C₁₋₄alkylsulphonyl)amino, N-(C₁₋₄alkylsulphonyl)-N-(C₁₋₄alkyl)amino, N,N-di(C₁₋₄alkylsulphonyl)amino, a C₂₋₇alkylene chain joined to two ring C carbon atoms, C₁₋₄alkanoylaminoC₁₋₄alkyl, carboxy or a group R³⁶X¹⁰ (wherein X¹⁰ represents a direct bond, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁷C(O)-, -C(O)NR⁵⁸-, -SO₂NR⁵⁹-, -NR⁶⁰SO₂- or -NR⁶¹- (wherein R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ and R⁶¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), and R³⁶ is selected from one of the following twenty-two groups:

- 1) hydrogen, oxiranylC₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino;
- 2) C₁₋₃alkylX¹¹C(O)R⁶² (wherein X¹¹ represents -O- or -NR⁶³- (in which R⁶³ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁶² represents C₁₋₃alkyl, -NR⁶⁴R⁶⁵ or -OR⁶⁶ (wherein R⁶⁴, R⁶⁵ and R⁶⁶ which may be the same or different each represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl));
- 3) C₁₋₃alkylX¹²R⁶⁷ (wherein X¹² represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁶⁸C(O)-, -C(O)NR⁶⁹-, -SO₂NR⁷⁰-, -NR⁷¹SO₂- or -NR⁷²- (wherein R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ and R⁷² each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁶⁷ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cycanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋

13

- alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)_f(C_{1-4}alkyl)_g ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 5 4) C₁₋₃alkylX¹³C₁₋₃alkylX¹⁴R⁷³ (wherein X¹³ and X¹⁴ which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- or -NR⁷⁸- (wherein R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ and R⁷⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁷³ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
- 5) R⁷⁹ (wherein R⁷⁹ is a 5-6-membered saturated heterocyclic group (linked via carbon or
10 nitrogen) with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cianoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)_f(C_{1-4}alkyl)_g ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 6) C₁₋₃alkylR⁷⁹ (wherein R⁷⁹ is as defined hereinbefore);
- 20 7) C₂₋₃alkenylR⁷⁹ (wherein R⁷⁹ is as defined hereinbefore);
- 8) C₂₋₃alkynylR⁷⁹ (wherein R⁷⁹ is as defined hereinbefore);
- 9) R⁸⁰ (wherein R⁸⁰ represents a pyridone group, a phenyl group or a 5-6-membered aromatic heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-3 heteroatoms selected from O, N and S, which pyridone, phenyl or aromatic heterocyclic group may carry up to 5 substituents
25 selected from oxo, hydroxy, halogeno, amino, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄hydroxyalkoxy, carboxy, trifluoromethyl, cyano, -C(O)NR⁸¹R⁸², -NR⁸³C(O)R⁸⁴ (wherein R⁸¹, R⁸², R⁸³ and R⁸⁴, which may be the same or different, each represents hydrogen, C₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and a group $-(O)_f(C_{1-4}alkyl)_g ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 30 10) C₁₋₃alkylR⁸⁰ (wherein R⁸⁰ is as defined hereinbefore);

- 11) C₂₋₃alkenylR⁸⁰ (wherein R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 12) C₂₋₃alkynylR⁸⁰ (wherein R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 13) C₁₋₃alkylX¹⁵R⁸⁰ (wherein X¹⁵ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸⁵C(O)-, -C(O)NR⁸⁶-, -SO₂NR⁸⁷-, -NR⁸⁸SO₂- or -NR⁸⁹- (wherein R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸ and R⁸⁹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 14) C₂₋₃alkenylX¹⁶R⁸⁰ (wherein X¹⁶ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- or -NR⁹⁴- (wherein R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³ and R⁹⁴ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 15) C₂₋₃alkynylX¹⁷R⁸⁰ (wherein X¹⁷ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- or -NR⁹⁹- (wherein R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸ and R⁹⁹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 16) C₁₋₄alkylX¹⁸C₁₋₄alkylR⁸⁰ (wherein X¹⁸ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- or -NR¹⁰⁴- (wherein R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³ and R¹⁰⁴ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined hereinbefore);
- 17) C₁₋₄alkylX¹⁸C₁₋₄alkylR⁷⁹ (wherein X¹⁸ and R⁷⁹ are as defined hereinbefore);
- 18) C₂₋₃alkenyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 19) C₂₋₃alkynyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;
- 20) C₂₋₃alkenylX¹⁸C₁₋₄alkylR⁷⁹ (wherein X¹⁸ and R⁷⁹ are as defined hereinbefore);
- 21) C₂₋₃alkynylX¹⁸C₁₋₄alkylR⁷⁹ (wherein X¹⁸ and R⁷⁹ are as defined hereinbefore); and
- 22) C₁₋₄alkylR¹⁰⁵(C₁₋₄alkyl)_x(X¹⁵)_yR¹⁰⁶ (wherein X¹⁵ is as defined hereinbefore, x is 0 or 1, y is 0 or 1, and R¹⁰⁵ and R¹⁰⁶ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl and a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋

- alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_f ring D$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl) with the proviso that
- 5 R¹⁰⁵ cannot be hydrogen);
- and additionally wherein any C₁₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl or C₂₋₃alkynyl group in R⁵⁶X¹⁰ which is linked to X¹⁰ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino); with the proviso that one or more R¹ and/or one or more R² are selected from one of the following three groups:
- 10 (i) Q¹X¹.
- wherein X¹ is as defined hereinbefore and Q¹ is selected from one of the following nine groups:
- 1) Q² (wherein Q² is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group bears at least one substituent selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, C₁₋₄alkylsulphonyl and C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl and which heterocyclic group may optionally bear a further 1 or 2 substituents selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_g ring D$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 15 2) C₁₋₃alkylW¹Q² (wherein W¹ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- or -NQ⁷- (wherein Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ and Q⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl or C₁₋₄haloalkyl) and Q² is as defined hereinbefore;
- 3) C₁₋₃alkylQ² (wherein Q² is as defined hereinbefore);
- 20 4) C₂₋₃alkenylQ² (wherein Q² is as defined hereinbefore);
- 5) C₂₋₃alkynylQ² (wherein Q² is as defined hereinbefore);

- 6) $C_{1-4}alkylW^3C_{1-4}alkylQ^2$ (wherein W^3 represents $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NQ^8C(O)-$, $-C(O)NQ^9-$, $-SO_2NQ^{10}-$, $-NQ^{11}SO_2-$ or $-NQ^{12}-$ (wherein Q^8 , Q^9 , Q^{10} , Q^{11} and Q^{12} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$, $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$, $C_{2-3}alkenyl$, $C_{2-3}alkynyl$ or $C_{1-4}haloalkyl$) and Q^2 is as defined hereinbefore);
- 5 7) $C_{2-3}alkenylW^3C_{1-4}alkylQ^2$ (wherein W^3 and Q^2 are as defined hereinbefore);
- 8) $C_{2-3}alkynylW^3C_{1-4}alkylQ^2$ (wherein W^3 and Q^2 are as defined hereinbefore); and
- 9) $C_{1-4}alkylQ^{13}(C_{1-4}alkyl)_j(W^3)_kQ^{14}$ (wherein W^3 is as defined hereinbefore, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q^{13} and Q^{14} are each independently selected from hydrogen, $C_{1-3}alkyl$, cyclopentyl, cyclohexyl and a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2
- 10 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which $C_{1-3}alkyl$ group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and $C_{1-4}alkoxy$ and which cyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from $C_{2-3}alkenyl$, $C_{2-3}alkynyl$, $C_{1-4}fluoroalkyl$, $C_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}fluoroalkanoyl$, $C_{1-4}alkylsulphonyl$, $C_{1-4}fluoroalkylsulphonyl$, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, $C_{1-4}cyanoalkyl$, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}hydroxyalkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylsulphonyl$, $C_{1-4}alkoxycarbonyl$, $C_{1-4}aminoalkyl$, $C_{1-4}alkylamino$, $di(C_{1-4}alkyl)amino$, $C_{1-4}alkylaminoC_{1-4}alkyl$, $di(C_{1-4}alkyl)aminoC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylaminoC_{1-4}alkoxy$, $di(C_{1-4}alkyl)aminoC_{1-4}alkoxy$ and a group $-(O-)(C_{1-4}alkyl)_fringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2
- 15 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from $C_{1-4}alkyl$), with the provisos that Q^{13} cannot be hydrogen and one or both of Q^{13} and Q^{14} must be a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group as defined hereinbefore which heterocyclic group bears at least one substituent selected from $C_{2-3}alkenyl$, $C_{2-3}alkynyl$, $C_{1-4}fluoroalkyl$, $C_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}fluoroalkanoyl$, $C_{1-4}alkylsulphonyl$ and $C_{1-4}fluoroalkylsulphonyl$ and which heterocyclic group
- 20 optionally bears 1 or 2 further substituents selected from those defined hereinbefore); and additionally wherein any $C_{1-3}alkyl$, $C_{2-3}alkenyl$ or $C_{2-3}alkynyl$ group in Q^1X^1 which is linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino);
- (ii) $Q^{15}W^3$ -
- wherein W^3 represents $-NQ^{16}C(O)-$, $-C(O)NQ^{17}-$, $-SO_2NQ^{18}-$, $-NQ^{19}SO_2-$ or $-NQ^{20}-$ (wherein
- 30 Q^{16} , Q^{17} , Q^{18} , Q^{19} and Q^{20} each independently represents $C_{2-3}alkenyl$, $C_{2-3}alkynyl$, $C_{1-4}haloalkyl$), and Q^{15} is $C_{1-4}haloalkyl$, $C_{2-3}alkenyl$ or $C_{2-3}alkynyl$; and

15
16

- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein W^4 represents $-NQ^{22}C(O)-$, $-C(O)NQ^{23}-$, $-SO_2NQ^{24}-$, $-NQ^{25}SO_2-$ or $-NQ^{26}-$ (wherein Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} and Q^{26} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$, $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$, $C_{2-3}alkenyl$, $C_{2-3}alkynyl$ or $C_{1-4}haloalkyl$), and Q^{21} represents $C_{1-4}haloalkyl$, $C_{2-3}alkenyl$ or $C_{2-3}alkynyl$, and X^1 is as defined hereinbefore;
- 5 or a salt thereof, or a prodrug thereof for example an ester or an amide, in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in warm-blooded animals such as humans.

According to one aspect of the present invention ring C is a 9-10-membered aromatic bicyclic moiety which may optionally contain 1-3 heteroatoms selected independently from O,
10 N and S.

According to one aspect of the present invention ring C is a 9-10-membered heteroaromatic bicyclic moiety which contains 1-3 heteroatoms selected independently from O, N and S.

According to one aspect of the present invention ring C is a 9-10-membered
15 heteroaromatic bicyclic moiety which contains 1 or 2 nitrogen atoms.

According to one aspect of the present invention ring C is indolyl, quinoliny, indazolyl or azaindolyl.

According to one aspect of the present invention ring C is indolyl, indazolyl or azaindolyl.

20 According to one aspect of the present invention ring C is indolyl or azaindolyl.

According to one aspect of the present invention ring C is azaindolyl.

According to one aspect of the present invention ring C is indolyl.

According to one aspect of the present invention ring C is indazolyl.

According to one aspect of the present invention ring Z is -O- or -S-.

25 According to one aspect of the present invention ring Z is -O-.

In one embodiment of the present invention X^1 represents a direct bond, -O-, -S-, $-NR^6C(O)-$, $-NR^9SO_2-$ or $-NR^{10}-$ (wherein R^6 , R^9 and R^{10} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyethyl$).

In one embodiment of the present invention X^1 represents a direct bond, -O-, -S-,
30 $-NR^6C(O)-$, $-NR^9SO_2-$ (wherein R^6 and R^9 each independently represents hydrogen or $C_{1-3}alkyl$) or NH.

In one embodiment of the present invention X^1 represents -O-, -S-, -NR⁶C(O)- (wherein R⁶ represents hydrogen or C₁₋₃alkyl) or NH.

In one embodiment of the present invention X^1 represents -O- or -NR⁶C(O)- (wherein R⁶ represents hydrogen or C₁₋₃alkyl).

5 In one embodiment of the present invention X^1 represents -O- or -NHC(O)-.

In one embodiment of the present invention X^1 represents -O-.

According to another aspect of the present invention X^1 represents -O- or a direct bond.

In one embodiment of the present invention R¹ is selected from one of the three groups:

10 (i) Q¹X¹ wherein Q¹ and X¹ are as defined hereinbefore;

(ii) Q¹³W³ wherein Q¹³ and W³ are as defined hereinbefore; and

(iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alkylX¹ wherein Q²¹, W⁴ and X¹ are as defined hereinbefore;

and/or R¹ represents oxo, hydroxy, C₁₋₃alkoxymethyl, amino, halogeno, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, C₂₋₃alkanoyl.

15 According to one aspect of the present invention R¹ represents methyl, ethyl, trifluoromethyl or halogeno.

According to another aspect of the present invention R¹ represents methyl, fluoro, chloro or bromo.

According to another aspect of the present invention R¹ represents methyl or fluoro.

20 In one embodiment of the present invention n is 3.

In one embodiment of the present invention n is 2.

In one embodiment of the present invention n is 1.

In one embodiment of the present invention n is 0.

In one embodiment of the present invention n is 0, 1 or 2.

25 In one embodiment of the present invention m is 1 or 2.

In one embodiment of the present invention m is 1.

In one embodiment of the present invention m is 2.

In one embodiment of the present invention X³ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂NR¹⁹- or -NR²¹- (wherein R¹⁹ and R²¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyethyl).

30 In one embodiment of the present invention X³ represents -O- or -NR²¹- (wherein R²¹ represents hydrogen or C₁₋₃alkyl).

16
17

In one embodiment of the present invention X^3 represents -O-.

In one embodiment of the present invention X^4 and X^5 which may be the same or different each represents -O-, -S- or -NR²⁷- (wherein R²⁷ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyethyl).

- 5 In one embodiment of the present invention X^4 and X^5 which may be the same or different each represents -O- or -NH-.

In one embodiment of the present invention X^4 and X^5 each represents -O-.

In one embodiment of the present invention X^6 represents -O-, -S- or -NR²⁸- (wherein R²⁸ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyethyl).

- 10 In one embodiment of the present invention X^6 represents -O- or -NR²⁸- (wherein R²⁸ represents hydrogen or C₁₋₃alkyl).

In one embodiment of the present invention X^6 represents -O-.

In one embodiment of the present invention X^7 represents -O-, -S- or -NR⁴³- (wherein R⁴³ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyethyl).

- 15 In one embodiment of the present invention X^7 represents -O- or -NR⁴³- (wherein R⁴³ represents hydrogen or C₁₋₃alkyl).

In one embodiment of the present invention X^7 represents -O-.

In one embodiment of the present invention X^8 represents -O-, -S- or -NR⁴⁸- (wherein R⁴⁸ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyethyl).

- 20 In one embodiment of the present invention X^8 represents -O- or -NR⁴⁸- (wherein R⁴⁸ represents hydrogen or C₁₋₃alkyl).

In one embodiment of the present invention X^8 represents -O-.

In one embodiment of the present invention X^9 represents -O-, -S- or -NR⁵³- (wherein R⁵³ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyethyl).

- 25 In one embodiment of the present invention X^9 represents -O- or -NR⁵³- (wherein R⁵³ represents hydrogen or C₁₋₃alkyl).

In one embodiment of the present invention X^9 represents -O-.

- 30 In one embodiment of the present invention R²⁸ is pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, imidazolidinyl, 1,3-dioxolan-2-yl, morpholino or thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cyanoalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxyalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl, C₁₋₃alkylamino, di(C₁₋₃alkyl)amino, C₁₋₃alkylaminoC₁₋₃alkyl, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkyl, C₁₋

alkylaminoC₁₋₃alkoxy, di(C₁₋₃alkyl)aminoC₁₋₃alkoxy and a group $-(O)-(C_{1-3}alkyl)_f ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidiny, piperaziny, piperidiny, imidazolidiny, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₃alkyl).

5 In one embodiment of the present invention R²⁸ is pyrrolidiny, piperaziny, piperidiny, 1,3-dioxolan-2-yl, morpholino or thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cynoalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxyalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkyl and C₁₋₃alkylsulphonylC₁₋₃alkyl.

10 In one embodiment of the present invention R²⁹ is phenyl, pyridyl, imidazolyl, thiazolyl or triazolyl group which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, cyano and $-NR^{32}C(O)R^{33}$ (wherein R³² and R³³ are each independently selected from hydrogen and C₁₋₄alkyl).

15 In one embodiment of the present invention R³⁴ and R³⁵ are each selected from pyrrolidiny, piperaziny, piperidiny, imidazolidiny, morpholino and thiomorpholino which group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₃cynoalkyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃hydroxyalkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkoxyC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkylsulphonylC₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxycarbonyl and a group $-(O)-(C_{1-3}alkyl)_f ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a heterocyclic group selected from pyrrolidiny, piperaziny, piperidiny, imidazolidiny, morpholino and thiomorpholino, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₃alkyl).

20

In one embodiment of the present invention R² is selected from one of the five groups:

- (i) Q¹X¹ wherein Q¹ and X¹ are as defined hereinbefore;
- (ii) Q¹⁵W³ wherein Q¹⁵ and W³ are as defined hereinbefore;
- (iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alkylX¹ wherein Q²¹, W⁴ and X¹ are as defined hereinbefore;
- 25 (iv) Q²²C₁₋₃alkylX¹-, Q²²C₂₋₃alkenylX¹- or Q²²C₂₋₃alkynylX¹- wherein Q²² and X¹ are as defined hereinbefore; and
- (v) Q²⁹C₁₋₃alkylX¹-, Q²⁹C₂₋₃alkenylX¹- or Q²⁹C₂₋₃alkynylX¹- wherein Q²⁹ and X¹ are as defined hereinbefore;

and/or R² represents 6,7-methylenedioxy, 6,7-ethylenedioxy, hydroxy, C₁₋₃alkyl, amino or
 30 R⁵X¹- [wherein X¹ is as hereinbefore defined and R⁵ represents methyl, ethyl, benzyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphinyl)ethyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphinyl)ethyl, 2-

- (ethylsulphonyl)ethyl, 2-(*N,N*-dimethylsulphamoyl)ethyl, 2-(*N*-methylsulphamoyl)ethyl, 2-sulphamoyl, 2-(methylamino)ethyl, 2-(ethylamino)ethyl, 2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl, 2-(*N,N*-diethylamino)ethyl, 2-(*N*-methyl-*N*-methylsulphonylamino)ethyl, 3-(*N*-methyl-*N*-methylsulphonylamino)propyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 2-(methylpiperidino)ethyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)propyl, (1-cyanomethylpiperidin-3-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)methyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, (pyrrolidin-2-yl)methyl, (2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(*R*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, (5*S*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-2-yl)methyl, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl, 2-(2-methoxyethylamino)ethyl, 2-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-methoxyethylamino)propyl, 3-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)propyl, 3-(2-hydroxyethylamino)propyl, 2-methylthiazol-4-yl)methyl, 2-acetamidothiazol-4-yl)methyl, 1-methylimidazol-2-yl)methyl, 2-(imidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl, 3-(2-methylimidazol-1-yl)propyl, 3-(2-ethylimidazol-1-yl)propyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 4-pyridyl)methyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyloxy)ethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-thiomorpholinoethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(methylsulphinyl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphinyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-(*N*-(1-

methylimidazol-4-ylsulphonyl)-N-methylamino)ethyl, 2-((N-(3-morpholinopropylsulphonyl)-
 N-methylamino)ethyl, 3-(4-oxidomorpholino)propyl, 2-(2-(4-methylpiperazin-1-
 yl)ethoxy)ethyl, 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(2-morpholinoethoxy)ethyl, 3-
 (2-morpholinoethoxy)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-(tetrahydropyran-4-
 5 yloxy)propyl, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-
 yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-
 thiomorpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-morpholino-
 2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-
 piperidino-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-
 10 hydroxypropyl, (2*R*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl or (2*S*)-3-(1-
 methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl].

In one embodiment of the present invention R^2 is selected from one of the three groups:

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;
 - (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore; and
 - 15 (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;
- and/or R^2 represents hydroxy, $C_{1-3}alkyl$, amino or R^3X^1 - [wherein X^1 is as hereinbefore defined
 and R^3 represents methyl, ethyl, benzyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl,
 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphinyl)ethyl, 2-
 (methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphinyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(*N,N*-
 20 dimethylsulphamoyl)ethyl, 2-(*N*-methylsulphamoyl)ethyl, 2-sulphamoyl, 2-
 (methylamino)ethyl, 2-(ethylamino)ethyl, 2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl, 2-(*N,N*-
 diethylamino)ethyl, 2-(*N*-methyl-*N*-methylsulphonylamino)ethyl, 3-(*N*-methyl-*N*-
 methylsulphonylamino)propyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 2-
 (methylpiperidino)ethyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 2-((2-
 25 methylsulphonyl)ethylpiperidino)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)propyl, (1-
 cyanomethylpiperidin-3-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(1-
 cyanomethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(1-
 cyanomethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propyl, ((2-
 methoxyethyl)piperidin-3-yl)methyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, (1-(2-
 30 methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)methyl,
 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-
 yl)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-((2-

- methanesulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, (pyrrolidin-2-yl)methyl, (2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(R)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, (5S)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-2-yl)methyl, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl, 2-(2-methoxyethylamino)ethyl, 2-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-methoxyethylamino)propyl, 3-(N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino)propyl, 3-(2-hydroxyethylamino)propyl, 2-methylthiazol-4-ylmethyl, 2-acetamidothiazol-4-ylmethyl, 1-methylimidazol-2-ylmethyl, 2-(imidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl, 3-(2-methylimidazol-1-yl)propyl, 3-(2-ethylimidazol-1-yl)propyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyloxy)ethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-thiomorpholinoethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(methylsulphinyl)propyl, 3-(methanesulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphinyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-(N-(1-methylimidazol-4-ylsulphonyl)-N-methylamino)ethyl, 2-(N-(3-morpholinopropylsulphonyl)-N-methylamino)ethyl, 3-(4-oxomorpholino)propyl, 2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)ethyl, 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(2-morpholinoethoxy)ethyl, 3-(2-morpholinoethoxy)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-(tetrahydropyran-4-yloxy)propyl, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2R)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2S)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2R)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2S)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2R)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl or (2S)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl].

In one embodiment of the present invention R¹ is selected from one of the five groups:

- (i) Q¹X¹ wherein Q¹ and X¹ are as defined hereinbefore;

- (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;
- (iv) $Q^{22}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{22}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{22}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{22} and X^1 are as defined hereinbefore; and
- 5 (v) $Q^{23}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{23}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{23}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{23} and X^1 are as defined hereinbefore;
- and/or R^2 represents 6,7-methylenedioxy, 6,7-ethylenedioxy, hydroxy, $C_{1-3}alkyl$, amino or R^3X^1 - [wherein X^1 is -O- and R^3 represents methyl, ethyl, benzyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-
- 10 (methylsulphinyl)ethyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphinyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(*N,N*-dimethylsulphamoyl)ethyl, 2-(*N*-methylsulphamoyl)ethyl, 2-sulphamoyl ethyl, 2-(methylamino)ethyl, 2-(ethylamino)ethyl, 2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl, 2-(*N,N*-diethylamino)ethyl, 2-(*N*-methyl-*N*-methylsulphonylamino)ethyl, 3-(*N*-methyl-*N*-methylsulphonylamino)propyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 2-
- 15 (methylpiperidino)ethyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)propyl, (1-cyanomethylpiperidin-3-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propyl, ((2-
- 20 methoxyethyl)piperidin-3-yl)methyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethyl)piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-
- 25 yloxy)propyl, 2-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, (pyrrolidin-2-yl)methyl, (2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(*R*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, (5*S*)-(2-oxo-tetrahydro-2*H*-pyrrolidin-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-2-yl)methyl, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl, 2-
- 30 (2-methoxyethylamino)ethyl, 2-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-methoxyethylamino)propyl, 3-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)propyl, 3-(2-hydroxyethylamino)propyl, 2-methylthiazol-4-yl)methyl, 2-

acetamidothiazol-4-ylmethyl, 1-methylimidazol-2-ylmethyl, 2-(imidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl, 3-(2-methylimidazol-1-yl)propyl, 3-(2-ethylimidazol-1-yl)propyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyloxy)ethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-thiomorpholinoethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(methylsulphinyl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphinyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-((N-(1-methylimidazol-4-ylsulphonyl)-N-methyl)amino)ethyl, 2-((N-(3-morpholinopropylsulphonyl)-N-methyl)amino)ethyl, 3-(4-oxidomorpholino)propyl, 2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)ethyl, 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(2-morpholinoethoxy)ethyl, 3-(2-morpholinoethoxy)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-(tetrahydropyran-4-yloxy)propyl, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2R)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2S)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2R)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2S)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2R)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl or (2S)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl].

In one embodiment of the present invention R^2 is selected from one of the three groups:

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;
 - (ii) $Q^{13}W^3$ wherein Q^{13} and W^3 are as defined hereinbefore; and
 - 25 (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;
- and/or R^2 represents hydroxy, $C_{1-3}alkyl$, amino or R^3X^1 - [wherein X^1 is -O- and R^3 represents methyl, ethyl, benzyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-(methylsulphinyl)ethyl, 2-(methylsulphonyl)ethyl, 2-(ethylsulphinyl)ethyl, 2-(ethylsulphonyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylsulphamoyl)ethyl, 2-(N-methylsulphamoyl)ethyl, 2-sulphamoyl, 2-(methylamino)ethyl, 2-(ethylamino)ethyl, 2-(N,N-dimethylamino)ethyl, 2-(N,N-diethylamino)ethyl, 2-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)ethyl, 3-(N-methyl-N-methylsulphonylamino)propyl, 2-

- morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 2-(methylpiperidino)ethyl, 2-(ethylpiperidino)ethyl, 2-((2-methoxyethyl)piperidino)ethyl, 2-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)ethyl, 3-((2-methylsulphonyl)ethylpiperidino)propyl, (1-cyanomethylpiperidin-3-yl)methyl, (1-cyanomethylpiperidin-4-yl)methyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)ethyl, 2-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)ethyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-3-yl)propyl, 3-(1-cyanomethylpiperidin-4-yl)propyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-3-yl)methyl, ((2-methoxyethyl)piperidin-4-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)methyl, (1-(2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)methyl, 2-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)ethyl, 2-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)ethyl, 3-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-3-yl)propyl, 3-((2-methylsulphonylethyl)piperidin-4-yl)propyl, 2-(piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(cyanomethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)ethyl, 3-(1-(2-cyanoethyl)piperidin-4-yloxy)propyl, 2-(piperazin-1-yl)ethyl, (pyrrolidin-2-yl)methyl, (2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, 5(*R*)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, (5*S*)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pyrrolidin-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-2-yl)methyl, 2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl, 2-(2-methoxyethylamino)ethyl, 2-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)ethyl, 2-(2-hydroxyethylamino)ethyl, 3-(2-methoxyethylamino)propyl, 3-(*N*-(2-methoxyethyl)-*N*-methylamino)propyl, 3-(2-hydroxyethylamino)propyl, 2-methylthiazol-4-ylmethyl, 2-acetamidothiazol-4-ylmethyl, 1-methylimidazol-2-ylmethyl, 2-(imidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-methylimidazol-1-yl)ethyl, 2-(2-ethylimidazol-1-yl)ethyl, 3-(2-methylimidazol-1-yl)propyl, 3-(2-ethylimidazol-1-yl)propyl, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,3-triazol-2-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, 2-(1,2,4-triazol-4-yl)ethyl, 4-pyridylmethyl, 2-(4-pyridyl)ethyl, 3-(4-pyridyl)propyl, 2-(4-pyridyloxy)ethyl, 2-(4-pyridylamino)ethyl, 2-(4-oxo-1,4-dihydro-1-pyridyl)ethyl, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-yl)propyl, 2-thiomorpholinoethyl, 3-thiomorpholinopropyl, 2-(1,1-dioxothiomorpholino)ethyl, 3-(1,1-dioxothiomorpholino)propyl, 2-(2-methoxyethoxy)ethyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 3-(methylsulphinyl)propyl, 3-(methylsulphonyl)propyl, 3-(ethylsulphinyl)propyl, 3-(ethylsulphonyl)propyl, 2-(5-methyl-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl, morpholino, 2-(*N*-(1-methylimidazol-4-ylsulphonyl)-*N*-methyl)amino)ethyl, 2-(*N*-(3-morpholinopropylsulphonyl)-*N*-methyl)amino)ethyl, 3-(4-oxidomorpholino)propyl, 2-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)ethyl, 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy)propyl, 2-(2-morpholinoethoxy)ethyl, 3-

12

(2-morpholinoethoxy)propyl, 2-(tetrahydropyran-4-yloxy)ethyl, 3-(tetrahydropyran-4-yloxy)propyl, 2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)vinyl, 3-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)carbamoyl)prop-2-en-1-yl, 1-(2-morpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-(2-thiomorpholinoethyl)piperidin-4-ylmethyl, 3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-morpholino-2-hydroxypropyl, 3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, (2*S*)-3-piperidino-2-hydroxypropyl, 3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl, (2*R*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl or (2*S*)-3-(1-methylpiperazin-4-yl)-2-hydroxypropyl].

In one embodiment of the present invention R^2 substituents are at the 6- and/or 7- positions of the quinoxaline ring.

In one embodiment of the present invention R^2 is selected from one of the five groups:

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;
- (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;
- 15 (iv) $Q^{28}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{28}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{28}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{28} and X^1 are as defined hereinbefore; and
- (v) $Q^{29}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{29}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{29}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{29} and X^1 are as defined hereinbefore;

and/or R^2 represents methoxy, or R^2 represents 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy.

In one embodiment of the present invention R^2 is selected from one of the five groups:

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;
- (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;
- (iv) $Q^{28}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{28}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{28}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{28} and X^1 are as defined
- 25 hereinbefore; and
- (v) $Q^{29}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{29}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{29}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{29} and X^1 are as defined hereinbefore;

and/or R^2 represents methoxy.

In one embodiment of the present invention R^2 is selected from one of the three groups:

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;
- (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore; and

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore; and/or R^2 represents methoxy.

In one embodiment of the present invention R^2 is Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore and/or R^2 represents methoxy.

5 In one embodiment of the present invention R^2 is $Q^{13}W^3$ wherein Q^{13} and W^3 are as defined hereinbefore and/or R^2 represents methoxy.

In one embodiment of the present invention R^2 is $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore and/or R^2 represents methoxy.

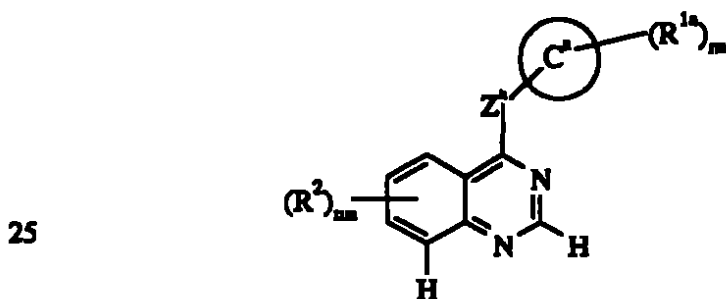
In one embodiment of the present invention R^2 is $Q^{22}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{22}C_{2-3}alkenylX^1$ -
10 or $Q^{22}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{22} and X^1 are as defined hereinbefore and/or R^2 represents methoxy.

In one embodiment of the present invention R^2 is $Q^{23}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{23}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{23}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{23} and X^1 are as defined hereinbefore and/or R^2 represents methoxy.

15 In one embodiment of the present invention R^2 is 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of the formula I.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of
20 the formula Ia:



(Ia)

[wherein:

30 ring C^a is indolyl, indazolyl or azaindolyl;

R^{1a} is selected from oxo, hydroxy, $C_{1-3}alkoxymethyl$, amino, halogeno, $C_{1-3}alkyl$, $C_{1-3}alkoxy$, trifluoromethyl, cyano, nitro, $C_{1-3}alkanoyl$,

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore,
 (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore,
 (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;
 R^2 is as defined hereinbefore;

5 m is 0, 1, 2 or 3;

Z^2 is -O- or -S-;

and n is 0, 1 or 2;

with the proviso that at least one R^2 is selected from (i), (ii), (iii), (iv) or (v) as defined hereinbefore in the definitions of R^2 , and/or R^{1a} is selected from (i), (ii) and (iii) as defined

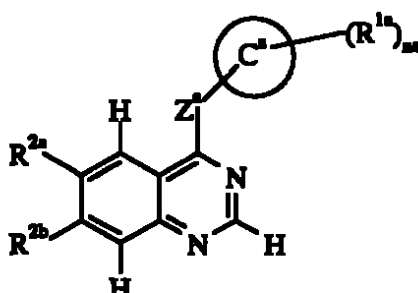
10 hereinbefore,

or R^2 is 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy;

and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of

15 the formula II:



(II)

[wherein:

25 ring C^a is indolyl, indazolyl or azaindolyl;

R^{1a} is selected from oxo, hydroxy, C_{1-3} alkoxymethyl, amino, halogeno, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, C_{1-3} alkanoyl,

(i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;

(ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore; and

30 (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;

R^{2a} and R^{2b} , are each independently selected from hydrogen, hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylsulphonyl, $-NR^{3a}R^{3b}$ (wherein R^{3a} and R^{3b} , which may be the same or different, each represents hydrogen or C_{1-3} alkyl),

(i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore,

5 (ii) $Q^{15}W^5$ wherein Q^{15} and W^5 are as defined hereinbefore,

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore,

(iv) $Q^{22}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{22}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{22}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{22} and X^1 are as defined hereinbefore or

(v) $Q^{23}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{23}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{23}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{23} and X^1 are as defined

10 hereinbefore,

or R^{2a} and R^{2b} together form 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy;

Z^1 is -O- or -S-;

and n is 0, 1 or 2;

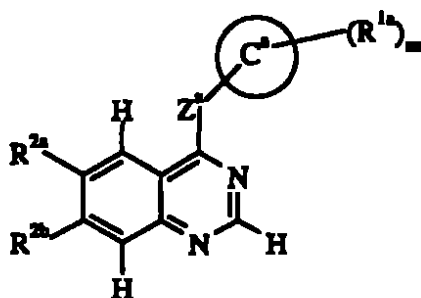
with the proviso that at least one of R^{2a} and R^{2b} is selected from (i), (ii), (iii), (iv) or (v) as

15 defined hereinbefore and/or R^{1a} is selected from (i), (ii) and (iii) as defined hereinbefore, or R^{2a} and R^{2b} together form 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy;

and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of

20 the formula IIa:



(IIa)

[wherein:

30 ring C^n is indolyl, indazolyl or azaindolyl;

R^{1a} is selected from oxo, hydroxy, C_{1-3} alkoxymethyl, amino, halogeno, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, C_{1-3} alkamoyl,

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;
- (ii) $Q^{13}W^3$ wherein Q^{13} and W^3 are as defined hereinbefore; and
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;
- R^{2a} and R^{2b} , are each independently selected from hydrogen, hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, $C_{1-3}alkyl$, $C_{1-3}alkoxy$, $C_{1-3}alkylsulphonyl$, $-NR^{3a}R^{4a}$ (wherein R^{3a} and R^{4a} , which may be the same or different, each represents hydrogen or $C_{1-3}alkyl$),
- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;
- (ii) $Q^{13}W^3$ wherein Q^{13} and W^3 are as defined hereinbefore; and
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;
- 10 Z^a is -O- or -S-;
- and n_a is 0, 1 or 2;
- with the proviso that at least one of R^{2a} and R^{2b} is selected from (i), (ii) and (iii) as defined hereinbefore and/or R^{1a} is selected from (i), (ii) and (iii) as defined hereinbefore;
- and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably
- 15 esters and amides.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of the formula IIa as defined hereinbefore wherein at least one of R^{2a} and R^{2b} is selected from (i), (ii) and (iii) as defined hereinbefore.

In one embodiment of the present invention Z^a is -O-.

- 20 In one embodiment of the present invention C^a is indol-5-yl, indol-6-yl, 7-azaindol-5-yl, indazol-5-yl, indazol-6-yl.

In one embodiment of the present invention C^a is indol-5-yl, 7-azaindol-5-yl or indazol-5-yl.

In one embodiment of the present invention C^a is indol-5-yl.

- 25 In one embodiment of the present invention C^a is 7-azaindol-5-yl.

In one embodiment of the present invention R^{1a} is halogeno or $C_{1-3}alkyl$.

In one embodiment of the present invention R^{1a} is fluoro or methyl.

In one embodiment of the present invention R^{2a} is methoxy and R^{2b} is selected from one of the five following groups:

- 30 (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;
- (ii) $Q^{13}W^3$ wherein Q^{13} and W^3 are as defined hereinbefore;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;

(iv) $Q^{2a}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{2a}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{2a}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{2a} and X^1 are as defined hereinbefore; and

(v) $Q^{2b}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{2b}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{2b}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{2b} and X^1 are as defined hereinbefore.

5 In one embodiment of the present invention R^{2a} is methoxy and R^{2b} is selected from one of the three following groups:

(i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;

(ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore; and

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore.

10 In another embodiment of the present invention R^{2b} is methoxy and R^{2a} is selected from one of the five following groups:

(i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;

(ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore;

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore;

15 (iv) $Q^{2a}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{2a}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{2a}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{2a} and X^1 are as defined hereinbefore; and

(v) $Q^{2b}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{2b}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{2b}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{2b} and X^1 are as defined hereinbefore.

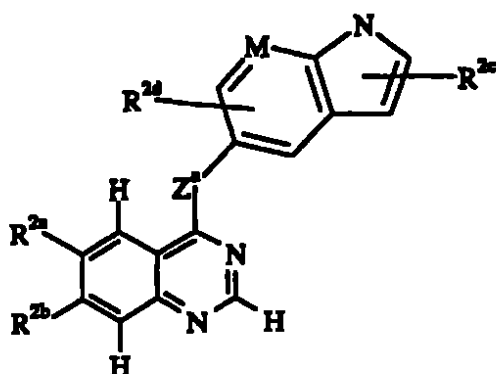
In another embodiment of the present invention R^{2b} is methoxy and R^{2a} is selected from one of the three following groups:

(i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined hereinbefore;

(ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore; and

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore.

25 According to another aspect of the present invention there are provided compounds of the formula IIb:



(IIb)

[wherein:

M is -CH- or -N-;

R^{2c} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and methyl;

5 R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and fluoro;

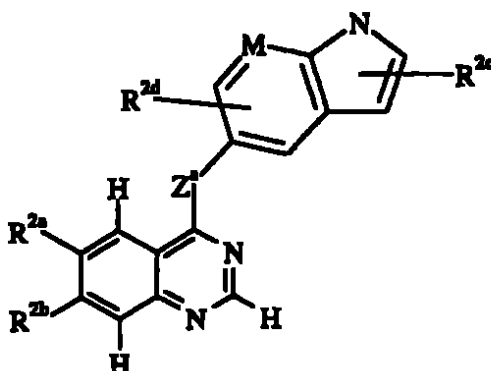
Z^1 , R^{2a} and R^{2b} , are as defined hereinbefore;

with the proviso that at least one of R^{2a} and R^{2b} is selected from (i), (ii), (iii), (iv) and (v) as defined hereinbefore;

10 and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of the formula IIc:

15



20

(IIc)

[wherein:

M is -CH- or -N-;

25 R^{2c} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and methyl;

R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and fluoro;

Z^1 , R^{2a} and R^{2b} , are as defined hereinbefore;

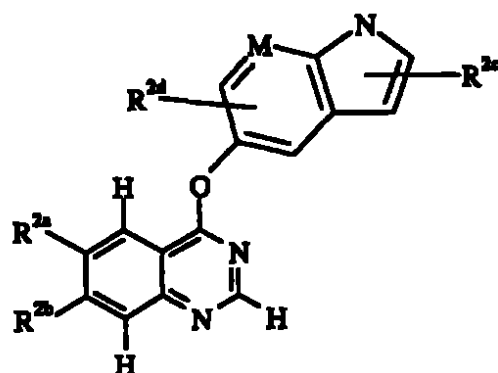
30 with the proviso that at least one of R^{2a} and R^{2b} is selected from (i), (ii) and (iii) as defined hereinbefore;

and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of the formula II*d*:

5

10

(II*d*)

[wherein:

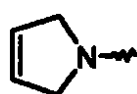
15 M is -CH- or -N-;

R^{2c} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and methyl;

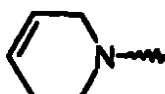
R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and fluoro;

20 one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is Q¹X¹ wherein X¹ is as defined hereinbefore and Q¹ is selected from one of the following ten groups:

1) Q² (wherein Q² is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



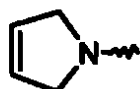
which heterocyclic group bears at least one substituent selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl,

25 C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl and C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl and which heterocyclic group may optionally bear a further 1 or 2 substituents selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋

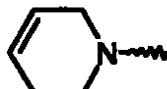
30 4fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl,

24
L

carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, 5 di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O-)_f(C_{1-4}alkyl)_g$ ringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is selected from pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny,

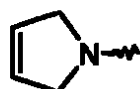


and

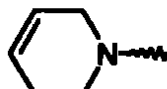


which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));

- 10 2) C₁₋₃alkylW¹Q² (wherein W¹ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- or -NQ⁷- (wherein Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ and Q⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₂alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl or C₁₋₄haloalkyl) and Q² is as defined hereinbefore);
- 3) C₁₋₃alkylQ² (wherein Q² is as defined hereinbefore);
- 15 4) C₂₋₃alkenylQ² (wherein Q² is as defined hereinbefore);
- 5) C₂₋₃alkynylQ² (wherein Q² is as defined hereinbefore);
- 6) C₁₋₄alkylW²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- or -NQ¹²- (wherein Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ and Q¹² each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl or C₁₋₄haloalkyl) and Q² is as defined hereinbefore);
- 20 7) C₂₋₃alkenylW²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² and Q² are as defined hereinbefore);
- 8) C₂₋₃alkynylW²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² and Q² are as defined hereinbefore);
- 9) C₁₋₄alkylQ¹³(C₁₋₄alkyl)_j(W³)_kQ¹⁴ (wherein W³ is as defined hereinbefore, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q¹³ and Q¹⁴ are each independently selected from pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny,



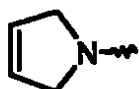
and



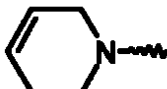
25

which heterocyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋

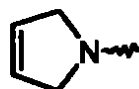
- alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cianoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O-)(C_{1-4}alkyl)_f ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



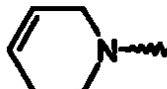
and



- which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl), with the proviso that at least one of Q¹³ and Q¹⁴ bears at least one substituent selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, C₁₋₄alkylsulphonyl and C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl); and
- 10) C₁₋₄alkylQ¹³C₁₋₄alkanoylQ^{14a} wherein Q¹³ is as defined hereinbefore and is not hydrogen and Q^{14a} is selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,

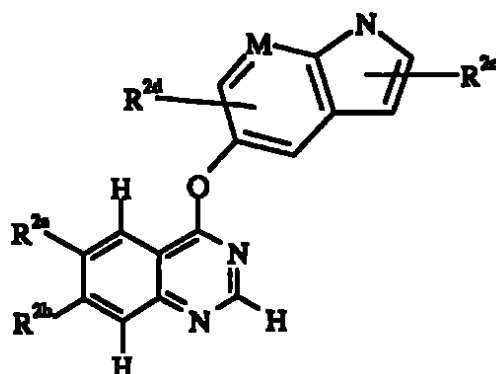


and



- wherein Q^{14a} is linked to C₁₋₄alkanoyl through a nitrogen atom; and additionally wherein any C₁₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl or C₂₋₃alkynyl group in Q¹X¹- which is linked to X¹ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino);
- 20 and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of the formula IIc:



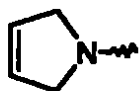
10

(IIc)

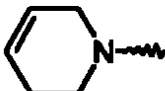
[wherein:

 M is $-CH-$ or $-N-$; R^{2e} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and methyl;15 R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and fluoro;one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is Q^1X^1 wherein X^1 is as defined hereinbefore and Q^1 is selected from one of the following nine groups:1) Q^2 (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,

20



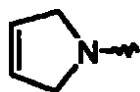
and



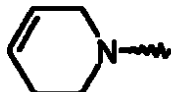
,

which heterocyclic group bears at least one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl and which heterocyclic group may optionally bear a further 1 or 2substituents selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano,25 C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkoxy,di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkoxy and a group $(-O-)_f(C_{1-4}alkyl)_g$ ring D (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,

30

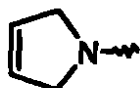


and

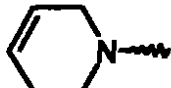


which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C_{1-4} alkyl));

- 2) C_{1-3} alkyl/ W^1Q^2 (wherein W^1 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -N Q^3 C(O)-, -C(O)N Q^4 -, -SO₂N Q^5 -, -N Q^6 SO₂- or -N Q^7 - (wherein Q^3 , Q^4 , Q^5 , Q^6 and Q^7 each independently represents hydrogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy C_{2-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl or C_{1-4} haloalkyl) and Q^2 is as defined hereinbefore;
- 3) C_{1-3} alkyl/ Q^2 (wherein Q^2 is as defined hereinbefore);
- 4) C_{2-3} alkenyl/ Q^2 (wherein Q^2 is as defined hereinbefore);
- 5) C_{2-3} alkynyl/ Q^2 (wherein Q^2 is as defined hereinbefore);
- 10 6) C_{1-4} alkyl/ W^2C_{1-4} alkyl/ Q^2 (wherein W^2 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N Q^8 C(O)-, -C(O)N Q^9 -, -SO₂N Q^{10} -, -N Q^{11} SO₂- or -N Q^{12} - (wherein Q^8 , Q^9 , Q^{10} , Q^{11} and Q^{12} each independently represents hydrogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy C_{2-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl or C_{1-4} haloalkyl) and Q^2 is as defined hereinbefore);
- 7) C_{2-3} alkenyl/ W^2C_{1-4} alkyl/ Q^2 (wherein W^2 and Q^2 are as defined hereinbefore);
- 15 8) C_{2-3} alkynyl/ W^2C_{1-4} alkyl/ Q^2 (wherein W^2 and Q^2 are as defined hereinbefore); and
- 9) C_{1-4} alkyl/ $Q^{13}(C_{1-4}alkyl)_j(W^3)_kQ^{14}$ (wherein W^3 is as defined hereinbefore, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q^{13} and Q^{14} are each independently selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,

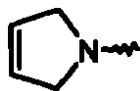


and

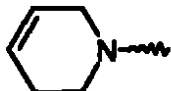


which heterocyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl,

- 20 C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl/ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkoxy, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkoxy and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_g$ ringD
- 25 (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and

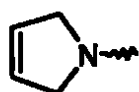


which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C_{1-4} alkyl), with the proviso that at least one of Q^{13} and Q^{14} bears at least one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl);

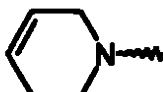
- 5 and additionally wherein any C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl or C_{2-3} alkynyl group in Q^1X^1 - which is linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino); and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

In one embodiment of the present invention one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the
10 other is Q^1X^1 wherein X^1 is -O- and Q^1 is selected from one of the following four groups:

- 1) Q^2 (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,

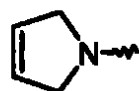


and

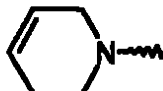


which heterocyclic group bears one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl,
15 carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl;

- 2) C_{1-3} alkyl Q^2 (wherein Q^2 is as defined hereinbefore);
3) C_{1-4} alkyl W^2C_{1-4} alkyl Q^2 (wherein W^2 and Q^2 are as defined hereinbefore);
20 4) C_{1-4} alkyl $Q^{13}(C_{1-4}alkyl)_j(W^2)_kQ^{14}$ (wherein W^2 is as defined hereinbefore, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q^{13} and Q^{14} are each independently selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



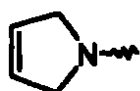
which heterocyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;
25

with the proviso that at least one of Q^{13} and Q^{14} bears at least one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl);

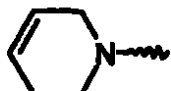
5 and additionally wherein any C_{1-3} alkyl group in Q^1X^1 which is linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino).

In one embodiment of the present invention one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is Q^1X^1 wherein X^1 is -O- and Q^1 is selected from one of the following four groups:

- 10 1) Q^2 (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



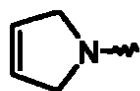
,

which heterocyclic group bears one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl;

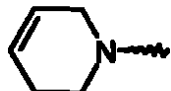
- 2) C_{1-3} alkyl Q^2 (wherein Q^2 is as defined hereinbefore);

- 15 3) C_{1-4} alkyl W^2C_{1-4} alkyl Q^2 (wherein W^2 and Q^2 are as defined hereinbefore);

- 4) C_{1-4} alkyl $Q^{13}(C_{1-4}$ alkyl) $_j(W^2)_kQ^{14}$ (wherein W^2 is as defined hereinbefore, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q^{13} and Q^{14} are each independently selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



,

which heterocyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl,

- 20 C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

with the proviso that at least one of Q^{13} and Q^{14} bears at least one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and

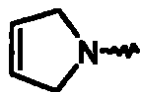
- 25 C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl);

and additionally wherein any C_{1-3} alkyl group in Q^1X^1 which is linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino).

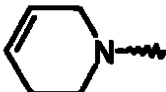
In one embodiment of the present invention one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is Q^1X^1 wherein X^1 is -O- and Q^1 is selected from one of the following four groups:

27
f
2

1) Q^2 (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



which heterocyclic group bears one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4}

alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4}

5 fluoroalkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4}

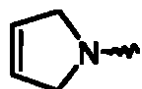
alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4}

fluoroalkylsulphonyl;

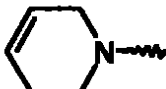
2) C_{1-3} alkyl Q^2 (wherein Q^2 is as defined hereinbefore);

3) C_{1-4} alkyl W^2C_{1-4} alkyl Q^2 (wherein W^2 and Q^2 are as defined hereinbefore);

10 4) C_{1-4} alkyl $Q^{13}(C_{1-4}alkyl)_j(W^2)_kQ^{14}$ (wherein W^2 is as defined hereinbefore, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q^{13} and Q^{14} are each independently selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



which heterocyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl,

C_{1-4} alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl,

15 C_{1-4} fluoroalkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-4} alkyl,

C_{1-4} alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4}

fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4}

hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

with the proviso that at least one of Q^{13} and Q^{14} bears at least one substituent selected from C_{2-3}

20 alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4}

alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4}

alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4}

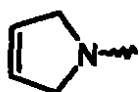
alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl);

and additionally wherein any C_{1-3} alkyl group in Q^1X^1 which is linked to X^1 may bear one or

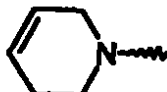
25 more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino).

In one embodiment of the present invention one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is Q^1X^1 wherein X^1 is -O- and Q^1 is selected from one of the following four groups:

1) Q^2 (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and

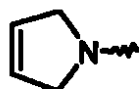


which heterocyclic group bears one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl;

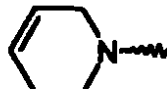
2) C_{1-3} alkyl Q^2 (wherein Q^2 is as defined hereinbefore);

5 3) C_{1-4} alkyl W^2C_{1-4} alkyl Q^2 (wherein W^2 and Q^2 are as defined hereinbefore);

4) C_{1-4} alkyl $Q^{13}(C_{1-4}$ alkyl) $_j(W^2)_kQ^{14}$ (wherein W^2 is as defined hereinbefore, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q^{13} and Q^{14} are each independently selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



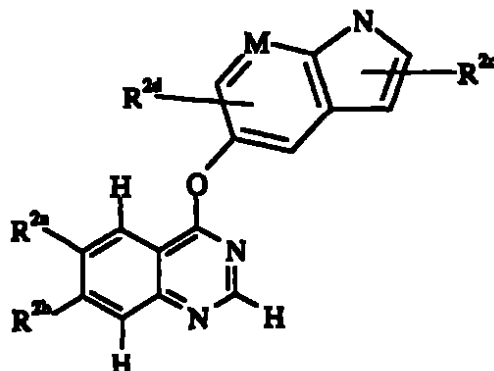
which heterocyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl,

10 C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl; with the proviso that at least one of Q^{13} and Q^{14} bears at least one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl);

15 and additionally wherein any C_{1-3} alkyl group in Q^1X^1 which is linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino).

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of the formula II f:

20



25

(II f)

[wherein:

M is -CH- or -N-;

R^{2c} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and methyl;

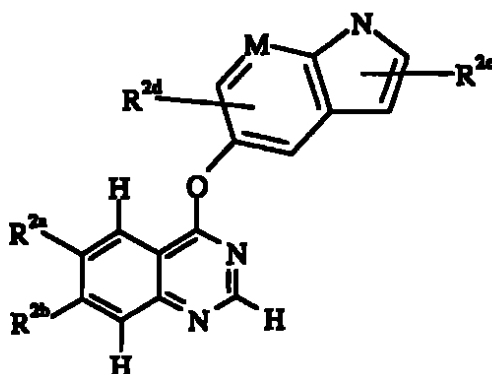
5 R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and fluoro:

R^{2a} and R^{2b} are each independently selected from methoxy, $Q^{15}W^3$ (wherein Q^{15} and W^3 are as defined hereinbefore) and $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - (wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined hereinbefore);

10 with the proviso that R^{2a} and R^{2b} cannot both be methoxy;

and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of the formula IIg:



20

(IIg)

[wherein:

25 M is -CH- or -N-;

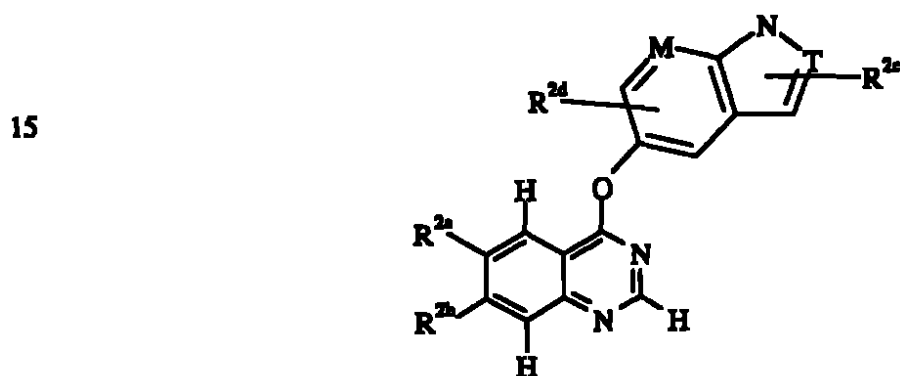
R^{2e} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and methyl;

R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and fluoro;

30 R^{2a} and R^{2b} are each independently selected from methoxy,

$Q^{13}W^3$ (wherein W^3 represents $-NQ^{16}C(O)-$, $-C(O)NQ^{17}-$, $-SO_2NQ^{18}-$, $-NQ^{19}SO_2-$ or $-NQ^{20}-$
 (wherein Q^{16} , Q^{17} , Q^{18} , Q^{19} and Q^{20} each independently represents $C_{2,3}$ alkenyl or $C_{2,3}$ alkynyl),
 and Q^{13} is $C_{2,3}$ alkenyl or $C_{2,3}$ alkynyl), and
 $Q^{21}W^4C_{1,3}$ alkyl X^1 - (wherein W^4 represents $-NQ^{22}C(O)-$, $-C(O)NQ^{23}-$, $-SO_2NQ^{24}-$, $-NQ^{25}SO_2-$
 5 or $-NQ^{26}-$ (wherein Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} and Q^{26} each independently represents hydrogen, C_1
 alkyl, $C_{1,3}$ alkoxy $C_{2,3}$ alkyl, $C_{2,3}$ alkenyl, $C_{2,3}$ alkynyl or $C_{1,4}$ haloalkyl), and Q^{21} represents C_2
 alkenyl or $C_{2,3}$ alkynyl, and X^1 is as defined hereinbefore);
 with the proviso that R^{2a} and R^{2b} cannot both be methoxy;
 and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably
 10 esters and amides.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of
 the formula IIb:

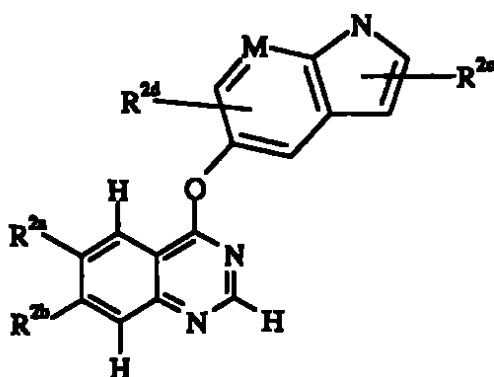


(IIb)

[wherein:
 M and T each independently represents a carbon atom or a nitrogen atom with the proviso that
 M and T cannot both be nitrogen atoms;
 25 R^{2c} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and
 methyl;
 R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and
 fluoro;
 either R^{2a} and R^{2b} form 6,7-methylenedioxy or
 30 one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is selected from one of the following four groups:
 (a) Q^1X^1 -
 wherein X^1 is $-O-$ and Q^1 is selected from one of the following three groups:

- 1) Q^2 (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl, which heterocyclic group bears one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_2 alkynyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkylsulphonyl;
- 2) C_{1-3} alkyl Q^2 (wherein Q^2 is as defined hereinbefore); and
- 3) C_{1-4} alkyl W^2C_{1-4} alkyl Q^2 (wherein W^2 represents -O- and Q^2 is as defined hereinbefore); and additionally wherein any C_{1-3} alkyl group in Q^1X^1 which is linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy);
- 10 (b) $Q^{21}W^4C_{1-3}$ alkyl X^1 (wherein X^1 is -O-, W^4 is NQ^{26} (wherein Q^{26} is hydrogen or C_{1-3} alkyl) and Q^{21} is C_{2-3} alkynyl);
- (c) $Q^{22}C_{1-3}$ alkyl X^1 wherein X^1 is -O- and Q^{22} is an imidazolidinyl group which bears two oxo substituents and one C_{1-4} alkyl group which C_{1-4} alkyl group bears a hydroxy substituent on the carbon atom which is linked to the imidazolidinyl group; and
- 15 (d) $Q^{23}C_{1-3}$ alkyl X^1 wherein X^1 is -O- and Q^{23} is a group 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl; and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

According to another aspect of the present invention there are provided compounds of the formula IIi:



(IIi)

[wherein:

- 30 M is -CH- or -N-;

R^{2a} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and methyl;

R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and fluoro;

one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is selected from Q^1X^1 - (wherein X^1 is -O- and Q^1 is $C_{1-3}alkylQ^2$ (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl, which heterocyclic group bears one substituent selected from $C_{2-3}alkenyl$, $C_2alkynyl$, $C_{1-4}fluoroalkyl$, $C_{1-4}alkanoyl$ and $C_{1-4}alkylsulphonyl$)) and $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - (wherein X^1 is -O-, W^4 is NQ^{2d} (wherein Q^{2d} is hydrogen or $C_{1-3}alkyl$) and Q^{21} is $C_{2-3}alkynyl$); and salts thereof, and prodrugs thereof for example esters, amides and sulphides, preferably esters and amides.

10 In one embodiment of the present invention R^{2a} is methoxy.

In one embodiment of the present invention R^{2b} is selected from one of the following four groups:

(a) Q^1X^1 -

wherein X^1 is -O- and Q^1 is selected from one of the following three groups:

15 1) Q^2 (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl, which heterocyclic group bears one substituent selected from $C_{2-3}alkenyl$, $C_2alkynyl$, $C_{1-4}fluoroalkyl$, $C_{1-4}alkanoyl$, amino $C_{1-4}alkanoyl$, $C_{1-4}alkylaminoC_{1-4}alkanoyl$, di($C_{1-4}alkyl$)amino $C_{1-4}alkanoyl$, carbamoyl, $C_{1-4}alkylcarbamoyl$, di($C_{1-4}alkyl$)carbamoyl, carbamoyl $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkylcarbamoylC_{1-4}alkyl$, di($C_{1-4}alkyl$)carbamoyl $C_{1-4}alkyl$ and $C_{1-4}alkylsulphonyl$;

20 2) $C_{1-3}alkylQ^2$ (wherein Q^2 is as defined hereinbefore); and

3) $C_{1-4}alkylW^4C_{1-4}alkylQ^2$ (wherein W^4 represents -O- and Q^2 is as defined hereinbefore); and additionally wherein any $C_{1-3}alkyl$ group in Q^1X^1 - which is linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy);

(b) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - (wherein X^1 is -O-, W^4 is NQ^{2d} (wherein Q^{2d} is hydrogen or $C_{1-3}alkyl$)

25 and Q^{21} is $C_{2-3}alkynyl$);

(c) $Q^{2b}C_{1-3}alkylX^1$ - wherein X^1 is -O- and Q^{2b} is an imidazolidinyl group which bears two oxo substituents and one $C_{1-4}alkyl$ group which $C_{1-4}alkyl$ group bears a hydroxy substituent on the carbon atom which is linked to the imidazolidinyl group; and

(d) $Q^{2b}C_{1-3}alkylX^1$ - wherein X^1 is -O- and Q^{2b} is a group 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl.

30 In one embodiment of the present invention R^{2b} is selected from Q^1X^1 - (wherein X^1 is -O- and Q^1 is $C_{1-3}alkylQ^2$ (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl, which heterocyclic group bears one substituent selected from $C_{2-3}alkenyl$, C_2

alkynyl, C₁₋₄alkanoyl and C₁₋₄alkylsulphonyl)) and Q²¹W⁴C₁₋₃alkylX¹ (wherein X¹ is -O-, W⁴ is NQ²⁶ (wherein Q²⁶ is hydrogen or C₁₋₃alkyl) and Q²¹ is C₂₋₃alkenyl).

Preferred compounds of the present invention include:

- 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-methoxy-6-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,
 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline,
 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-[[*(2S)*-1-isobutyrylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6-methoxyquinazoline,
 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[3-(4-carbamoylpiperazin-1-yl)propoxy]quinazoline,
 6-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline,
 6-[(1-acetylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline,
 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline,
 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-[3-(4-carbamoylmethyl)piperazin-1-yl]propoxy]-6-methoxyquinazoline,
 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-[2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy]-6-methoxyquinazoline,
 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[3-(4-prop-2-yn-1-ylpiperazin-1-yl)propoxy]quinazoline,
 7-[1-(*N,N*-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol)-5-yloxy]-6-methoxyquinazoline,
 and salts thereof.

- More preferred compounds of the present invention include:

- 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline,
 7-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline,
 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,
 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[2-(*N*-methyl-*N*-prop-2-yn-1-ylamino)ethoxy]quinazoline,
 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxy-6-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,
 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,
 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline,

- 7-[(1-acetylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
- 7-[(2*S*)-1-acetylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
- 5 7-[(2*R*)-1-acetylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
- 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-ylmethoxy]quinazoline,
- 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-{3-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-10 1-yl]propoxy}quinazoline,
- 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-{3-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}quinazoline,
- 7-{2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
- 15 7-{2-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethoxy}-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
- 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-[(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxyquinazoline,
- 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-[(2*R*)-1-isobutyrylpyrrolidin-2-yl]methoxy}-6-methoxyquinazoline,
- 20 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]methoxy}quinazoline,
- 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*S*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline,
- 25 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*R*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline,
- 7-[3-(4-allylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline,
- 4-[(4-fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-{3-[4-(2-propynyl)piperazin-1-yl]propoxy}quinazoline,
- 30 7-{3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
- 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-(1*H*-indol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline,

- 7-[(2*S*)-1-carbamoylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
 7-{3-[4-carbamoylpiperazin-1-yl]propoxy}-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
 5 7-{3-[2,5-dioxo-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)imidazolidin-1-yl]propoxy}-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
 6-[(1-acetylpiperidin-4-yl)oxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline,
 4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxy-6-[[1-(methylsulphonyl)piperidin-4-yl]oxy]quinazoline,
 10 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-{2-[*N*-methyl-*N*-(2-propynyl)amino]ethoxy}quinazoline,
 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-6-methoxy-4-[(2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]quinazoline,
 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
 7-[3-(4-carbamoylmethylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
 15 methoxyquinazoline,
 7-{3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxy-4-[(2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]quinazoline,
 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-[(2*R*)-2-hydroxy-3-[4-prop-2-yn-1-ylpiperazin-1-yl]propoxy]-6-methoxyquinazoline,
 20 7-[(2*R*)-3-[(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)]-2-hydroxypropoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
 7-[(2*R*)-3-[4-acetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
 and salts thereof.
 25 A particular compound of the present invention is 7-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline and salts thereof.
 A particular compound of the present invention is 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline and salts thereof.
 Compounds of the present invention include
 30 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline,

31

- 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-methoxy-6-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,
 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline,
 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,
 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[2-(*N*-methyl-*N*-prop-2-yn-1-ylamino)ethoxy]quinazoline,
 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxy-6-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,
 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline, and
 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline
 and salts thereof.

Compounds of the present invention include

- 7-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline, and
 7-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline
 and salts thereof.

- Another compound of the present invention is 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-(3-(4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl)propoxy)-6-methoxyquinazoline
 and salts thereof.

For the avoidance of doubt it is to be understood that where in this specification a group is qualified by 'hereinbefore defined' or 'defined hereinbefore' the said group encompasses the first occurring and broadest definition as well as each and all of the preferred definitions for that group.

- In this specification unless stated otherwise the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. An analogous convention applies to other generic terms. Unless otherwise stated the term "alkyl" advantageously refers to chains with 1-6 carbon atoms, preferably 1-4 carbon atoms. The term "alkoxy" as used herein, unless stated otherwise includes "alkyl"-O- groups in which "alkyl" is as hereinbefore defined. The term "aryl" as used herein unless stated otherwise includes reference to a C₆₋₁₀ aryl group which may, if desired, carry one or more substituents selected from halogeno, alkyl, alkoxy, nitro,

32
M
M

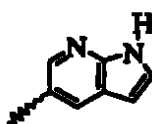
trifluoromethyl and cyano, (wherein alkyl and alkoxy are as hereinbefore defined). The term "aryloxy" as used herein unless otherwise stated includes "aryl"-O-groups in which "aryl" is as hereinbefore defined. The term "sulphonyloxy" as used herein refers to alkylsulphonyloxy and arylsulphonyloxy groups in which "alkyl" and "aryl" are as hereinbefore defined. The term

5 "alkanoyl" as used herein unless otherwise stated includes formyl and alkylC=O groups in which "alkyl" is as defined hereinbefore, for example C₂alkanoyl is ethanoyl and refers to CH₃C=O, C₁alkanoyl is formyl and refers to CHO. Butanoyl refers to CH₃-CH₂-CH₂-C(O), isobutyryl refers to (CH₃)₂CH-C(O). In this specification unless stated otherwise the term

10 "alkenyl" includes both straight and branched chain alkenyl groups but references to individual alkenyl groups such as 2-butenyl are specific for the straight chain version only. Unless otherwise stated the term "alkenyl" advantageously refers to chains with 2-5 carbon atoms, preferably 3-4 carbon atoms. In this specification unless stated otherwise the term "alkynyl" includes both straight and branched chain alkynyl groups but references to individual alkynyl groups such as 2-butyne are specific for the straight chain version only. Unless otherwise

15 stated the term "alkynyl" advantageously refers to chains with 2-5 carbon atoms, preferably 3-4 carbon atoms. Unless stated otherwise the term "haloalkyl" refers to an alkyl group as defined hereinbefore which bears one or more halogeno groups, such as for example trifluoromethyl.

In this specification the term azaindolyl refers to the moiety (1*H*-pyrrolo[2,3-
20 *b*]pyridinyl) and an analogous convention applies to similar groups. For example 7-azaindol-5-yl is (1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl) and is the group:



Within the present invention it is to be understood that a compound of the formula I or a salt thereof may exhibit the phenomenon of tautomerism and that the formulae drawings

25 within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms. It is to be understood that the invention encompasses any tautomeric form which inhibits VEGF receptor tyrosine kinase activity and is not to be limited merely to any one tautomeric form utilised within the formulae drawings. The formulae drawings within this specification can represent only one of the possible tautomeric forms and it is to be understood that the specification

30 encompasses all possible tautomeric forms of the compounds drawn not just those forms which it has been possible to show graphically herein.

It will be appreciated that compounds of the formula I or a salt thereof may possess an asymmetric carbon atom. Such an asymmetric carbon atom is also involved in the tautomerism described above, and it is to be understood that the present invention encompasses any chiral form (including both pure enantiomers, scalemic and racemic mixtures) as well as any
5 tautomeric form which inhibits VEGF receptor tyrosine kinase activity, and is not to be limited merely to any one tautomeric form or chiral form utilised within the formulae drawings. It is to be understood that the invention encompasses all optical and diastereomers which inhibit VEGF receptor tyrosine kinase activity. It is further to be understood that in the names of chiral compounds (*R,S*) denotes any scalemic or racemic mixture while (*R*) and (*S*) denote the
10 enantiomers. In the absence of (*R,S*), (*R*) or (*S*) in the name it is to be understood that the name refers to any scalemic or racemic mixture, wherein a scalemic mixture contains *R* and *S* enantiomers in any relative proportions and a racemic mixture contains *R* and *S* enantiomers in the ratio 50:50.

It is also to be understood that certain compounds of the formula I and salts thereof can
15 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 forms which inhibit VEGF receptor tyrosine kinase activity.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when X^1 is, for example, a group of formula $-NR^6C(O)-$, it is the nitrogen atom bearing the R^6 group which is attached to
20 the quinazoline ring and the carbonyl ($C(O)$) group is attached to R^5 , whereas when X^1 is, for example, a group of formula $-C(O)NR^7-$, it is the carbonyl group which is attached to the quinazoline ring and the nitrogen atom bearing the R^7 group is attached to R^5 . A similar convention applies to the other two atom X^1 linking groups such as $-NR^8SO_2-$ and $-SO_2NR^8-$. When X^1 is $-NR^{10}-$ it is the nitrogen atom bearing the R^{10} group which is linked to the
25 quinazoline ring and to R^5 . An analogous convention applies to other groups. It is further to be understood that when X^1 represents $-NR^{10}-$ and R^{10} is $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$ it is the $C_{2-3}alkyl$ moiety which is linked to the nitrogen atom of X^1 and an analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that in a compound of the
30 formula I when R^5 is, for example, a group of formula $C_{1-3}alkylX^9C_{1-3}alkylR^{29}$, it is the terminal $C_{1-3}alkyl$ moiety which is linked to X^1 , similarly when R^5 is, for example, a group of formula $C_{2-3}alkenylR^{28}$ it is the $C_{2-3}alkenyl$ moiety which is linked to X^1 and an analogous convention

applies to other groups. When R^3 is a group 1- R^{29} prop-1-en-3-yl it is the first carbon to which the group R^{29} is attached and it is the third carbon which is linked to X^1 and an analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that in a compound of the formula I when R^3 is, for example, R^{28} and R^{28} is a pyrrolidinyl ring which bears a group $-(O-)(C_{1-4}alkyl)_f ring D$, it is the $-O-$ or $C_{1-4}alkyl$ which is linked to the pyrrolidinyl ring, unless f and g are both 0 when it is ring D which is linked to the pyrrolidinyl ring and an analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when R^{29} carries a $C_{1-4}aminoalkyl$ substituent it is the $C_{1-4}alkyl$ moiety which is attached to R^{29} whereas when R^{29} carries a $C_{1-4}alkylamino$ substituent it is the amino moiety which is attached to R^{29} and an analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when R^{29} carries a $C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl$ substituent it is the $C_{1-4}alkyl$ moiety which is attached to R^{29} and an analogous convention applies to other groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when Q^1 is a group $C_{1-4}alkylW^1Q^2$ it is the $C_{1-4}alkyl$ group which is linked to X^1 which is in turn linked to the quinazoline ring. Similarly when Q^1 is a group $C_{2-5}alkenylQ^2$ it is the $C_{2-5}alkenyl$ group which is linked to X^1 which is in turn linked to the quinazoline ring. An analogous convention applies to similar groups.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when R^2 is a group $Q^{13}W^3$ it is the W^3 group which is linked to the quinazoline ring.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when R^2 is a group $Q^{14}W^4C_{1-4}alkylX^1$ it is the X^1 group which is linked to the quinazoline ring.

For the avoidance of any doubt, it is to be understood that when R^2 is a group $Q^{22}C_{1-4}alkylX^1$ it is the X^1 group which is linked to the quinazoline ring and an analogous convention applies to similar groups.

The present invention relates to the compounds of formula I as hereinbefore defined as well as to the salts thereof. Salts for use in pharmaceutical compositions will be pharmaceutically acceptable salts, but other salts may be useful in the production of the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically acceptable salts of the invention may, for example, include acid addition salts of the

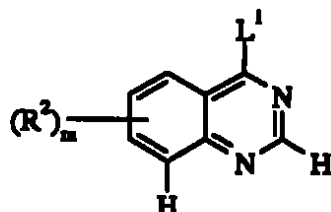
compounds of formula I as hereinbefore defined which are sufficiently basic to form such salts. Such acid addition salts include for example salts with inorganic or organic acids affording pharmaceutically acceptable anions such as with hydrogen halides (especially hydrochloric or hydrobromic acid of which hydrochloric acid is particularly preferred) or with sulphuric or phosphoric acid, or with trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition where the compounds of formula I are sufficiently acidic, pharmaceutically acceptable salts may be formed with an inorganic or organic base which affords a pharmaceutically acceptable cation. Such salts with inorganic or organic bases include for example an alkali metal salt, such as a sodium or potassium salt, an alkaline earth metal salt such as a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

A compound of the formula I, or salt thereof, and other compounds of the invention (as herein defined) may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds. Such processes include, for example, those illustrated in International Patent Application Number WO 00/47212 and in European Patent Applications Publication Nos. 0520722, 0566226, 0602851 and 0635498. Such processes also include, for example, solid phase synthesis. Such processes, are provided as a further feature of the invention and are as described hereinafter. Necessary starting materials may be obtained by standard procedures of organic chemistry. The preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting Examples. Alternatively necessary starting materials are obtainable by analogous procedures to those illustrated which are within the ordinary skill of an organic chemist.

Thus, the following processes (a) to (f) and (i) to (vi) constitute further features of the present invention.

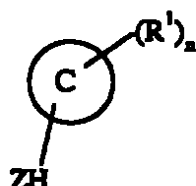
25 Synthesis of Compounds of Formula I

(a) Compounds of the formula I and salts thereof may be prepared by the reaction of a compound of the formula III:



(III)

(wherein R^2 and m are as defined hereinbefore and L^1 is a displaceable moiety), with a compound of the formula IV:



(IV)

10

(wherein ring C, R^1 , Z and n are as defined hereinbefore) to obtain compounds of the formula I and salts thereof. A convenient displaceable moiety L^1 is, for example, a halogeno, alkoxy (preferably C_{1-4} alkoxy), aryloxy, alkylsulphanyl, arylsulphanyl, alkoxyalkylsulphanyl or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methoxy, phenoxy, methylsulphanyl, 2-methoxyethylsulphanyl, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

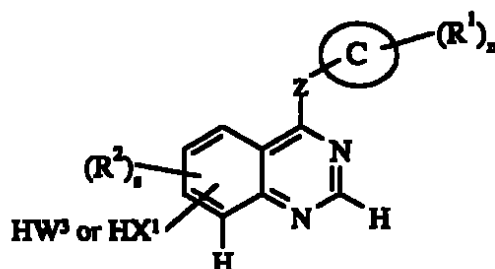
The reaction is advantageously effected in the presence of a base. Such a base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, morpholine, *N*-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, tetramethylguanidine or for example, an alkali metal or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, cesium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide. Alternatively such a base is, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride, or an alkali metal or alkaline earth metal amide, for example sodium amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, potassium amide or potassium bis(trimethylsilyl)amide. The reaction is preferably effected in the presence of an inert solvent or diluent, for example an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic hydrocarbon solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethyl sulphoxide. The reaction is conveniently effected at a temperature in the range, for example, 10 to 150°C, preferably in the range 20 to 90°C.

25

Where R^1 or R^2 contains a heterocyclic ring with a substituent it is possible to add the substituent after process (a) above using standard procedures of organic chemistry. Thus for example a compound of formula III as defined hereinbefore but wherein R^2 contains an unsubstituted heterocyclic ring may be reacted with a compound of formula IV as defined
 5 hereinbefore to give an intermediate compound in which R^2 contains an unsubstituted heterocyclic ring. The intermediate compound can then be substituted on the heterocyclic ring in R^2 using standard organic chemistry techniques to give a final compound of formula I.

When it is desired to obtain the acid salt, the free base may be treated with an acid such as a hydrogen halide, for example hydrogen chloride, sulphuric acid, a sulphonic acid, for
 10 example methane sulphonic acid, or a carboxylic acid, for example acetic or citric acid, using a conventional procedure.

(b) Production of those compounds of formula I and salts thereof wherein at least one R^2 is R^3X^1 , Q^1X^1 , $Q^{13}W^3$ or $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$, wherein R^3 , Q^1 , Q^{13} , W^3 , Q^{21} and W^4 are as defined hereinbefore, and X^1 is -O-, -S-, -OC(O)- or -NR¹⁰- (wherein R^{10} independently
 15 represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) can be achieved by the reaction, conveniently in the presence of a base (as defined hereinbefore in process (a)) of a compound of the formula V:

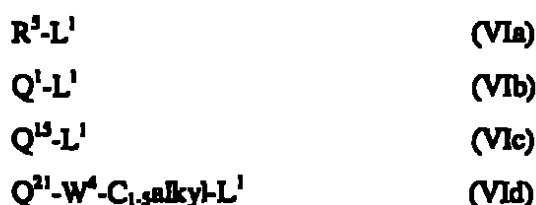


25

(V)

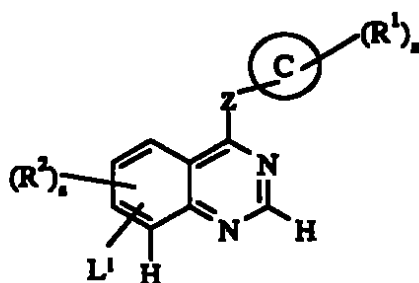
(wherein ring C, Z, W^3 , R^1 , R^2 and n are as hereinbefore defined and X^1 is as hereinbefore defined in this section and s is an integer from 0 to 2) with one of the compounds of the formulae VIa-d:

30



(wherein R^3 , Q^1 , Q^{13} , Q^{21} and W^4 and L^1 are as hereinbefore defined), L^1 is a displaceable moiety for example a halogeno or sulphonyloxy group such as a bromo, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group, or L^1 may be generated in situ from an alcohol under standard Mitsunobu conditions ("Organic Reactions", John Wiley & Sons Inc, 1992, vol 42, chapter 2, David L. Hughes). The reaction is preferably effected in the presence of a base (as defined hereinbefore in process (a)) and advantageously in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)), advantageously at a temperature in the range, for example 10 to 150°C, conveniently at about 50°C.

(c) Compounds of the formula I and salts thereof wherein at least one R^2 is R^3X^1 , Q^1X^1 , $Q^{13}W^3$ or $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$, wherein R^3 , Q^1 , Q^{13} , W^3 , Q^{21} and W^4 are as defined hereinbefore, and X^1 is -O-, -S-, -OC(O)- or -NR¹⁰- (wherein R¹⁰ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) may be prepared by the reaction of a compound of the formula VII:



20

(VII)

with one of the compounds of the formulae VIIIa-d:

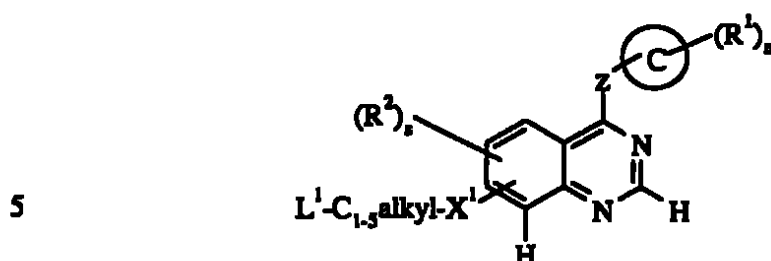
	R^3-X^1-H	(VIIIa)
	Q^1-X^1-H	(VIIIb)
25	$Q^{13}-W^3-H$	(VIIIc)
	$Q^{21}-W^4-C_{1-3}alkyl-X^1-H$	(VIId)

(wherein L^1 , R^1 , R^2 , R^3 , Q^1 , Q^{13} , W^3 , Q^{21} , W^4 , ring C, Z, n and s are all as hereinbefore defined and X^1 is as hereinbefore defined in this section). The reaction may conveniently be effected in the presence of a base (as defined hereinbefore in process (a)) and advantageously in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)), advantageously at a temperature in the range, for example 10 to 150°C, conveniently at about 100°C.

30

- (d) Compounds of the formula I and salts thereof wherein at least one R^2 is R^3X^1 , Q^1X^1 , $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$, $Q^{22}C_{1-3}alkylX^1$ or $Q^{23}C_{1-3}alkylX^1$ wherein X^1 is as defined hereinbefore, R^3 is $C_{1-3}alkylR^{113}$, wherein R^{113} is selected from one of the following nine groups:
- 1) $X^{19}C_{1-3}alkyl$ (wherein X^{19} represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁴C(O)- or -NR¹¹⁵SO₂- (wherein R^{114} and R^{115} which may be the same or different are each hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$);
 - 2) NR¹¹⁶R¹¹⁷ (wherein R^{116} and R^{117} which may be the same or different are each hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$);
 - 3) $X^{20}C_{1-3}alkylX^2R^{22}$ (wherein X^{20} represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁸C(O)-, -NR¹¹⁹SO₂- or -NR¹²⁰- (wherein R^{118} , R^{119} , and R^{120} which may be the same or different are each hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and X^2 and R^{22} are as defined hereinbefore);
 - 4) R^{21} (wherein R^{21} is as defined hereinbefore);
 - 5) $X^{21}R^{29}$ (wherein X^{21} represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²¹C(O)-, -NR¹²²SO₂-, or -NR¹²³- (wherein R^{121} , R^{122} , and R^{123} which may be the same or different are each hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and R^{29} is as defined hereinbefore); and
 - 6) $X^{22}C_{1-3}alkylR^{29}$ (wherein X^{22} represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²⁴C(O)-, -NR¹²⁵SO₂- or -NR¹²⁶- (wherein R^{124} , R^{125} and R^{126} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and R^{29} is as defined hereinbefore);
 - 7) R^{29} (wherein R^{29} is as defined hereinbefore);
 - 8) $X^{22}C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X^{22} and R^{28} are as defined hereinbefore); and
 - 9) $R^{34}(C_{1-4}alkyl)_q(X^3)_rR^{33}$ (wherein q , r , X^3 , R^{34} and R^{33} are as defined hereinbefore);
- Q^1 is $C_{1-3}alkylQ^{27}$ wherein Q^{27} is selected from:
- 10) W^1Q^2 (wherein W^1 and Q^2 are as defined hereinbefore);
 - 11) Q^2 (wherein Q^2 is as defined hereinbefore);
 - 12) $W^2C_{1-4}alkylQ^2$ (wherein W^2 and Q^2 are as defined hereinbefore);
 - 13) $Q^{13}(C_{1-4}alkyl)_j(W^3)_kQ^{14}$ (wherein W^3 , j , k , Q^{13} and Q^{14} are as defined hereinbefore); and
 - 14) $Q^{13}(C_{1-4}alkanoyl)Q^{14a}$ (wherein Q^{13} and Q^{14a} are as defined hereinbefore), and
- Q^{21} , W^4 , Q^{23} and Q^{29} are as defined hereinbefore,
- may be prepared by reacting a compound of the formula IX:

36



(IX)

(wherein L^1 , X^1 , R^1 , R^2 , ring C, Z, n and s are as hereinbefore defined) with one of the
10 compounds of the formulas Xa-e:

	$R^{113}-H$	(Xa)
	$Q^{27}-H$	(Xb)
	$Q^{21}-W^4-H$	(Xc)
15	$Q^{28}-H$	(Xd)
	$Q^{29}-H$	(Xe)

(wherein R^{113} , Q^{27} , Q^{28} , Q^{29} , Q^{21} and W^4 are as defined hereinbefore) to give a compound of the formula I or salt thereof. The reaction may conveniently be effected in the presence of a
20 base (as defined hereinbefore in process (a)) and advantageously in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)), and at a temperature in the range, for example 0 to 150°C, conveniently at about 50°C.

Processes (a), (b) and (d) are preferred over process (c).

Processes (a) and (b) are the more preferred.

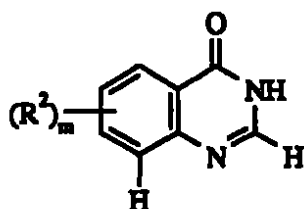
25 (e) The production of those compounds of the formula I and salts thereof wherein one or more of the substituents $(R^2)_s$ is represented by $-NR^{127}R^{128}$, where one (and the other is hydrogen) or both of R^{127} and R^{128} are $C_{1-3}alkyl$, may be effected by the reaction of compounds of formula I wherein the substituent $(R^2)_s$ is an amino group and an alkylating agent, preferably in the presence of a base as defined hereinbefore. Such alkylating agents are
30 $C_{1-3}alkyl$ moieties bearing a displaceable moiety as defined hereinbefore such as $C_{1-3}alkyl$ halides for example $C_{1-3}alkyl$ chloride, bromide or iodide. The reaction is preferably effected in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)) and at a

temperature in the range, for example, 10 to 100°C, conveniently at about ambient temperature. The production of compounds of formula I and salts thereof wherein one or more of the substituents R^2 is an amino group may be effected by the reduction of a corresponding compound of formula I wherein the substituent(s) at the corresponding position(s) of the quinazoline group is/are a nitro group(s). The reduction may conveniently be effected as described in process (i) hereinafter. The production of a compound of formula I and salts thereof wherein the substituent(s) at the corresponding position(s) of the quinazoline group is/are a nitro group(s) may be effected by the processes described hereinbefore and hereinafter in processes (a-d) and (i-v) using a compound selected from the compounds of the formulae (I-XXII) in which the substituent(s) at the corresponding position(s) of the quinazoline group is/are a nitro group(s).

(f) Compounds of the formula I and salts thereof wherein X^1 is $-SO-$ or $-SO_2-$ may be prepared by oxidation from the corresponding compound in which X^1 is $-S-$ or $-SO-$ (when X^1 is $-SO_2-$ is required in the final product). Conventional oxidation conditions and reagents for such reactions are well known to the skilled chemist.

Synthesis of Intermediates

(i) The compounds of formula III and salts thereof in which L^1 is halogeno may for example be prepared by halogenating a compound of the formula XI:



(XI)

wherein R^2 and m are as hereinbefore defined).

Convenient halogenating agents include inorganic acid halides, for example thionyl chloride, phosphorus(III)chloride, phosphorus(V)oxychloride and phosphorus(V)chloride.

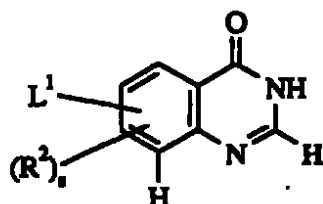
The halogenation reaction may be effected in the presence of an inert solvent or diluent such as for example a halogenated solvent such as methylene chloride, trichloromethane or carbon tetrachloride, or an aromatic hydrocarbon solvent such as benzene or toluene, or the reaction

37
27

may be effected without the presence of a solvent. The reaction is conveniently effected at a temperature in the range, for example 10 to 150°C, preferably in the range 40 to 100°C.

The compounds of formula XI and salts thereof may, for example, be prepared by reacting a compound of the formula XII:

5



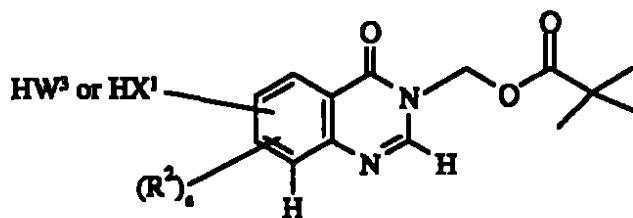
10

(XII)

(wherein R^2 , s and L^1 are as hereinbefore defined) with one of the compounds of formulae VIIa-d as hereinbefore defined. The reaction may conveniently be effected in the presence of a base (as defined hereinbefore in process (a)) and advantageously in the presence of an inert solvent or diluent (as defined hereinbefore in process (a)), advantageously at a temperature in the range, for example 10 to 150°C, conveniently at about 100°C.

Compounds of formula XI and salts thereof wherein at least one R^2 is R^3X^1 , Q^1X^1 , $Q^{13}W^3$ or $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$, wherein R^3 , Q^1 , Q^{13} , W^3 , Q^{21} and W^4 are as defined hereinbefore, and wherein X^1 is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸- or -NR¹⁰- (wherein R^7 , R^8 and R^{10} each independently represents hydrogen, C₁-3alkyl or C₁-3alkoxyC₂-3alkyl), may for example also be prepared by the reaction of a compound of the formula XIII:

25

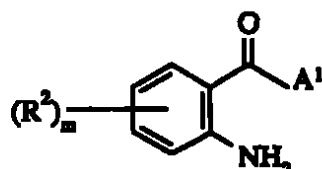


(XIII)

(wherein R^2 , W^3 and s are as hereinbefore defined and X^1 is as hereinbefore defined in this section) with one of the compounds of formulae VIa-d as hereinbefore defined. The reaction may for example be effected as described for process (b) hereinbefore. The pivaloyloxymethyl group can then be cleaved by reacting the product with a base such as, for example, aqueous ammonia, triethylamine in water, an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide or alkoxide,

preferably aqueous ammonia, aqueous sodium hydroxide or aqueous potassium hydroxide, in a polar protic solvent such as an alcohol, for example methanol or ethanol. The reaction is conveniently effected at a temperature in the range 20 to 100°C, preferably in the range 20 to 50°C.

- 5 The compounds of formula XI and salts thereof may also be prepared by cyclising a compound of the formula XIV:

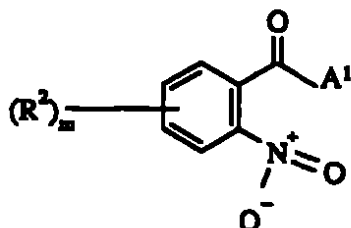


10

(XIV)

- (wherein R^2 and m , are as hereinbefore defined, and A^1 is an hydroxy, alkoxy (preferably C_1 -alkoxy) or amino group) whereby to form a compound of formula XI or salt thereof. The cyclisation may be effected by reacting a compound of the formula XIV, where A^1 is an
- 15 hydroxy or alkoxy group, with formamide or an equivalent thereof effective to cause cyclisation whereby a compound of formula XI or salt thereof is obtained, such as [3-(dimethylamino)-2-azaprop-2-enylidene]dimethylammonium chloride. The cyclisation is conveniently effected in the presence of formamide as solvent or in the presence of an inert solvent or diluent such as an ether for example 1,4-dioxan. The cyclisation is conveniently
- 20 effected at an elevated temperature, preferably in the range 80 to 200°C. The compounds of formula XI may also be prepared by cyclising a compound of the formula XIV, where A^1 is an amino group, with formic acid or an equivalent thereof effective to cause cyclisation whereby a compound of formula XI or salt thereof is obtained. Equivalents of formic acid effective to cause cyclisation include for example a tri- C_{1-4} alkoxymethane, for example triethoxymethane
- 25 and trimethoxymethane. The cyclisation is conveniently effected in the presence of a catalytic amount of an anhydrous acid, such as a sulphonic acid for example p-toluenesulphonic acid, and in the presence of an inert solvent or diluent such as for example a halogenated solvent such as methylene chloride, trichloromethane or carbon tetrachloride, an ether such as diethyl ether or tetrahydrofuran, or an aromatic hydrocarbon solvent such as toluene. The cyclisation
- 30 is conveniently effected at a temperature in the range, for example 10 to 100°C, preferably in the range 20 to 50°C.

Compounds of formula XIV and salts thereof may for example be prepared by the reduction of the nitro group in a compound of the formula XV:



5

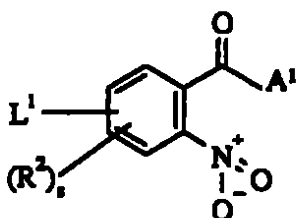
(XV)

(wherein R^2 , m and A^1 are as hereinbefore defined) to yield a compound of formula XIV as hereinbefore defined. The reduction of the nitro group may conveniently be effected by any of the procedures known for such a transformation. The reduction may be carried out, for example, by stirring a solution of the nitro compound under hydrogen at 1 to 4 atmospheres pressure in the presence of an inert solvent or diluent as defined hereinbefore in the presence of a metal effective to catalyse hydrogenation reactions such as palladium or platinum. A further reducing agent is, for example, an activated metal such as activated iron (produced for example by washing iron powder with a dilute solution of an acid such as hydrochloric acid). Thus, for example, the reduction may be effected by heating the nitro compound under hydrogen at 2 atmospheres pressure in the presence of the activated metal and a solvent or diluent such as a mixture of water and alcohol, for example methanol or ethanol, at a temperature in the range, for example 50 to 150°C, conveniently at about 70°C.

10

15

Compounds of the formula XV and salts thereof may for example be prepared by the reaction of a compound of the formula XVI:



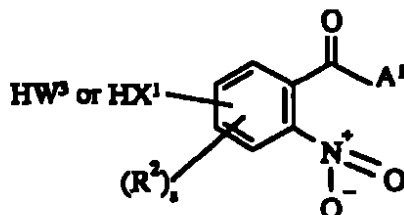
20

(XVI)

(wherein R^2 , s , L^1 and A^1 are as hereinbefore defined) with one of the compounds of formulae VIIIa-d as hereinbefore defined to give a compound of the formula XV. The reaction of the compounds of formulae XVI and VIIIa-d is conveniently effected under conditions as described for process (c) hereinbefore.

25

Compounds of formula XV and salts thereof wherein at least one R^2 is R^3X^1 , Q^1X^1 , $Q^{13}W^3$ or $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$, wherein R^3 , Q^1 , Q^{13} , W^3 , Q^{21} and W^4 are as defined hereinbefore, and wherein X^1 is -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸- or -NR¹⁰- (wherein R^7 , R^8 and R^{10} each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), may for example also be prepared by the reaction of a compound of the formula XVII:



(XVII)

(wherein R^2 , s and A^1 are as hereinbefore defined and X^1 is as hereinbefore defined in this section) with one of the compounds of formulae VIa-d as hereinbefore defined to yield a compound of formula XV as hereinbefore defined. The reaction of the compounds of formulae XVII and VIa-d is conveniently effected under conditions as described for process (b) hereinbefore.

The compounds of formula III and salts thereof wherein at least one R^2 is R^3X^1 and wherein X^1 is -CH₂- may be prepared for example as described above from a compound of the formula XV (in which R^2 is -CH₃) or XIII (in which HX^1 is -CH₃), by radical bromination or chlorination to give a -CH₂Br or -CH₂Cl group which may then be reacted with a compound of the formula R^3-H under standard conditions for such substitution reactions.

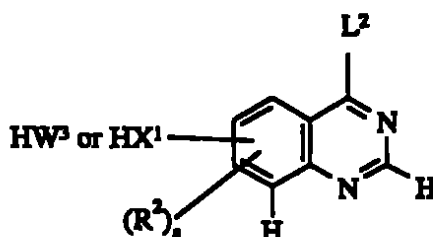
The compounds of formula III and salts thereof wherein at least one R^2 is R^3X^1 and wherein X^1 is a direct bond may be prepared for example as described above from a compound of the formula XI, wherein the R^3 group is already present in the intermediate compounds (for example in a compound of the formula XV) used to prepare the compound of formula XI.

The compounds of formula III and salts thereof wherein at least one R^2 is R^3X^1 and wherein X^1 is -NR⁶C(O)- or -NR⁸SO₂- may be prepared for example from a compound of the formula XIII in which HX^1 is an -NHR⁶- or -NHR⁸- group (prepared for example from an amino group (later functionalised if necessary) by reduction of a nitro group) which is reacted with an acid chloride or sulfonyl chloride compound of the formula R^3COCl or R^3SO_2Cl .

The compounds of formula III and salts thereof wherein at least one R^2 is R^3X^1 , Q^1X^1 , $Q^{13}W^3$ or $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$, wherein R^3 , Q^1 , Q^{13} , W^3 , Q^{21} and W^4 are as defined hereinbefore,

and wherein X^1 is -O-, -S-, -SO₂-, -OC(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸- or -NR¹⁰- (wherein R⁷, R⁸ and R¹⁰ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), may also be prepared for example by reacting a compound of the formula XVIII:

5



10

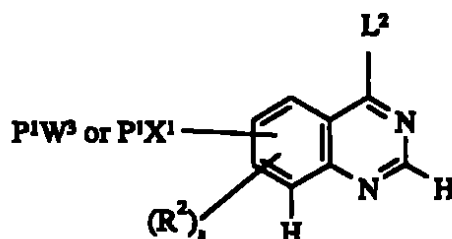
(XVIII)

(wherein R², W³ and s are as hereinbefore defined, X¹ is as hereinbefore defined in this section and L² represents a displaceable protecting moiety) with one of the compounds of formulae VIa-d as hereinbefore defined, whereby to obtain a compound of formula III in which L¹ is represented by L².

15

A compound of formula XVIII is conveniently used in which L² represents a phenoxy group which may if desired carry up to 5 substituents, preferably up to 2 substituents, selected from halogeno, nitro and cyano. The reaction may be conveniently effected under conditions as described for process (b) hereinbefore.

The compounds of formula XVIII and salts thereof may for example be prepared by
20 deprotecting a compound of the formula XIX:



(XIX)

(wherein R², W³, s and L² are as hereinbefore defined, P¹ is a protecting group and X¹ is as hereinbefore defined in the section describing compounds of the formula XVIII). The choice
25 of protecting group P¹ is within the standard knowledge of an organic chemist, for example those included in standard texts such as "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene and R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991, including N-sulphonyl derivatives (for example, p-toluenesulphonyl), carbamates (for example, t-butyl carbonyl), N-alkyl derivatives (for

example, 2-chloroethyl, benzyl) and amino acetal derivatives (for example benzyloxymethyl). The removal of such a protecting group may be effected by any of the procedures known for such a transformation, including those reaction conditions indicated in standard texts such as that indicated hereinbefore, or by a related procedure. Deprotection may be effected by techniques well known in the literature, for example where P¹ represents a benzyl group deprotection may be effected by hydrogenolysis or by treatment with trifluoroacetic acid.

One compound of formula III may if desired be converted into another compound of formula III in which the moiety L¹ is different. Thus for example a compound of formula III in which L¹ is other than halogeno, for example optionally substituted phenoxy, may be converted to a compound of formula III in which L¹ is halogeno by hydrolysis of a compound of formula III (in which L¹ is other than halogeno) to yield a compound of formula XI as hereinbefore defined, followed by introduction of halide to the compound of formula XI, thus obtained as hereinbefore defined, to yield a compound of formula III in which L¹ represents halogen.

(ii) Compounds of formula IV and salts thereof in which ring C is indolyl may be prepared by any of the methods known in the art, such as for example those described in "Indoles Part I", "Indoles Part II", 1972 John Wiley & Sons Ltd and "Indoles Part III" 1979, John Wiley & Sons Ltd, edited by W. J. Houlihan.

Examples of the preparation of indoles are given in Examples 1 and 10 hereinafter.

Compounds of formula IV and salts thereof in which ring C is quinoliny may be prepared by any of the methods known in the art, such as for example those described in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinolines Parts I, II and III", 1982 (Interscience publications) John Wiley & Sons Ltd, edited by G. Jones, and in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol II by A. R. Katritzky", 1984 Pergamon Press, edited by A. J. Boulton and A McKillop.

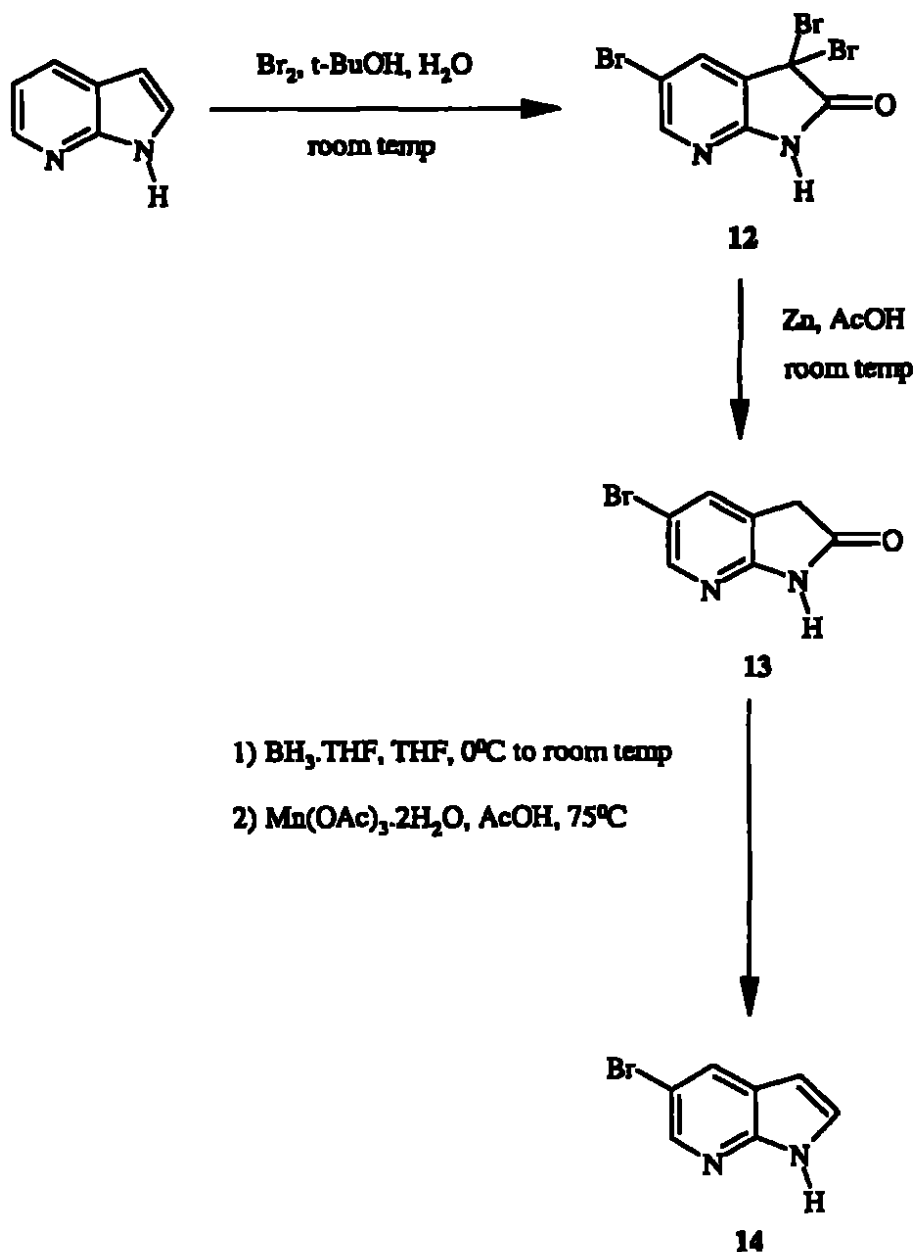
Compounds of formula IV and salts thereof in which ring C is indazolyl may be prepared by any of the methods known in the art, such as for example those described in Petitcoles, Bull. Soc. Chim. Fr. 1950, 466 and Davies, J. Chem. Soc. 1955, 2412.

Compounds of formula IV and salts thereof in which ring C is azaindolyl may be prepared by any of the methods known in the art, such as for example those described in Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999. They may also be made according to the process in Example 2 hereinafter.

40
X

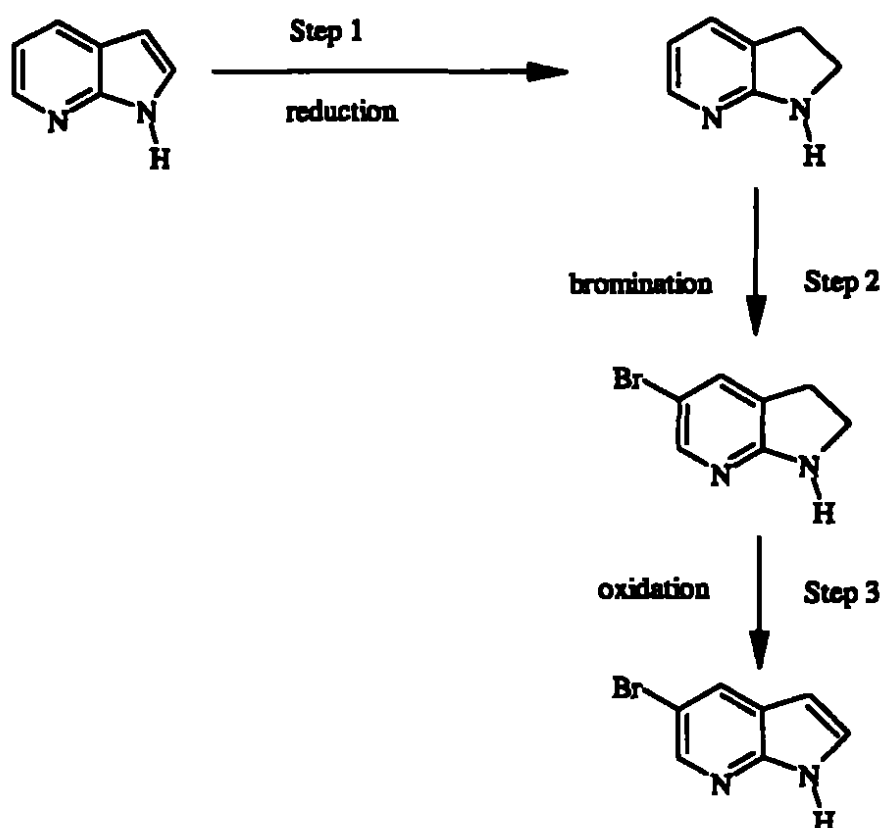
In Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999 a process is described, shown in Scheme 1 hereinafter, wherein 7-azaindole is halogenated to give 3,3,5-tribromo-2-oxo-1,3-dihydropyrrolo[2,3-*b*]pyridine (12). 12 is then treated with zinc in acetic acid to give 5-bromo-2-oxo-1,3-dihydropyrrolo[2,3-*b*]pyridine (13) and 13 is then treated via two steps to give 5-bromo-7-azaindole (14). This synthesis is shown in Scheme 1:

Scheme 1



Surprisingly we have found that it is better to synthesise the 5-bromo-7-azaindole by three steps outlined in Scheme 2:

Scheme 2



5

Scheme 2 is surprisingly better than Scheme 1. Scheme 2 requires smaller quantities of reagent and is more adaptable for large scale manufacture because it is cheaper, more efficient and more environmentally friendly than Scheme 1.

Step 1:

- 10 The reduction may be carried out by any of the procedures known for such a transformation. The reduction may be carried out, for example, by treating a solution of 7-azaindole in an alcohol, for example ethanol, or another solvent for example decahydronaphthalene, with wet Raney Nickel and then stirring the mixture in a hydrogen atmosphere under pressure, for example at 5 atmospheres pressure, at 50 to 150°C, preferably
- 15 at about 95°C, over a period of time, for example 2 days, to give, after purification, 7-azaindoline.

424

Step 2:

The bromination may be carried out by any of the procedures known for such a reaction. The bromination may be carried out, for example, by mixing 7-azaindoline, p-toluene sulphonic acid monohydrate and 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin in methylene chloride and stirring the mixture at for example ambient temperature for a period of time, for example 3 hours. Extraction and purification gives 5-bromo-7-azaindoline.

Step 3:

The oxidation may be carried out by any of the procedures known for such a transformation. The oxidation may be carried out, for example, by mixing 5-bromo-7-azaindoline and precipitated, active manganese (IV) oxide in toluene, then heating the mixture at 50 to 150°C, preferably at about 90°C to give 5-bromo-7-azaindole.

In Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999 the 5-bromo-7-azaindole (986mg, 5.0mmol) is dissolved, under an inert atmosphere, in a mixture of DMF (32ml) and methanol (20ml). To this solution is added successively sodium methoxide (14.3g, 265mmol) and copper(I)bromide (1.43g, 10.0mmol) at ambient temperature. The mixture is heated at reflux for 2.5 hours to give, after extraction and purification, 5-methoxy-7-azaindole (530mg, 72%).

We have found that the yield for this reaction is surprisingly and significantly increased from 72% to 97% if the reagents are used in proportionately smaller quantities including for example a different solvent mixture. Thus in Example 2 hereinafter:

20 "A solution of 5-bromo-7-azaindole (8.6 g, 44 mmol), copper (I) bromide (12.6 g, 88 mmol) and sodium methoxide (100 g, 1.85 mol) in a mixture of "degassed" DMF (260 mls) and methanol (175 mls) was stirred at ambient temperature in a nitrogen atmosphere, and then heated at reflux for 3.5 hours."

After extraction and partial purification this gave crude solid, 5-methoxy-7-azaindole 25 (6.3 g, 97%), which was taken through the next step without further purification.

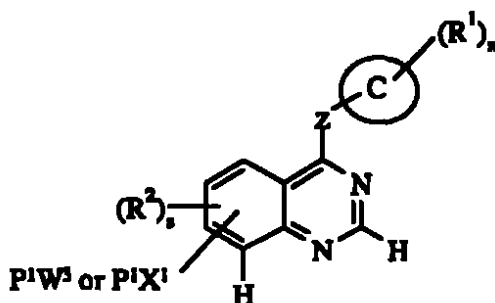
The 5-hydroxy-7-azaindole may be generated from the 5-methoxy-7-azaindole by the following process.

Adding boron tribromide in methylene chloride to a solution of 5-methoxy-7-azaindole in methylene chloride cooled at about -30°C. Leaving the mixture to warm up to ambient temperature and stirring it for a period of time, for example overnight. Pouring the mixture onto ice and water and adjusting the pH of the aqueous phase to about 6. Separating the organic phase and further extracting the aqueous phase with ethyl acetate. Combining the

organic phases washing them with brine, drying them, for example over magnesium sulphate, and then evaporating them. The residue may then be purified, for example by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride and methanol to give 5-hydroxy-7-azaindole.

5 Alternatively the 5-methoxy-7-azaindole may be suspended in methylene chloride, stirred in a nitrogen atmosphere, cooled in a cold water bath and a 1.0 M solution of boron tribromide in methylene chloride added dropwise over a period of time, for example 30 minutes. The mixture is then allowed to stir at ambient temperature for a period of time, for example 4 hours, before being quenched by taking the solution to about pH7, for example by
 10 the dropwise addition of 5N sodium hydroxide. The resulting 2 phase mixture is allowed to separate and the organic phase collected and evaporated *in vacuo*. The residue may be treated with the aqueous phase from above, the mixture adjusted to about pH7 once more and subjected to a continuous ethyl acetate extraction over a period of time for example 18 hours. The resulting ethyl acetate suspension is then evaporated *in vacuo* to give a product which may
 15 be purified, for example by column chromatography using Kieselgel 60 silica and methylene chloride/methanol/880 ammonium hydroxide (100/8/1) solvent to give 5-hydroxyazaindole.

(iii) Compounds of formula V as hereinbefore defined and salts thereof may be made by deprotecting the compound of formula XX:



(XX)

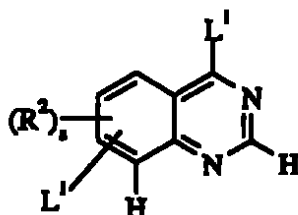
(wherein ring C, Z, R¹, R², P¹, W³, n and s are as hereinbefore defined and X¹ is as hereinbefore defined in the section describing compounds of the formula V) by a process for example as described in (i) above.

30 Compounds of the formula XX and salts thereof may be made by reacting compounds of the formulae XIX and IV as hereinbefore defined, under the conditions described in (a) hereinbefore, to give a compound of the formula XX or salt thereof.

42

- (iv) Compounds of the formula VII and salts thereof may be made by reacting a compound of the formula XXI:

5



(XXI)

- 10 (wherein R^2 , s and each L^1 are as hereinbefore defined and the L^1 in the 4-position and the other L^1 in a further position on the quinazoline ring may be the same or different) with a compound of the formula IV as hereinbefore defined, the reaction for example being effected by a process as described in (a) above.

- (v) Compounds of formula IX as defined hereinbefore and salts thereof may for example
15 be made by the reaction of compounds of formula V as defined hereinbefore with compounds of the formula XXII:



- (wherein L^1 is as hereinbefore defined) to give compounds of formula IX or salts thereof. The
20 reaction may be effected for example by a process as described in (b) above.

- (vi) Intermediate compounds wherein X^1 is $-SO-$ or $-SO_2-$ may be prepared by oxidation from the corresponding compound in which X^1 is $-S-$ or $-SO-$ (when X^1 is $-SO_2-$ is required in the final product). Conventional oxidation conditions and reagents for such reactions are well known to the skilled chemist.

- 25 When a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula I is required, it may be obtained, for example, by reaction of said compound with, for example, an acid using a conventional procedure, the acid having a pharmaceutically acceptable anion.

- Many of the intermediates defined herein are novel and these are provided as a further feature of the invention. The preparation of these compounds is as described herein
30 and/or is by methods well known to persons skilled in the art of organic chemistry.

For example the intermediates 7-benzyloxy-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline and 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline,

which are both described in Example 7, are novel and each may be used in the manufacture of compounds of the present invention and of compounds of WO 00/47212. 7-Benzylloxy-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline and 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline may each be used in the manufacture of compounds which
5 inhibit angiogenesis and/or increased vascular permeability.

According to one embodiment of the present invention there is provided 7-benzylloxy-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline or a salt thereof.

According to one embodiment of the present invention there is provided 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline or a salt thereof.

10 According to one embodiment of the present invention there is provided the use of 7-benzylloxy-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline or a salt thereof in the manufacture of a compound of the present invention or a compound of WO 00/47212.

According to one embodiment of the present invention there is provided the use of 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline or a salt thereof in the
15 manufacture of a compound of the present invention or a compound of WO 00/47212.

The identification of compounds which inhibit angiogenesis and/or increased vascular permeability, which potently inhibit the tyrosine kinase activity associated with the VEGF receptor KDR and are selective for KDR over Flt-1, which have less extended plasma pharmacokinetics and which are inactive or only weakly active in the hERG assay, is desirable
20 and is the subject of the present invention.

These properties may be assessed, for example, using one or more of the procedures set out below:

(a) In Vitro Receptor Tyrosine Kinase Inhibition Test

This assay determines the ability of a test compound to inhibit tyrosine kinase
25 activity. DNA encoding VEGF, FGF or EGF receptor cytoplasmic domains may be obtained by total gene synthesis (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) or by cloning. These may then be expressed in a suitable expression system to obtain polypeptide with tyrosine kinase activity. For example VEGF, FGF and EGF receptor cytoplasmic domains, which were obtained by expression of recombinant protein in insect cells, were found
30 to display intrinsic tyrosine kinase activity. In the case of the VEGF receptor Flt-1 (Genbank accession number X51602), a 1.7kb DNA fragment encoding most of the cytoplasmic domain, commencing with methionine 783 and including the termination codon, described by Shibuya

43
J
X

et al (Oncogene, 1990, 5: 519-524), was isolated from cDNA and cloned into a baculovirus transplacement vector (for example pAcYM1 (see The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L.A. King and R. D. Possee, Chapman and Hall, 1992) or pAc360 or pBlueBacHis (available from Invitrogen Corporation)). This recombinant construct was co-
5 transfected into insect cells (for example Spodoptera frugiperda 21(Sf21)) with viral DNA (eg Pharmingen BaculoGold) to prepare recombinant baculovirus. (Details of the methods for the assembly of recombinant DNA molecules and the preparation and use of recombinant baculovirus can be found in standard texts for example Sambrook et al, 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press and
10 O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York). For other tyrosine kinases for use in assays, cytoplasmic fragments starting from methionine 806 (KDR, Genbank accession number L04947), methionine 668 (EGF receptor, Genbank accession number X00588) and methionine 399 (FGF R1 receptor, Genbank accession number X51803) may be cloned and expressed in a similar manner.

15 For expression of cFIt-1 tyrosine kinase activity, Sf21 cells were infected with plaque-pure cFIt-1 recombinant virus at a multiplicity of infection of 3 and harvested 48 hours later. Harvested cells were washed with ice cold phosphate buffered saline solution (PBS) (10mM sodium phosphate pH7.4, 138mM sodium chloride, 2.7mM potassium chloride) then resuspended in ice cold HNTG/PMSF (20mM Hepes pH7.5, 150mM sodium chloride, 10%
20 v/v glycerol, 1% v/v Triton X100, 1.5mM magnesium chloride, 1mM ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ether) N,N,N',N'-tetraacetic acid (EGTA), 1mM PMSF (phenylmethylsulphonyl fluoride); the PMSF is added just before use from a freshly-prepared 100mM solution in methanol) using 1ml HNTG/PMSF per 10 million cells. The suspension was centrifuged for 10 minutes at 13,000 rpm at 4°C, the supernatant (enzyme stock) was
25 removed and stored in aliquots at -70°C. Each new batch of stock enzyme was titrated in the assay by dilution with enzyme diluent (100mM Hepes pH 7.4, 0.2mM sodium orthovanadate, 0.1% v/v Triton X100, 0.2mM dithiothreitol). For a typical batch, stock enzyme is diluted 1 in 2000 with enzyme diluent and 50µl of dilute enzyme is used for each assay well.

A stock of substrate solution was prepared from a random copolymer containing
30 tyrosine, for example Poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), stored as 1 mg/ml stock in PBS at -20°C and diluted 1 in 500 with PBS for plate coating.

On the day before the assay 100µl of diluted substrate solution was dispensed into all wells of assay plates (Nunc maxisorp 96-well immunoplates) which were sealed and left overnight at 4°C.

On the day of the assay the substrate solution was discarded and the assay plate
5 wells were washed once with PBST (PBS containing 0.05% v/v Tween 20) and once with 50mM Hepes pH7.4.

Test compounds were diluted with 10% dimethylsulphoxide (DMSO) and 25µl of diluted compound was transferred to wells in the washed assay plates. "Total" control wells contained 10% DMSO instead of compound. Twenty five microlitres of 40mM
10 manganese(II)chloride containing 8µM adenosine-5'-triphosphate (ATP) was added to all test wells except "blank" control wells which contained manganese(II)chloride without ATP. To start the reactions 50µl of freshly diluted enzyme was added to each well and the plates were incubated at ambient temperature for 20 minutes. The liquid was then discarded and the wells were washed twice with PBST. One hundred microlitres of mouse IgG anti-phosphotyrosine
15 antibody (Upstate Biotechnology Inc. product 05-321), diluted 1 in 6000 with PBST containing 0.5% w/v bovine serum albumin (BSA), was added to each well and the plates were incubated for 1 hour at ambient temperature before discarding the liquid and washing the wells twice with PBST. One hundred microlitres of horse radish peroxidase (HRP)-linked sheep anti-mouse Ig antibody (Amersham product NXA 931), diluted 1 in 500 with PBST containing
20 0.5% w/v BSA, was added and the plates were incubated for 1 hour at ambient temperature before discarding the liquid and washing the wells twice with PBST. One hundred microlitres of 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) solution, freshly prepared using one 50mg ABTS tablet (Boehringer 1204 521) in 50ml freshly prepared 50mM phosphate-citrate buffer pH5.0 + 0.03% sodium perborate (made with 1 phosphate citrate
25 buffer with sodium perborate (PCSB) capsule (Sigma P4922) per 100ml distilled water), was added to each well. Plates were then incubated for 20-60 minutes at ambient temperature until the optical density value of the "total" control wells, measured at 405nm using a plate reading spectrophotometer, was approximately 1.0. "Blank" (no ATP) and "total" (no compound) control values were used to determine the dilution range of test compound which gave 50%
30 inhibition of enzyme activity.

44
1/5**(b) In Vitro HUVEC Proliferation Assay**

This assay determines the ability of a test compound to inhibit the growth factor-stimulated proliferation of human umbilical vein endothelial cells (HUVEC).

HUVEC cells were isolated in MCDB 131 (Gibco BRL) + 7.5% v/v foetal calf serum (FCS) and were plated out (at passage 2 to 8), in MCDB 131 + 2% v/v FCS + 3µg/ml heparin + 1µg/ml hydrocortisone, at a concentration of 1000 cells/well in 96 well plates. After a minimum of 4 hours they were dosed with the appropriate growth factor (i.e. VEGF 3ng/ml, EGF 3ng/ml or b-FGF 0.3ng/ml) and compound. The cultures were then incubated for 4 days at 37°C with 7.5% CO₂. On day 4 the cultures were pulsed with 1µCi/well of tritiated-thymidine (Amersham product TRA 61) and incubated for 4 hours. The cells were harvested using a 96-well plate harvester (Tomtek) and then assayed for incorporation of tritium with a Beta plate counter. Incorporation of radioactivity into cells, expressed as cpm, was used to measure inhibition of growth factor-stimulated cell proliferation by compounds.

(c) In Vivo Solid Tumour Disease Model

This test measures the capacity of compounds to inhibit solid tumour growth.

CaLu-6 tumour xenografts were established in the flank of female athymic Swiss *nu/nu* mice, by subcutaneous injection of 1×10^6 CaLu-6 cells/mouse in 100µl of a 50% (v/v) solution of Matrigel in serum free culture medium. Ten days after cellular implant, mice were allocated to groups of 8-10, so as to achieve comparable group mean volumes. Tumours were measured using vernier calipers and volumes were calculated as: $(l \times w) \times \sqrt{(l \times w)} \times (\pi/6)$, where *l* is the longest diameter and *w* the diameter perpendicular to the longest. Test compounds were administered orally once daily for a minimum of 21 days, and control animals received compound diluent. Tumours were measured twice weekly. The level of growth inhibition was calculated by comparison of the mean tumour volume of the control group versus the treatment group using a Student T test and/or a Mann-Whitney Rank Sum Test. The inhibitory effect of compound treatment was considered significant when $p < 0.05$.

(d) hERG-encoded Potassium Channel Inhibition Test

This assay determines the ability of a test compound to inhibit the tail current flowing through the human ether-a-go-go-related-gene (hERG)-encoded potassium channel.

Human embryonic kidney (HEK) cells expressing the hERG-encoded channel were grown in Minimum Essential Medium Eagle (EMEM; Sigma-Aldrich catalogue number M2279), supplemented with 10% Foetal Calf Serum (Labtech International; product number

4-101-500), 10% M1 serum-free supplement (Egg Technologies; product number 70916) and 0.4 mg/ml Geneticin G418 (Sigma-Aldrich; catalogue number G7034). One or two days before each experiment, the cells were detached from the tissue culture flasks with Accutase (TCS Biologicals) using standard tissue culture methods. They were then put onto glass coverslips resting in wells of a 12 well plate and covered with 2 ml of the growing media.

For each cell recorded, a glass coverslip containing the cells was placed at the bottom of a Perspex chamber containing bath solution (see below) at ambient temperature ($\sim 20^{\circ}\text{C}$). This chamber was fixed to the stage of an inverted, phase-contrast microscope. Immediately after placing the coverslip in the chamber, bath solution was perfused into the chamber from a gravity-fed reservoir for 2 minutes at a rate of $\sim 2\text{ ml/min}$. After this time, perfusion was stopped.

A patch pipette made from borosilicate glass tubing (GC120F, Harvard Apparatus) using a P-97 micropipette puller (Sutter Instrument Co.) was filled with pipette solution (see hereinafter). The pipette was connected to the headstage of the patch clamp amplifier (Axopatch 200B, Axon Instruments) via a silver/silver chloride wire. The headstage ground was connected to the earth electrode. This consisted of a silver/silver chloride wire embedded in 3% agar made up with 0.85% sodium chloride.

The cell was recorded in the whole cell configuration of the patch clamp technique. Following "break-in", which was done at a holding potential of -80 mV (set by the amplifier), and appropriate adjustment of series resistance and capacitance controls, electrophysiology software (*Clampex*, Axon Instruments) was used to set a holding potential (-80 mV) and to deliver a voltage protocol. This protocol was applied every 15 seconds and consisted of a 1 s step to $+40\text{ mV}$ followed by a 1 s step to -50 mV . The current response to each imposed voltage protocol was low pass filtered by the amplifier at 1 kHz. The filtered signal was then acquired, on line, by digitising this analogue signal from the amplifier with an analogue to digital converter. The digitised signal was then captured on a computer running *Clampex* software (Axon Instruments). During the holding potential and the step to $+40\text{ mV}$ the current was sampled at 1 kHz. The sampling rate was then set to 5 kHz for the remainder of the voltage protocol.

The compositions, pH and osmolarity of the bath and pipette solution are tabulated below.

45
✓6

Salt	Pipette (mM)	Bath (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
glucose	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

Parameter	Pipette	Bath
pH	7.18 - 7.22	7.40
pH adjustment with	1M KOH	1M NaOH
Osmolarity (mOsm)	275-285	285-295

The amplitude of the hERG-encoded potassium channel tail current following the step from +40 mV to -50 mV was recorded on-line by *Clampex* software (Axon Instruments). Following stabilisation of the tail current amplitude, bath solution containing the vehicle for the test substance was applied to the cell. Providing the vehicle application had no significant effect on tail current amplitude, a cumulative concentration effect curve to the compound was then constructed.

10 The effect of each concentration of test compound was quantified by expressing the tail current amplitude in the presence of a given concentration of test compound as a percentage of that in the presence of vehicle.

Test compound potency (IC₅₀) was determined by fitting the percentage inhibition values making up the concentration-effect to a four parameter Hill equation using a standard data-fitting package. If the level of inhibition seen at the highest test concentration did not exceed 50%, no potency value was produced and a percentage inhibition value at that concentration was quoted.

Plasma pharmacokinetics may be assessed by measuring plasma half-life *in vivo*. The longer the plasma half-life *in vivo* the more extended are the plasma pharmacokinetics.

Compounds of the present invention have less extended plasma pharmacokinetics than compounds of WO 00/47212. Compounds of the present invention have shorter half-lives *in vivo* than compounds of WO 00/47212.

Plasma half-life *in vivo* may be determined by standard methods which are well-known in the art of plasma pharmacokinetics. Any species may be used and the plasma half-life determined by standard methodology, for example plasma half-life may be measured in rat, dog, monkey or human.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula I as defined hereinbefore or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) for example as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration for example as an ointment or cream or for rectal administration for example as a suppository. In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

The compositions of the present invention are advantageously presented in unit dosage form. The compound will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000mg per square metre body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100mg/kg. A unit dose in the range, for example, 1-100mg/kg, preferably 1-50mg/kg is envisaged and this normally provides a therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250mg of active ingredient.

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

We have found that compounds of the present invention inhibit VEGF receptor tyrosine kinase activity and are therefore of interest for their antiangiogenic effects and/or their ability to cause a reduction in vascular permeability.

A further feature of the present invention is a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament, conveniently a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament for producing

46
J

an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded animal such as a human being.

Thus according to a further aspect of the invention there is provided the use of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of
5 a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded animal such as a human being.

According to a further feature of the invention there is provided a method for producing an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such treatment which comprises administering to
10 said animal an effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined hereinbefore.

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease state will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. Preferably a daily dose
15 in the range of 0.1-50mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

The antiangiogenic and/or vascular permeability reducing treatment defined
20 hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. In the field of medical oncology it is normal practice to use a combination of different forms of treatment to treat each patient with cancer. In medical
25 oncology the other component(s) of such conjoint treatment in addition to the antiangiogenic and/or vascular permeability reducing treatment defined hereinbefore may be: surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may cover three main categories of therapeutic agent:

(i) other antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial
30 growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], and those that work by different mechanisms from those defined hereinbefore (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function, angiostatin, razoxin,

thalidomide), and including vascular targeting agents (for example combretastatin phosphate and compounds disclosed in International Patent Applications WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 and WO02/08213 and the vascular damaging agents described in International Patent Application Publication No. WO 99/02166 the entire disclosure of which

5 document is incorporated herein by reference, (for example N-acetylcolchicol-O-phosphate));

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogestogens, antiandrogens (for example flutamide,

10 nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate), LHRH agonists and antagonists (for example goserelin acetate, luprolide, buserelin), inhibitors of 5 α -reductase (for example finasteride), anti-invasion agents (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function) and inhibitors of growth factor function, (such growth factors include for example platelet derived growth factor and hepatocyte growth

15 factor), such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies, (for example the anti-erbB2 antibody trastuzumab [Herceptin™] and the anti-erbB1 antibody cetuximab [C225]), farnesyl transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-

20 morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)) and serine/threonine kinase inhibitors); and

(iii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical

25 oncology, such as antimetabolites (for example antifolates like methotrexate, fluoropyrimidines like 5-fluorouracil, tegafur, purine and adenosine analogues, cytosine arabinoside); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); platinum derivatives (for example cisplatin, carboplatin); alkylating agents (for example nitrogen mustard, melphalan,

30 chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosoureas, thiotepa); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine, and taxoids like taxol, taxotere); topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like

47
f

etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan, camptothecin and also irinotecan); also enzymes (for example asparaginase); and thymidylate synthase inhibitors (for example raltitrexed);

and additional types of chemotherapeutic agent include:

- 5 (iv) biological response modifiers (for example interferon);
- (v) antibodies (for example edrecolomab);
- (vi) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;
- (vii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes
- 10 such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and
- (viii) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to
- 15 increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell energy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

- 20 For example such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of a compound of formula I as defined hereinbefore, and a vascular targeting agent described in WO 99/02166 such as N-acetylcolchicol-O-phosphate (Example 1 of WO 99/02166).

- 25 It is known from WO 01/74360 that antiangiogenics can be combined with antihypertensives. A compound of the present invention can also be administered in combination with an antihypertensive. An antihypertensive is an agent which lowers blood pressure, see WO 01/74360 which is incorporated herein by reference.

- 30 Thus according to the present invention there is provided a method of treatment of a disease state associated with angiogenesis which comprises the administration of an effective amount of a combination of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an anti-hypertensive agent to a warm-blooded animal, such as a human being.

According to a further feature of the present invention there is provided the use of a combination of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an anti-hypertensive agent for use in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease state associated with angiogenesis in a warm-blooded mammal, such as
5 a human being.

According to a further feature of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an anti-hypertensive agent for the treatment of a disease state associated with angiogenesis in a warm-blooded mammal, such as a human being.

10 According to a further aspect of the present invention there is provided a method for producing an anti-angiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded animal, such as a human being, which comprises administering to said animal an effective amount of a combination of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an anti-hypertensive agent.

15 According to a further aspect of the present invention there is provided the use of a combination of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an anti-hypertensive agent for the manufacture of a medicament for producing an anti-angiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded mammal, such as a human being.

20 Preferred antihypertensive agents are calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor antagonists (A-II antagonists), diuretics, beta-adrenergic receptor blockers (β -blockers), vasodilators and alpha-adrenergic receptor blockers (α -blockers). Particular antihypertensive agents are calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin II receptor
25 antagonists (A-II antagonists) and beta-adrenergic receptor blockers (β -blockers), especially calcium channel blockers.

As stated above the compounds defined in the present invention are of interest for their antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effects. Such compounds of the invention are expected to be useful in a wide range of disease states including cancer, diabetes,
30 psoriasis, rheumatoid arthritis, Kaposi's sarcoma, haemangioma, lymphoedema, acute and chronic nephropathies, atheroma, arterial restenosis, autoimmune diseases, acute inflammation, excessive scar formation and adhesions, endometriosis, dysfunctional uterine bleeding and

J

ocular diseases with retinal vessel proliferation including age-related macular degeneration. Cancer may affect any tissue and includes leukaemia, multiple myeloma and lymphoma. In particular such compounds of the invention are expected to slow advantageously the growth of primary and recurrent solid tumours of, for example, the colon, breast, prostate, lungs and skin. More particularly such compounds of the invention are expected to inhibit any form of cancer associated with VEGF including leukaemia, multiple myeloma and lymphoma and also, for example, the growth of those primary and recurrent solid tumours which are associated with VEGF, especially those tumours which are significantly dependent on VEGF for their growth and spread, including for example, certain tumours of the colon, breast, prostate, lung, vulva and skin.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of in vitro and in vivo test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of VEGF receptor tyrosine kinase activity in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

It is to be understood that where the term "ether" is used anywhere in this specification it refers to diethyl ether.

The invention will now be illustrated in the following non-limiting Examples in which, unless otherwise stated:-

- (i) evaporations were carried out by rotary evaporation in vacuo and work-up procedures were carried out after removal of residual solids such as drying agents by filtration;
- (ii) operations were carried out at ambient temperature, that is in the range 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon;
- (iii) column chromatography (by the flash procedure) and medium pressure liquid chromatography (MPLC) were performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) or Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) reversed-phase silica obtained from E. Merck, Darmstadt, Germany;
- (iv) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;
- (v) melting points are uncorrected and were determined using a Mettler SP62 automatic melting point apparatus, an oil-bath apparatus or a Koffler hot plate apparatus.

(vi) the structures of the end-products of the formula I were confirmed by nuclear (generally proton) magnetic resonance (NMR) and mass spectral techniques; proton magnetic resonance chemical shift values were measured on the delta scale and peak multiplicities are shown as follows: s, singlet; d, doublet; t, triplet; m, multiplet; br, broad; q, quartet, quin,

5 quintet;

(vii) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatography (TLC), high-performance liquid chromatography (HPLC), infra-red (IR) or NMR analysis;

(viii) HPLC were run under 2 different conditions:

10 1) on a TSK Gel super ODS 2 μ M 4.6mm x 5cm column, eluting with a gradient of methanol in water (containing 1% acetic acid) 20 to 100% in 5 minutes. Flow rate 1.4 ml/minute.

Detection: U.V. at 254 nm and light scattering detections;

2) on a TSK Gel super ODS 2 μ M 4.6mm x 5cm column, eluting with a gradient of methanol in water (containing 1% acetic acid) 0 to 100% in 7 minutes. Flow rate 1.4 ml/minute.

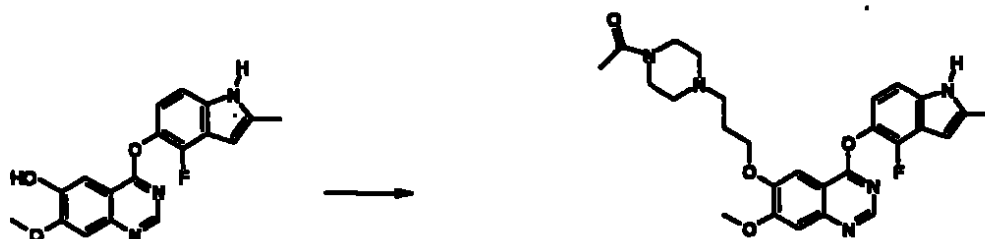
15 Detection: U.V. at 254 nm and light scattering detections.

(ix) petroleum ether refers to that fraction boiling between 40-60°C

(x) the following abbreviations have been used:-

DMF N,N-dimethylformamide
20 DMSO dimethylsulphoxide
TFA trifluoroacetic acid
THF tetrahydrofuran
DEAD diethyl azodicarboxylate
DMA dimethylacetamide
25 DMAP 4-dimethylaminopyridine
LC/MS HPLC coupled to mass spectrometry

49

Example 1

Diethyl azodicarboxylate (0.178 g, 1.02 mmol) was added to a solution of 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (0.267g, 0.787 mmol), triphenylphosphine (0.31g, 1.18mmol) and 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (0.176g, 0.945 mmol) in methylene chloride (10 ml). After stirring for 15 minutes at ambient temperature, further triphenylphosphine (0.062mg, 0.236 mmol) and diethyl azodicarboxylate (0.041mg, 0.3mmol) were added. After stirring for 1 hour at ambient temperature, the mixture was poured onto a column of silica and eluted with increasingly polar mixtures of ethyl acetate and methylene chloride followed by methylene chloride and methanol. The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue was triturated under diethyl ether and the solid was filtered, washed with ether and dried under vacuum to give 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline 0.210g, 60%).

¹H NMR Spectrum : (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2.1 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (dd, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.45 (dd, 2H), 4.55 (d, 1H), 6.3 (s, 0.3 H, partly exchanged), 7.05 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 9.2 (s, 1H)

MS-ESI: 508.5 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows:

A suspension of 1-acetylpiperazine (3.85g, 30 mmol), potassium carbonate (8.3g, 60 mmol) and 3-bromo-1-propanol (4ml, 45 mmol) in acetonitrile (30ml) was heated and stirred at 80°C for 5 hours. After cooling, the mixture was filtered and the filtrate was evaporated.

The residue was purified by column chromatography, eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride and ethanol. The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (3.15g, 56%).

¹H NMR Spectrum (CDCl₃) : 1.7 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.6 (dd, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.6 (dd, 2H), 3.78 (dd, 2H), 4.6 (br s, 1H)

MS-ESI: 187 [M+H]⁺

A solution of 6-benzyloxy-4-chloro-7-methoxyquinazoline (0.39g, 1.3mmol),
5 (EP1153920 production examples 28-30), 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (0.24g, 1.43mmol) and cesium carbonate (1.2g, 4mmol) in DMF (4ml) was stirred at 95°C for 45 minutes. After cooling, the mixture was filtered and the filtrate was evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride and ethyl acetate to give 6-benzyloxy-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-
10 yloxy)-7-methoxyquinazoline (0.213g, 37%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 2.42 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.35-7.6 (m, 6H), 7.8 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)

MS-ESI: 430 [M+H]⁺

A solution of 6-benzyloxy-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline
15 (1.32g, 3mmol), ammonium formate (1.94g, 30mmol) and 10% palladium on carbon (0.2g) in DMF (15ml) containing water (2ml) was stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was triturated under diethyl ether, filtered, washed with diethyl ether followed by water and dried under vacuum over P₂O₅ overnight to give 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (1g,
20 100%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 2.35 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)

MS-ESI: 340 [M+H]⁺

To a solution of 2-fluoro-4-nitroanisole (9.9 g, 58 mmol) and 4-
25 chlorophenoxyacetonitrile (10.7 g, 64 mmol) in DMF (50 ml) cooled at -15°C was added potassium *tert*-butoxide (14.3 g, 127 mmol) in DMF (124 ml). After stirring for 30 minutes at -15°C, the mixture was poured onto cooled 1N hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N sodium hydroxide, brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with
30 methylene chloride. The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue was dissolved in ethanol (180 ml) and acetic acid (24 ml) containing 10 % palladium on charcoal (600 mg) and the mixture was hydrogenated under 3 atmospheres

8
5

pressure for 2 hours. The mixture was filtered, and the volatiles were removed under vacuum. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, and washed with saturated sodium hydrogen carbonate followed by brine, dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene
5 chloride to give a mixture of 4-fluoro-5-methoxyindole and 6-fluoro-5-methoxyindole (5.64 g, 59 %) in a ratio 1/2.

^1H NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 3.85 (s, 3H) ; 6.38 (s, 1H, 6-Fluoro) ; 6.45 (s, 1H ; 4-Fluoro) ; 6.9-7.4 (m, 3H)

A solution of 4-fluoro-5-methoxyindole and 6-fluoro-5-methoxyindole in a ratio 1/2
10 (496 mg, 3 mmol), di-*tert*butyl dicarbonate (720 mg, 3.3 mmol) in acetonitrile (12 ml) containing DMAP (18 mg, 0.15 mmol) was stirred at ambient temperature for 24 hours. The volatiles were removed under vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with 1N hydrochloric acid, followed by water, brine, dried (MgSO_4) and evaporated to give a mixture of 4-fluoro-5-methoxy-1-*tert*-butoxycarbonylindole and 6-fluoro-5-methoxy-1-*tert*-
15 butoxycarbonylindole in a ratio 1/2 (702 mg, 88 %).

^1H NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 1.65 (s, 9H) ; 3.9 (s, 3H) ; 6.6 (d, 1H, 6-fluoro) ; 6.72 (d, 1H, 4-fluoro) ; 7.2 (t, 1H, 6-fluoro) ; 7.4 (d, 1H, 4-fluoro) ; 7.62 (d, 1H, 6-fluoro) ; 7.68 (d, 1H, 4-fluoro) ; 7.78 (s, 1H, 4-fluoro) ; 7.85 (s, 1H, 6-fluoro)

To a solution of 4-fluoro-5-methoxy-1-*tert*-butoxycarbonylindole and 6-fluoro-5-
20 methoxy-1-*tert*-butoxycarbonylindole in a ratio 1/2 (8.1 g, 30.5 mmol) in THF (100 ml) cooled at -65°C was added *tert*-butyllithium (1.7 M) (23 ml, 35.7 mmol). After stirring for 4 hours at -70°C , methyl iodide (8.66 g, 61 mmol) was added and the mixture was left to warm-up to ambient temperature. Water was added and the mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with water, brine, dried (MgSO_4) and evaporated and was used
25 directly in the next step.

The crude product was dissolved in methylene chloride (100 ml) and TFA (25 ml) was added. After stirring for 1 hour at ambient temperature, the volatiles were removed under vacuum. The residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer was washed with 1N sodium hydroxide, followed by water, brine, dried (MgSO_4) and evaporated. The residue was
30 purified by column chromatography, eluting with ethyl acetate/petroleum ether (3/7) to give 6-fluoro-5-methoxy-2-methylindole (1.6 g) and 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole (0.8 g, 48 %).

6-fluoro-5-methoxy-2-methylindole:

MS-ESI : 180 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H) ; 3.8 (s, 3H) ; 6.05 (s, 1H) ; 7.1 (s, 1H) ; 7.12 (s, 1H) ; 10.8 (s, 1H)

5 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole:

MS-ESI : 180 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H) ; 3.8 (s, 3H) ; 6.15 (s, 1H) ; 6.9 (t, 1H) ; 7.05 (d, 1H) ; 11.0 (s, 1H)

To a solution of 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole (709 mg, 3.95 mmol) in methylene
10 chloride (9 ml) cooled at -30°C was added a solution of boron tribromide (2.18 g, 8.7 mmol)
in methylene chloride (1 ml). After stirring for 1 hour at ambient temperature, the mixture was
poured onto water and was diluted with methylene chloride. The pH of the aqueous layer was
adjusted to 6. The organic layer was separated, washed with water, brine, dried (MgSO₄) and
evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with ethyl
15 acetate/petroleum ether (3/7) to give 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (461 mg, 70 %).

MS-ESI : 166 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H) ; 6.05 (s, 1H) ; 6.65 (dd, 1H) ; 6.9 (d, 1H) ; 8.75
(s, 1H) ; 10.9 (s, 1H)

¹³C NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 13.5 ; 94.0 ; 106.0 ; 112 ; 118.5 ; 132 ; 136 ; 136.5 ; 142.5

20 Alternatively the 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole may be prepared as follows:

To a suspension of sodium hydride (5.42 g, 226 mmol) (prewashed with pentane) in
THF (100 ml) cooled at 10°C was added ethyl acetoacetate (29.4 g, 226 mmol) while keeping
the temperature below 15°C. After completion of addition, the mixture was further stirred for
15 minutes and cooled to 5°C. A solution of 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenzene (20 g, 113 mmol)
25 in THF (150 ml) was added while keeping the temperature below 5°C. The mixture was then
left to warm up to ambient temperature and stirred for 24 hours. The volatiles were removed
under vacuum and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N aqueous
hydrochloric acid. The organic layer was washed with water, brine, dried (MgSO₄) and
evaporated. The residue was dissolved in concentrated hydrochloric acid (650 ml) and acetic
30 acid (600 ml) and the mixture was refluxed for 15 hours. After cooling, the volatiles were
removed under vacuum and the residue was partitioned between aqueous sodium hydrogen
carbonate (5 %) and ethyl acetate. The organic layer was washed with sodium hydrogen

225

carbonate, water, brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/petroleum ether (75/25) to give 3-acetylmethyl-1,2-difluoro-4-nitrobenzene (17.5 g, 72 %).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.4 (s, 3H) ; 4.25 (s, 2H) ; 7.25 (dd, 1H) ; 8.0 (dd, 1H)

- 5 A solution of 3-acetylmethyl-1,2-difluoro-4-nitrobenzene (500 mg, 2.3 mmol) in methylene chloride (5 ml) containing montmorillonite K10 (1 g) and trimethyl orthoformate (5 ml) was stirred for 24 hours at ambient temperature. The solid was filtered, washed with methylene chloride and the filtrate was evaporated to give 1,2-difluoro-3-(2,2-dimethoxypropyl)-4-nitrobenzene (534 mg, 88 %).

- 10 ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.2 (s, 3H) ; 3.2 (s, 6H) ; 3.52 (s, 2H) ; 7.18 (dd, 1H) ; 7.6 (m, 1H)

To a solution of benzyl alcohol (221 mg, 2.05 mmol) in DMA (1.5 ml) was added 60% sodium hydride (82 mg, 2.05 mmol). The mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. A solution of 1,2-difluoro-3-(2,2-dimethoxypropyl)-4-nitrobenzene (534 mg,

- 15 2.05 mmol) in DMA (1.5 ml) was added and the mixture was stirred for 3 hours at ambient temperature. The mixture was diluted with 1N hydrochloric acid (10 ml) and extracted with ethyl acetate. The organic layer was evaporated and the residue was dissolved in THF (2 ml) and 6N hydrochloric acid (0.3 ml) was added. The mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature and the solvents were removed under vacuum. The residue was partitioned
- 20 between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The solid was triturated with ether, filtered, washed with ether and dried under vacuum to give 3-acetylmethyl-1-benzyloxy-2-fluoro-4-nitrobenzene (350 mg, 56 %).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.35 (s, 3H) ; 4.25 (s, 2H) ; 5.25 (s, 2H) ; 7.0 (dd, 1H) ; 7.32-7.5

- 25 (m, 5H) ; 8.0 (dd, 1H)

A solution of 3-acetylmethyl-1-benzyloxy-2-fluoro-4-nitrobenzene (300 mg, 0.99 mmol) in ethanol (10 ml) and acetic acid (1 ml) containing 10 % palladium on charcoal (30 mg) was hydrogenated at 2 atmospheres pressure for 2 hours. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and the organic layer

30 was washed with aqueous sodium hydrogen carbonate, brine and evaporated to give 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/petroleum ether (3/7) to give 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (63 mg, 30%).

Analytical data as above.

Alternatively the 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole can be prepared as follows:

A solution of sodium methoxide (freshly prepared from sodium (1.71g) and methanol (35ml)) was added to a solution of 1,2-difluoro-3-(2,2-dimethoxypropyl)-4-nitrobenzene (16.2 g, 62 mmol), (prepared as described above), in methanol (200ml) cooled at 5°C. The mixture was left to warm to ambient temperature and was stirred for 3 days. The volatiles were removed under vacuum and the residue was partitioned between ethyl acetate and 2N hydrochloric acid (1ml). The organic layer was concentrated to a total volume of 100ml and THF (100ml) and 6N hydrochloric acid (25ml) were added. The mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature. The volatiles were removed under vacuum and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, washed with water, brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/petroleum ether (3/7) to give 3-acetylmethyl-2-fluoro-1-methoxy-4-nitrobenzene (12.7 g, 90%).

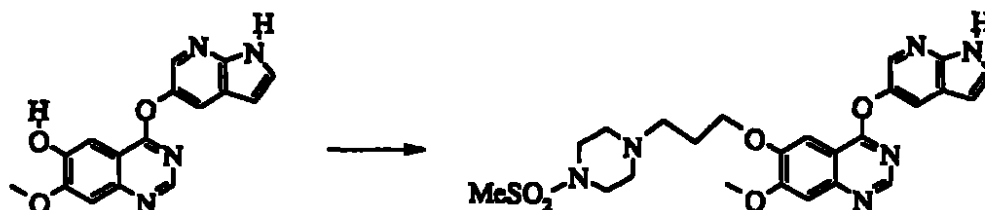
MS-ESI : 250 [MNa]⁺

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.38 (s, 3H) ; 4.0 (s, 3H) ; 4.25 (s, 2H) ; 7.0 (dd, 1H) ; 8.05 (d, 1H)

To a solution of 3-acetylmethyl-2-fluoro-1-methoxy-4-nitrobenzene (11.36g, 50 mmol) in acetone (200ml) was added 4M aqueous ammonium acetate (700ml) followed by a solution of titanium trichloride (15% in water, 340ml) dropwise. The mixture was stirred for 10 minutes at ambient temperature and the mixture was extracted with ether. The organic layer was washed with 0.5N aqueous sodium hydroxide followed by water, brine, dried (MgSO₄) and the volatiles were removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride to give 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole (8.15g, 90%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO) 2.35 (s, 3H) ; 3.8 (s, 3H) ; 6.1 (s, 1H) ; 6.85 (dd, 1H) ; 7.02 (d, 1H)

Cleavage of 4-fluoro-5-methoxy-2-methylindole with boron tribromide to give 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole is described above.

52
M
7**Example 2**

Diethyl azodicarboxylate (0.09g, 0.518mmol) was added dropwise to a solution of 4-
 5 (7-azaindol-5-yloxy)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (0.133g, 0.432mmol),
 triphenylphosphine (0.17g, 0.647mmol) and 3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propan-1-ol
 (0.115g, 0.519mmol) in DMF (4ml) and the mixture was stirred at ambient temperature for 1
 hour. The volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column
 chromatography using increasingly polar mixtures of ethyl acetate and methylene chloride
 10 followed by methylene chloride and methanol. The fractions containing the expected product
 were combined and evaporated. The solid was then repurified by preparative LC/MS eluting
 with acetonitrile/water (containing 1% acetic acid). The fractions containing the expected
 product were combined and evaporated. The residue was dissolved in aqueous sodium
 hydrogen carbonate and methylene chloride. The organic phase was separated and dried over
 15 magnesium sulphate and evaporated. The residue was triturated under diethyl ether, filtered,
 washed with ether and dried under vacuum over P_2O_5 to give 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-
 methoxy-6-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline (0.09, 40%).
 1H NMR Spectrum: (DMSO- d_6 , CF_3COOD) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4
 (dd, 2H), 3.7 (d, 2H), 3.8 (d, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d,
 20 1H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)
 MS-ESI: 513 [M+H] $^+$

The starting material was prepared as follows:

Methanesulphonyl chloride (2.28ml) was added dropwise to a solution of 1-(*tert*-
 butoxycarbonyl)piperazine (5g) in methylene chloride (90ml) containing triethylamine (4.5ml).
 25 The solution was stirred at ambient temperature for 24 hours. The solution was poured onto
 cooled water and extracted with methylene chloride. The organic phase was separated,
 washed with brine and dried over magnesium sulphate and evaporated to give *tert*-butyl 4-
 (methylsulphonyl)piperazine-1-carboxylate (7g).
 1H NMR Spectrum : (CDCl $_3$) 1.45 (s, 9H), 2.75 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.5 (m, 4H)

A solution of *tert*-butyl 4-(methylsulphonyl)piperazine-1-carboxylate (7g) in methylene chloride (150ml) containing TFA (35ml) was stirred for 2 hours at ambient temperature. The volatiles were removed under vacuum and the resultant residue was partitioned between methylene chloride and 2N aqueous sodium hydroxide. The organic phase was separated and
5 washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to give 1-(methylsulphonyl)piperazine (2.18g).

¹H NMR Spectrum : (CDCl₃) 2.9 (s, 3H), 3.0 (m, 4H), 3.2 (m, 2H)

A suspension of 1-(methylsulphonyl)piperazine (3g, 18.3mmol), 3-bromopropan-1-ol (3.3g, 23.8mmol) and potassium carbonate (3.28g, 23.8mmol) in acetonitrile (20ml) was
10 stirred at 70°C for 4 hours. After cooling, the mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methanol and methylene chloride to give 3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (2.93g, 72%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.72 (m, 2H), 2.55-2.7 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 3.75
15 (dd, 2H)

MS-ESI: 223 [M+H]⁺

A solution of 7-azaindole (20.0g, 169mmol) in ethanol (200ml) was treated with wet Raney Nickel (4g, 50% water) and stirred in a hydrogen atmosphere at 5 atmospheres pressure at 95°C over 2 days. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth and the
20 filtrate evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate followed by increasingly polar mixtures of methylene chloride and methanol (saturated with ammonia) to give 7-azaindoline (12.1 g, 79%).

¹H NMR Spectrum : (CDCl₃) 3.06 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 4.48 (br s, 1H), 6.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.81 (d, 1H)

25 A solution of 7-azaindoline (22.7 g, 189 mmol), *p*-toluene sulphonic acid monohydrate (2.95 g, 15 mmol) and 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (27.4 g, 96 mmol) in methylene chloride (1500 ml) was stirred at ambient temperature for 3 hours. The reaction solution was then decanted from a black polymeric material; washed with 0.2 M sodium thiosulphate (4 x 250 mls) followed by brine and dried over magnesium sulphate. The filtrate was evaporated
30 under vacuum to give a black solid which was extracted with boiling ethyl acetate (2 x 800 mls and 2 x 500 mls). The combined extracts were heated at reflux for a few minutes with

S3
11

decolourising charcoal, filtered and evaporated under vacuum to give 5-bromo-7-azaindoline (16.6 g, 44%).

¹H NMR Spectrum : (CDCl₃) 3.07 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.52 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.84 (d, 1H)

5 A mixture of 5-bromo-7-azaindoline (15.6g, 78 mmol) and precipitated, active manganese (IV) oxide (21.9 g, 252 mmol) in toluene (300 ml) was heated at 90°C for 1 hour and the hot solution filtered through a pad of diatomaceous earth. The diatomaceous earth and manganese residues were washed with acetone and these washings added to the toluene filtrate. Evaporation of the filtrate under vacuum gave 5-bromo-7-azaindole (12.1 g, 78%).

10 ¹H NMR spectrum : (CDCl₃) 6.47 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)

A solution of 5-bromo-7-azaindole (8.6 g, 44 mmol), copper (I) bromide (12.6 g, 88 mmol) and sodium methoxide (100 g, 1.85 mol) in a mixture of "degassed" DMF (260 ml) and methanol (175 ml) was stirred at ambient temperature in a nitrogen atmosphere, and then
15 heated at reflux for 3.5 hours. The mixture was concentrated to about half its original volume, cooled in a cold water bath and treated dropwise with water causing an exotherm. The resulting suspension was evaporated under vacuum to give a brown solid which was then treated with water followed by ammonium hydroxide. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined extracts were washed with dilute ammonium hydroxide until no
20 blue colour was seen in the aqueous washings. The ethyl acetate solution was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated under vacuum. This crude solid, 5-methoxy-7-azaindole (6.3 g, 97%), was taken through the next step without further purification.

Boron tribromide (0.506μl, 5.35mmol) in methylene chloride (1ml) was added to a solution of 5-methoxy-7-azaindole (0.36g, 2.43mmol) in methylene chloride (25ml) cooled at
25 -30°C. The mixture was left to warm up to ambient temperature and was stirred overnight. The mixture was poured onto ice and water and the pH of the aqueous phase was adjusted to 6. The organic phase was separated and the aqueous phase was further extracted with ethyl acetate. The organic phases were combined, washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with
30 increasingly polar mixtures of methylene chloride and methanol to give 5-hydroxy-7-azaindole (0.23g, 71%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.25 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H)

MS-ESI: 135 [M+H]⁺

A solution of 6-benzyloxy-4-chloro-7-methoxyquinazoline (0.449g, 1.49 mmol),
 5 (EP1153920 production examples 28-30), 5-hydroxy-7-azaindole (0.22g, 1.64mmol) and
 potassium carbonate (0.28g, 2.02 mmol) in DMF (5ml) was stirred at 95°C for 3 hours. The
 mixture was filtered and the filtrate was evaporated and dried overnight under vacuum. The
 residue was triturated under methylene chloride and ethyl acetate and the solid was filtered and
 dried under vacuum to give 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-benzyloxy-7-methoxyquinazoline (0.36g,
 10 60%).

¹H NMR spectrum (DMSO-d₆) : 4.05 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.35-7.5 (m, 4H), 7.5-
 7.6 (m, 3H), 7.8 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)

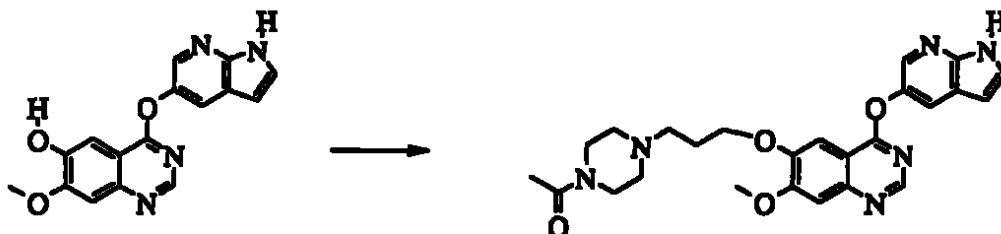
MS-ESI: 399 [M+H]⁺

A solution of 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-benzyloxy-7-methoxyquinazoline (0.36g, 0.873
 15 mmol), ammonium formate (0.55g, 8.73 mmol) and 10% palladium on carbon (0.05g) in DMF
 (7 ml) containing water (0.3ml) was stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture
 was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was triturated under diethyl ether and
 the solid was filtered, washed with ether and dried under vacuum. The solid was triturated
 under water, filtered, washed with water and dried under vacuum over P₂O₅ to give 4-(7-
 20 azaindol-5-yloxy)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (0.26g, 85%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.05 (s, 3H), 6.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.95 (s,
 1H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)

MS-ESI: 307 [M-H]⁻

25 Example 3



S4
H
H

Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 2, 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (0.133g, 0.432mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), was reacted with 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (0.097, 0.51mmol), (prepared as described for the starting material in Example 5 1 or Example 7), to give 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline (0.11g, 53%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆, CF₃ COOD) 2.08 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.1-3.25 (m, 1H), 3.35 (dd, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.6 (d, 2H), 4.0-4.05 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 4.5 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 10 9.1 (s, 1H)

MS-ESI: 477 [M+H]⁺

Example 4

A solution of 7-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-chloro-6-methoxyquinazoline (0.285g, 0.753mmol), 5-hydroxy-7-azaindole (0.111g, 0.828mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), and potassium carbonate (0.114g, 0.828mmol) in DMF (1.6ml) was stirred and heated at 95°C under nitrogen for 3 hours. The mixture was cooled and filtered and the filtrate was evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride and methanol (saturated with ammonia). The fractions containing the expected product were combined and evaporated and the residue was triturated under diethyl ether, filtered and dried under vacuum to give 7-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (0.225g, 62%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.98 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.35 (dd, 2H), 2.4 (dd, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (dd, 2H), 6.47 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.5 (s, 1H)

MS-ESI: 477.6 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows :

A mixture of 2-amino-4-benzyloxy-5-methoxybenzamide (10g, 0.04mol), (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149), and Gold's reagent (7.4g, 0.05mol) in dioxane (100ml) was stirred and heated at reflux for 24 hours. Sodium acetate (3.02g, 0.037mol) and acetic acid (1.65ml, 0.029mol) were added to the reaction mixture and it was heated for a further 3 hours.

The mixture was evaporated, water was added to the residue, the solid was filtered off, washed with water and dried (MgSO₄). Recrystallisation from acetic acid gave

7-benzyloxy-6-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (8.7g, 84%).

10% Palladium on carbon (8.3g) was added to a suspension of

- 5 7-benzyloxy-6-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (50 g, 0.177 mol) in dimethylformamide (800 ml) under nitrogen. Ammonium formate (111.8 g, 1.77 mol) was then added in portions over 5 minutes. The reaction mixture was stirred for one hour at ambient temperature then heated to 80°C for a further hour. The reaction mixture was filtered hot through diatomaceous earth and the residues washed with dimethylformamide. The filtrate was then concentrated and
- 10 the residue suspended in water. The pH was adjusted to 7.0 using 2M sodium hydroxide and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for one hour. The solid was filtered, washed with water and dried over phosphorus pentoxide yielding 7-hydroxy-6-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one as a white solid (20.52 g, 60%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.85 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)

- 15 MS-ESI: 193 [M+H]⁺

- Pyridine (20 ml) was added to a suspension of 7-hydroxy-6-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (20.5 g, 107 mmol) in acetic anhydride (150 ml, 1.6 mol). The reaction mixture was heated to 120°C for three hours, during which time the solid dissolved. The reaction mixture was allowed to cool then poured into ice-water (900 ml). The reaction
- 20 mixture was stirred for one hour then the solid was removed by filtration and dried over phosphorus pentoxide yielding 7-acetoxy-6-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one as a white solid (20.98 g, 84%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.25 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)

- 25 MS-ESI: 235 [M+H]⁺

- 7-Acetoxy-6-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (1 g, 4.3 mmol) was suspended in thionyl chloride (10.5 ml). One drop of dimethylformamide was added and the reaction was heated to 80°C for two hours, during which time the solid dissolved. The reaction mixture was cooled and the thionyl chloride was removed *in vacuo*. The residue was azeotroped with
- 30 toluene before being suspended in methylene chloride. A solution of 10% ammonia in methanol (40 ml) was added and the reaction mixture was heated to 80°C for 15 minutes. After cooling the solvents were removed *in vacuo* and the residue redissolved in water (10 ml)

S
K
5

and the pH adjusted to 7.0 with 2M hydrochloric acid. The resulting solid was filtered, washed with water and dried over phosphorus pentoxide yielding 4-chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline as a white solid (680 mg, 75%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.00 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)

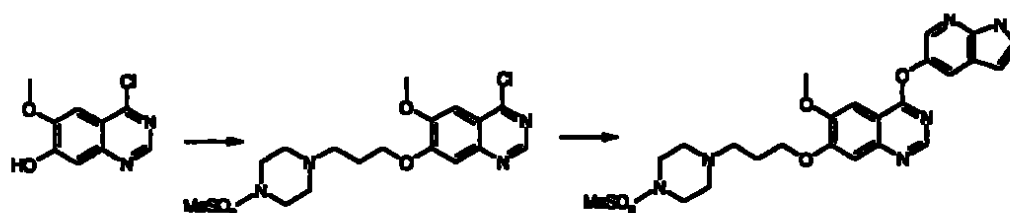
5 MS-ESI: 211-213 [M+H]⁺

Diethyl azodicarboxylate (0.243g, 1.396mmol) was added dropwise to a solution of 4-chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (0.245g, 1.16mmol), triphenylphosphine (0.396g, 1.51mmol) and 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (0.238g, 1.28mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1 or Example 7). After stirring at ambient temperature for 1 hour, the mixture was poured onto silica and eluted with increasingly polar mixtures of methylene chloride and methanol to give 7-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-chloro-6-methoxyquinazoline (0.29g, 66%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.0 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.35 (dd, 2H), 2.4 (dd, 2H), 2.5 (dd, 2H), 3.45 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.3 (dd, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)

15 MS-ESI: 379-381 [M+H]⁺

Example 5



20 A suspension of 4-chloro-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline (0.25g, 0.6mmol), 5-hydroxy-7-azaindole (0.089g, 0.663mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), and potassium carbonate (0.091g, 0.66mmol) in DMF (3ml) was stirred at 85°C for 3 hours. The mixture was filtered and the filtrate was purified by preparative LC/MS eluting with acetonitrile/water (containing 25 1% acetic acid). The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue was dissolved in methylene chloride and washed with 0.5N aqueous ammonia followed by brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The residue was triturated under diethyl ether, filtered and dried under vacuum to give 4-(7-aza[1,2-b]indol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline (0.138g, 45%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.02 (m, 2H), 2.52 (m, 6H), 2.9 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.3 (dd, 2H), 6.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)

MS-ESI: 513.5 [M+H]⁺

5 The starting material was prepared as follows :

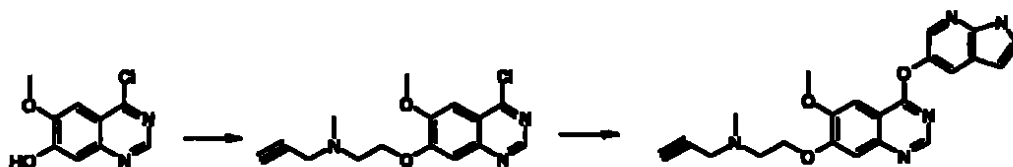
Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting material in Example 4, 4-chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (0.25g, 1.19mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), was reacted with 3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (0.29g, 1.3 mmol), (prepared as described in
10 Example 2), to give 4-chloro-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline (0.339g, 69%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.0 (m, 2H), 2.5 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (dd, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)

MS-ESI: 415-417 [M+H]⁺

15

Example 6



Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 5, 4-chloro-6-methoxy-7-[2-(N-methyl-N-prop-2-yn-1-ylamino)ethoxy]quinazoline (0.25g, 0.817mmol) was reacted with 5-hydroxy-7-azaindole (0.12g, 0.899mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), to give 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[2-(N-methyl-N-prop-2-yn-1-ylamino)ethoxy]quinazoline (0.156g, 47%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H), 2.9 (dd, 2H), 3.2 (dd, 1H), 3.45 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.31 (dd, 2H), 6.5 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.52 (s, 1H)

MS-ESI: 404 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows:

6N Aqueous sodium hydroxide (4.2ml) was added to a solution of 2-(methylamino)ethanol (1.42g, 18.9mmol), propargyl bromide in toluene (1.5g, 12.6mmol);
30

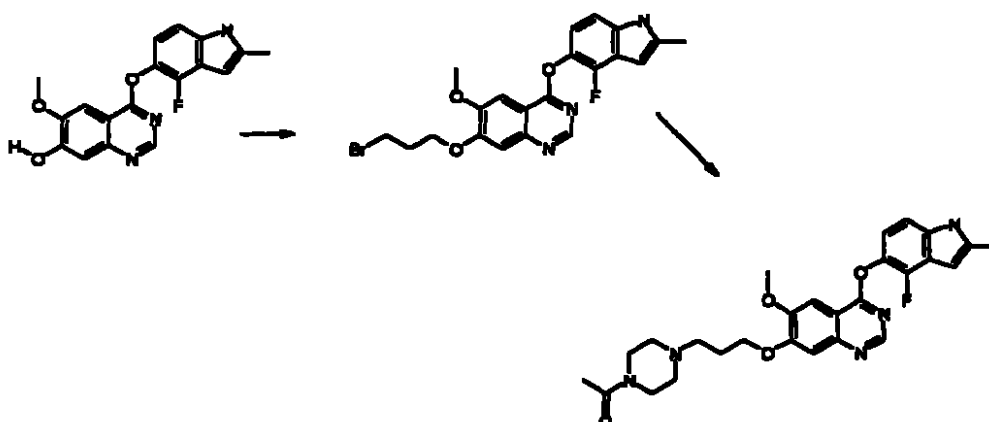
1.6ml) in dioxane (8ml). After stirring overnight at ambient temperature, the mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic phase was separated, washed with brine, dried with magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride and methanol 5 to give 2-(*N*-methyl-*N*-prop-2-yn-1-ylamino)ethanol (0.794g, 56%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.2 (dd, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.58 (dd, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.6 (dd, 2H)

Diethyl azodicarboxylate (0.297g, 1.71mmol) was added to a solution of 4-chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (0.3g, 1.42mmol), (prepared as described for the starting 10 material in Example 4), triphenylphosphine (0.485g, 1.85mmol) and 2-(*N*-methyl-*N*-prop-2-yn-1-ylamino)ethanol (0.177g, 1.56mmol) in methylene chloride (8ml). The mixture was stirred for 2 hours at ambient temperature and poured onto a column of silica and eluted with increasingly polar mixtures of methylene chloride and ethyl acetate followed by ethyl acetate to give 4-chloro-6-methoxy-7-[2-(*N*-methyl-*N*-prop-2-yn-1-ylamino)ethoxy]quinazoline (0.341g, 15 78%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.33 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 3.17 (t, 1H), 3.44 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.33 (t, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)

Example 7



20

A solution of 7-(3-bromopropoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (0.25g, 0.543mmol) and 1-acetylpiperazine (0.208g, 1.63mmol) in DMF (4ml) was stirred at 80°C for 2.5 hours. The volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of 25 methylene chloride and methanol. The fractions containing the expected product were

combined and evaporated. The residue was triturated under diethyl ether and the resulting solid was filtered, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give 7-(3-(4-acetyl piperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (0.25g, 0.543mmol).

- 5 ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) 1.98 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.4 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 3.45 (dd, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.98 (br s, 1H)

MS-ESI: 508 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows:

- 10 A mixture of 7-benzyloxy-6-methoxy-3,4-dihydroquinazolin-4-one (2.82g, 0.01mol), (prepared as described for the starting material in Example 4), thionyl chloride (40ml) and DMF (0.28ml) was stirred and heated at reflux for 1 hour. The mixture was evaporated, the residue was taken up in toluene and evaporated to dryness to give

7-benzyloxy-4-chloro-6-methoxyquinazoline hydrochloride (3.45g).

- 15 7-Benzyloxy-4-chloro-6-methoxyquinazoline hydrochloride (3.35g) was dissolved in methylene chloride (250ml) and washed with aqueous sodium hydrogen carbonate until the pH of the aqueous solution was adjusted to pH8. The organic layer was washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to give 7-benzyloxy-4-chloro-6-methoxyquinazoline free base (2.9g, 96%).

- 20 A suspension of 7-benzyloxy-4-chloro-6-methoxyquinazoline free base (10g, 33.2 mmol), 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (5.9g, 35.7 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), and potassium carbonate (9.2g, 66.6 mmol) in NMP (100ml) was stirred at 95°C for 1 hour. After cooling, the mixture was partitioned between ethyl acetate and aqueous sodium hydrogen carbonate. The organic layer was separated, washed
25 with brine and dried over magnesium sulphate and evaporated under vacuum. The residue was triturated under acetonitrile and the suspension was cooled. The precipitate was filtered and dried under vacuum to give 7-benzyloxy-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (8.2g, 57%).

- ¹H NMR Spectrum: (DMSO_d₆) : 2.4 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3-7.55 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)
30

A suspension of 7-benzyloxy-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (8.2g, 19.1 mmol), ammonium formate (12g, 190 mmol) in DMF (50 ml)

containing 10% palladium on carbon (2g) was stirred at ambient temperature for 1.5 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate and filtered over diatomaceous earth. A solid precipitated out of the filtrate. The solid was filtered off. The filtrate was washed with aqueous sodium hydrogen carbonate, followed by brine and dried over magnesium sulphate.

- 5 The volatiles were removed under vacuum. The residual solid was combined with the solid previously isolated from the filtrate and was then triturated with acetonitrile under cooling. The precipitate was filtered, washed with acetonitrile followed by diethyl ether and dried under vacuum to give 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (6.48g, quant.).

- 10 ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)

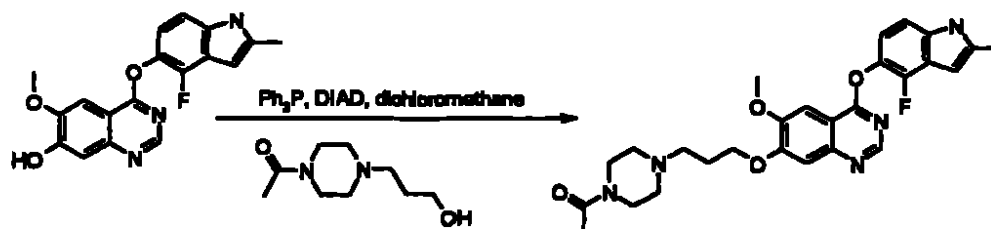
Diethyl azodicarboxylate (557μl, 3.53 mmol) was added to a solution of 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (1g, 2.95mmol), triphenylphosphine (1.15g, 4.42mmol) and 3-bromo-1-propanol (293μl, 3.24mmol) in methylene chloride (25ml).

- 15 The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour and the residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride and methanol. The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue was triturated under diethyl ether and the solid was filtered, washed with diethyl ether and evaporated to give 7-(3-bromopropoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (1.35g, 100%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.4 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.75 (dd, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (dd, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.0 (br s, 1H)

MS-ESI: 460-462 [M+H]⁺

- 25 Alternatively 7-[3-(4-acetypiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline may be prepared as follows:



- 4-[(4-Fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (14g, 41.3mmol), (prepared as described for the starting material in this example hereinbefore), 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (9.2g, 49.5mmol) and triphenylphosphine (12.9g, 49.5mmol) were stirred together in methylene chloride (210ml). Diisopropyl azodicarboxylate (9.75ml, 49.5mmol) was added dropwise and an ice/water bath was used to keep the temperature of the reaction mixture between 15 and 18°C. After the end of addition the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred for 3 hours. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure and the resulting viscous oil dissolved in acetone (280ml) and stirred for 45 minutes. The solid that formed was filtered off and dried under vacuum.
- The solid was purified by chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (96/4) to give 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (12.5g, 60%) as a white solid.
- MS and NMR details are given hereinbefore.

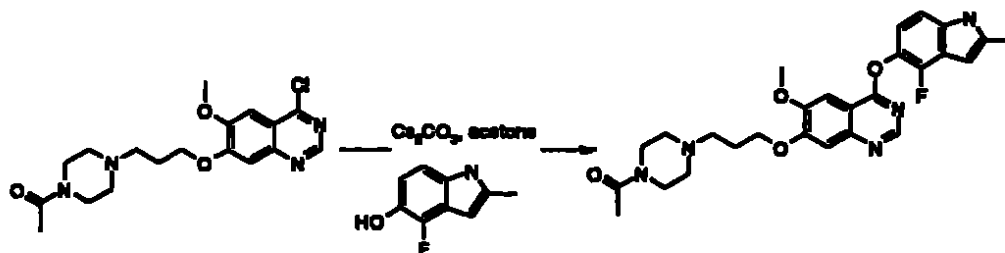
The starting material was prepared as follows:

- 1-Acetylpiperazine (15.0g, 117mmol) was dissolved in acetonitrile (200ml) and potassium carbonate (40.4g, 293mmol) was added followed by 3-bromo-1-propanol (10.6ml, 117mmol). The mixture was heated at reflux for 2.5 hours, cooled, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting viscous oil was cooled in ice for 3 hours and the crystalline product that formed was suspended in diethyl ether and filtered off. The hydroscopic solid was dried under vacuum (P_2O_5) overnight to give 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (17.3g, 90%) as a pale yellow solid.

1H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.75 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 2.51 (m, 4H); 2.65 (t, 2H); 3.47 (br t, 2H); 3.64 (br t, 2H); 3.82 (t, 2H)

MS-ESI: 187 [M+H] $^+$

- Alternatively 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline may be prepared as follows:



A mixture of 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline (20.0g, 52.3mmol), 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (10.5g, 63.3mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), and cesium carbonate (34.4g, 106mmol) in acetone (500ml) was heated at reflux for 4 hours. The mixture was cooled and allowed to stand overnight. The mixture was filtered and the solid suspended in water and re-filtered and dried under vacuum. The solid was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (95/5) to give 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (20.4g, 77%) as a white solid.

MS and NMR details are given hereinbefore.

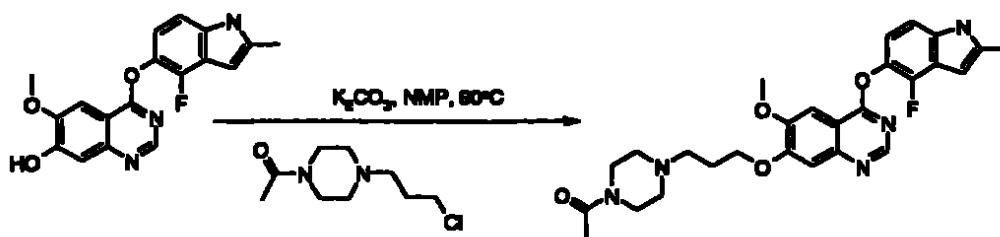
The starting material was prepared as follows:

4-Chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (3g, 14.2mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (3.2g, 17.1mmol), (prepared as described for the starting material in this example hereinbefore), and triphenylphosphine (4.5g, 17.1mmol) were stirred together in dichloromethane (140ml). Diisopropyl azodicarboxylate (3.4ml, 17.1mmol) was added dropwise and an ice/water bath used to keep the temperature of the reaction mixture below 10°C. After the addition, the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure. Column chromatography of the residue (2:1 iso-hexane:ethyl acetate then 3% - 5% methanol/dichloromethane) gave 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline (3.96g, 74%) as a white solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.98 (m, 5H); 2.34 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.46 (t, 2H); 3.43 (m, 4H); 4.01 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 8.87 (s, 1H)

MS-ESI 379.1 and 381.1 [MH]⁺

Alternatively 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline may be prepared as follows:



4-[(4-Fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (250mg, 0.74mmol), (prepared as described for the starting material in this example hereinbefore), and potassium carbonate (112mg, 0.81mmol) were stirred together in *N*-methylpyrrolidinone (3ml). 1-Acetyl-4-(3-chloropropoxy)piperazine (166mg, 0.81mmol) in *N*-methylpyrrolidinone (1ml) was added and the mixture heated at 90°C for 3 hours. The mixture was cooled, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (97/3) to give 7-[3-(4-acetyl-piperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (268mg, 71%) as a white solid.

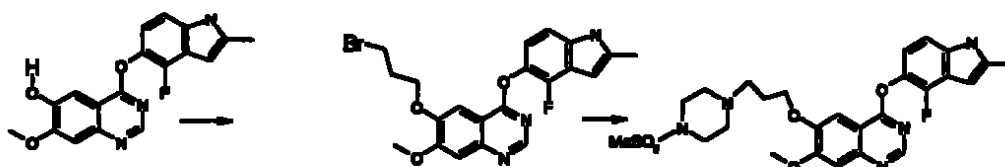
10 MS and NMR details are given hereinbefore.

The starting material was prepared as follows:

A mixture of 1-acetyl-piperazine (1.0g, 7.8mmol), 1-bromo-3-chloropropane (772μl, 7.8mmol) and potassium carbonate (2.7g, 19.5mmol) in acetonitrile (150ml) was heated at reflux for 2 hours. The mixture was cooled, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (98/2) to give 1-acetyl-4-(3-chloropropoxy)piperazine (656mg, 41%) as a colourless oil.

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.95 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 2.42 (m, 4H), 2.51 (t, 2H); 3.46 (t, 2H); 3.61 (t, 4H)

20 Example 8



A solution of 6-(3-bromopropoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline (0.3g, 0.652mmol) and 1-(methylsulphonyl)piperazine (0.322g, 1.95mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), in DMF (4ml) was stirred at 80°C for 2.5 hours. The volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride and methanol. The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue was triturated under diethyl ether and the resulting solid was filtered, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-

6959

yl oxy)-7-methoxy-6-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline (0.08g, 23%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆ and CF₃COOD) 2.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4 (dd, 2H), 3.7 (d, 2H), 3.8 (d, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 6.25 (s, 0.2H, partly
5 exchanged), 7.0 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)

MS-ESI: 544 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows :

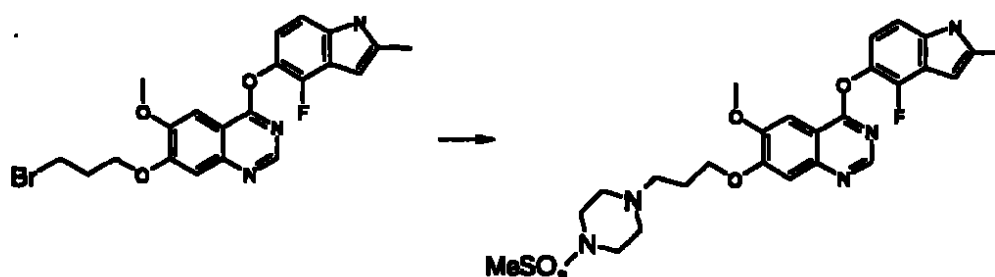
Diethyl azodicarboxylate (0.847g, 4.86mmol) was added to a solution of 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (1.5g, 4.42mmol), (prepared as
10 described for the starting material in Example 1), triphenylphosphine (1.74g, 6.63mmol) and 3-bromo-1-propanol (0.923g, 6.63mmol) in methylene chloride. After stirring for 1 hour at ambient temperature, triphenylphosphine (1.16g) and DEAD (0.770g) was added. After stirring for 30 minutes, the volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride and
15 ethyl acetate to give 6-(3-bromopropoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline (1.5g, 73%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.4 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.75 (dd, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.32 (dd, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.02 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.7 (s, 1H) 8.55 (s, 1H)

MS-ESI: 460-462 [M+H]⁺

20

Example 9

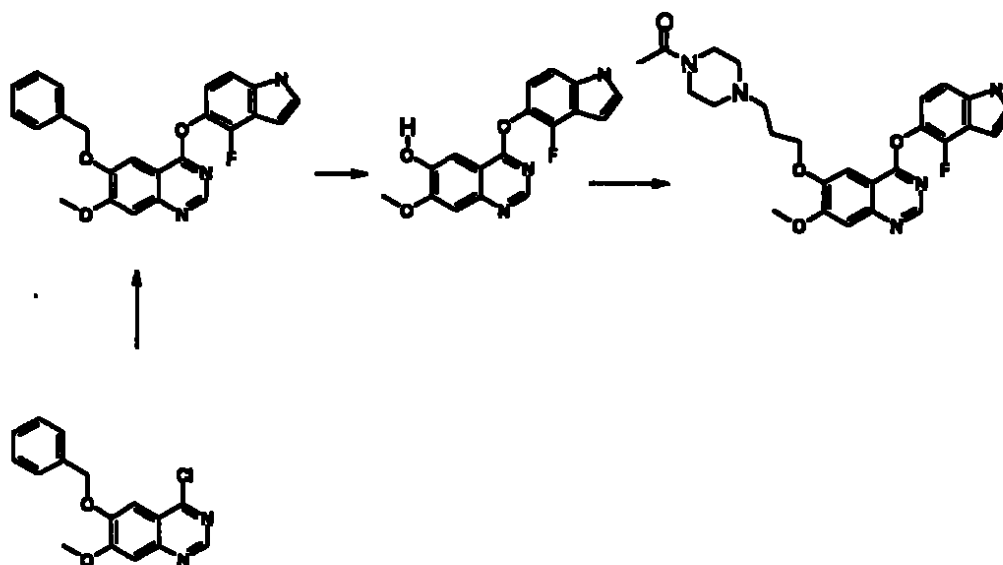


Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 8, 7-(3-bromopropoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (0.25g, 0.54mmol),
25 (prepared as described for the starting material in Example 7), was reacted with 1-methylsulphonylpiperazine (0.268g, 1.63mmol), (prepared as described for the starting material

in Example 2), in DMF to give 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline (0.14g, 47%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2.35 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4 (dd, 2H), 3.7 (d, 2H), 3.8 (d, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 6.25 (s, 0.2H, partly exchanged), 7.0 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)
MS-ESI: 544 [M+H]⁺

Example 10



- 10 Diethyl azodicarboxylate (117μl, 0.738mmol) was added dropwise to a solution of 4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (0.2g, 0.615mmol), triphenylphosphine (0.242g, 0.92mmol) and 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (0.137g, 0.738mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1 or Example 7), in methylene chloride (5ml). After stirring at ambient temperature for 1 hour, triphenylphosphine
- 15 (0.032g), 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (0.022g) and diethyl azodicarboxylate (20μl) were added. The mixture was stirred for 1 hour at ambient temperature and evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography, eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride and ethyl acetate followed by methylene chloride and methanol. The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue
- 20 was repurified by preparative LC/MS eluting with increasingly polar mixtures of acetonitrile and water (containing 1% acetic acid). The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue was triturated under diethyl ether and pentane and the

60
67

residue was filtered, washed with diethyl ether and dried under vacuum to give 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline (0.057g, 19%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2.05 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.35 (dd, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.6 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 4.5 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)

MS-ESI: 494 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows :

- 10 A mixture of 6-benzyloxy-4-chloro-7-methoxyquinazoline (0.88g, 2.9mmol), (EP1153920 production examples 28-30), 4-fluoro-5-hydroxyindole (0.53g, 3.5mmol) and potassium carbonate (0.607g, 4.39mmol) in DMF (18ml) was stirred at 95°C for 2 hours. After cooling, the mixture was filtered and the volatiles were removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of
- 15 methylene chloride and ethyl acetate to give 6-benzyloxy-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline (0.8g, 67%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.05 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.35-7.5 (m, 5H), 7.55 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.5 (br s, 1H)

MS-ESI: [M+H]⁺ 416

- 20 6-Benzyloxy-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline (0.75g, 1.8mmol), ammonium formate (1.14g, 18mmol) and 10% palladium on carbon (115mg) in DMF (8ml) containing water (1.5ml) was stirred at ambient temperature for 2.5 hours. The mixture was filtered over diatomaceous earth and the filtrate was evaporated. The residue was triturated under diethyl ether, filtered, washed with water, followed by diethyl ether and dried overnight
- 25 over P₂O₅ to give 4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (0.471g, 80%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.02 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)

MS-ESI: 326 [M+H]⁺

- A mixture of 2-fluoro-4-nitrophenol (15gr, 95.5 mmol) and benzyl bromide
- 30 (18g, 105 mmol) in acetone (125 ml) containing potassium carbonate (26.5 gr, 190 mmol) was heated at reflux for 2 hours. The volatiles were removed and the residue was partitioned between 2N hydrochloric acid and ethyl acetate. The organic layer was separated, washed

with water, brine, dried (MgSO₄) and the volatiles were removed under vacuum. The solid was triturated with petroleum ether to give 2-fluoro-4-nitro-benzyloxybenzene (23g, 97%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 5.3 (s, 2H) ; 7.1 (t, 1H) ; 7.35-7.55 (m, 5H) ; 8.0 (m, 2H)

To a solution of potassium *tert*-butoxide (1.72g, 15.4 mmol) in DMF (15 ml) cooled at -30°C, was added dropwise a solution of 2-fluoro-4-nitro-benzyloxybenzene (1.73g, 7 mmol) and 4-chlorophenoxyacetonitrile (1.29 g, 7.7 mmol) while maintaining the temperature below -25°C. After completion of addition, the mixture was stirred for 30 minutes at -20°C and then poured onto a mixture of cold 1N hydrochloric acid and ether. The organic layer was separated, washed with 1N sodium hydroxide, followed by water, brine, dried (MgSO₄). The volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/petroleum ether (3/1) to give a mixture of 3-cyanomethyl-2-fluoro-4-nitrobenzyloxybenzene and 5-cyanomethyl-2-fluoro-4-nitrobenzyloxybenzene (1.2 g, 60%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 4.22 (s, 2H, 3-cyanomethyl isomer) ; 4.3 (s, 2H, 5-cyanomethyl isomer); 5.32 (s, 2H, 5-cyanomethyl isomer) ; 5.36 (s, 2H, 3-cyanomethyl isomer); 7.3-7.7 (m, 6H); 8.1 (d, 1H, 3-cyanomethyl isomer); 8.2 (d, 1H, 5-cyanomethyl isomer)

A solution of a mixture of 3-cyanomethyl-2-fluoro-4-nitrobenzyloxybenzene and 5-cyanomethyl-2-fluoro-4-nitrobenzyloxybenzene (23g, 80.4 mmol) in ethanol (220ml) and acetic acid (30ml) containing 10% palladium on charcoal (600mg) was hydrogenated under 3 atmospheres pressure until hydrogen uptake ceased. The mixture was filtered and the filtrate was evaporated under vacuum. The residue was purified on column chromatography using a Prochrom® equipment eluting with methylene chloride/petroleum ether (20/80) to give 4-fluoro-5-hydroxyindole (2.48g) and 6-fluoro-5-hydroxyindole (3.5 g).

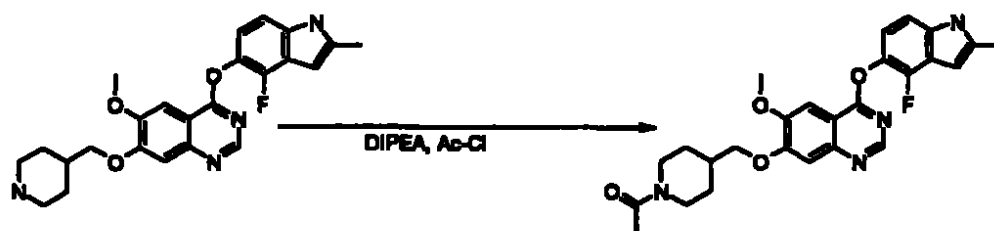
4-fluoro-5-hydroxyindole:

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.32 (s, 1H) ; 6.75 (dd, 1H) ; 7.0 (d, 1H) ; 7.28 (dd, 1H) ; 8.8 (br s, 1H) ; 11.05 (br s, 1H)

6-fluoro-5-hydroxyindole:

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.25 (s, 1H) ; 7.0 (d, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.2 (dd, 1H) ; 9.0 (br s, 1H)

61

Example 11

4-[(4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (150mg, 0.34mmol) was suspended in methylene chloride (5ml), and diisopropylethylamine (72μl, 0.41mmol) and acetyl chloride (29μl, 0.41mmol) were added. The mixture was stirred for half an hour at ambient temperature, washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The solid was suspended in methanol and filtered off to give 7-[(1-acetylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (117mg, 71%).

MS-ESI: 479.5 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.22 (m, 2H); 1.83 (m, 2H); 1.99 (s, 3H); 2.13 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 3.06 (m, 1H), 3.85 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.08 (d, 2H); 4.40 (m, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

The starting material was prepared as follows:

While maintaining the temperature in the range 0-5°C, a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (41.7g, 0.19mol) in ethyl acetate (75ml) was added in portions to a solution of ethyl 4-piperidinecarboxylate (30g, 0.19mol) in ethyl acetate (150ml) cooled at 5°C. After stirring for 48 hours at ambient temperature, the mixture was poured onto water (300ml). The organic layer was separated, washed successively with water (200ml), 0.1N aqueous hydrochloric acid (200ml), saturated sodium hydrogen carbonate (200ml) and brine (200ml), dried (MgSO₄) and evaporated to give ethyl 4-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine)carboxylate (48g, 98%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.25(t, 3H); 1.45(s, 9H); 1.55-1.70(m, 2H); 1.8-2.0(d, 2H); 2.35-2.5(m, 1H); 2.7-2.95(t, 2H); 3.9-4.1(br s, 2H); 4.15 (q, 2H)

A solution of 1M lithium aluminium hydride in THF (133ml, 0.133mol) was added in portions to a solution of ethyl 4-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine)carboxylate (48g, 0.19mol)

in dry THF (180ml) cooled at 0°C. After stirring at 0°C for 2 hours, water (30ml) was added followed by 2N sodium hydroxide (10ml). The precipitate was removed by filtration through diatomaceous earth and washed with ethyl acetate. The filtrate was washed with water, brine, dried (MgSO₄) and evaporated to give 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxymethylpiperidine

5 (36.3g, 89%).

MS (EI): 215 [M.]⁺

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.05-1.2(m, 2H); 1.35-1.55(m, 10H); 1.6-1.8(m, 2H); 2.6-2.8(t, 2H); 3.4-3.6(t, 2H); 4.0-4.2(br s, 2H)

Diisopropyl azodicarboxylate (139μl, 0.71mmol) was added to a mixture of 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (200mg, 0.59mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), triphenylphosphine (186mg, 0.71mmol) and 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxymethylpiperidine, (also known as *tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate), (152mg, 0.71mmol) in methylene chloride (3ml), cooled in an ice/water bath. The mixture was allowed to warm to ambient temperature and
15 was stirred overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue purified by column chromatography, eluting with 1% methanol/methylene chloride and 0.1% triethylamine to give *tert*-butyl 4-[(4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazolin-7-yloxy)methyl]piperidine-1-carboxylate (293mg containing 13.5mol% triphenylphosphine oxide, 86%).

20 MS-ESI: 537.6 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.22 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.78 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.76 (m, 2H); 3.97 (m, 5H); 4.07 (d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.69 [m, 3.3H (1H + Ph₃PO)]; 8.47 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

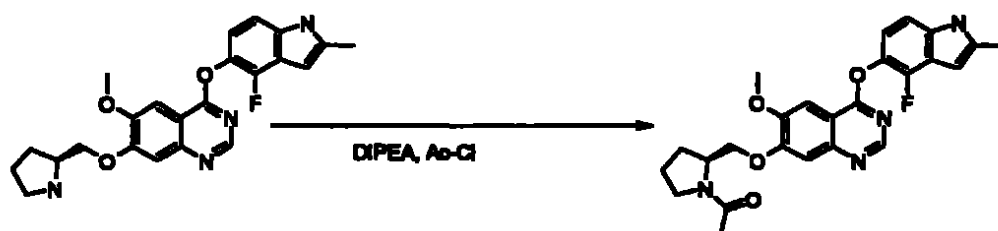
tert-Butyl 4-[(4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazolin-7-yloxy)methyl]piperidine-1-carboxylate [285mg (containing 13.5% triphenylphosphine oxide), 0.49mmol] was dissolved in 4M hydrogen chloride in dioxane (5ml) and stirred at ambient temperature for 3 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the solid suspended in methylene chloride and filtered off. The solid was dissolved in methanol and absorbed onto an Isolute SCX column which was washed through with methanol and then the
25 product eluted with 7N ammonia in methanol. Concentration of the fractions gave 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (185mg, 86%).
30

62

MS-ESI: 437.5 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.34 (m, 2H); 1.85-2.20 (m, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.68 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 4.05 (m, 5H); 6.32 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.30 (s, 1H) 7.63 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 9.08 (br s, 1H)

5

Example 12

Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 11, 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2S)-pyrrolidin-2-

10 ylmethoxy]quinazoline (120mg, 0.28mmol) was reacted with acetyl chloride (24μl, 0.34 mmol). The crude product was purified by column chromatography eluting with methanol/methylene chloride (2/98) to give 7-[(2S)-1-acetylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (76mg, 58%).

MS-ESI: 465.6 [MH]⁺

15 ¹H NMR Spectrum: (100°C, DMSO-d₆) 2.02 (m, 7H); 2.41 (s, 3H); 3.50 (m, 2H); 4.00 (s, 3H), 4.29 (m, 3H); 6.22 (s, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

The starting material was prepared as follows:

Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting material in Example 11, *tert*-butyl (2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (142mg, 0.71mmol) was reacted with 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (200mg, 0.59mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), and the product purified by column chromatography, eluting with methanol/methylene chloride (1/9) containing 0.1% triethylamine to give *tert*-butyl (2S)-2-[(4-
25 [(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazolin-7-yloxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (178mg, 58%).

MS-ESI: 523.3 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H); 1.80 (m, 1H); 1.98 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.19 (m, 3H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.43 (br s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

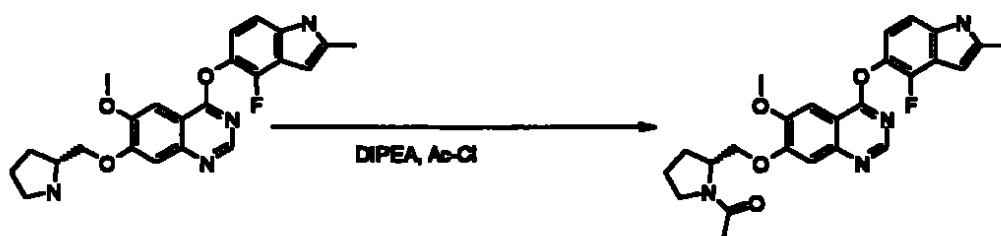
Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting material in Example 11, *tert*-butyl (2*S*)-2-[(4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (170mg, 0.33mmol) was reacted with hydrogen chloride in dioxane. The solid was dissolved in methanol and absorbed onto an Isolute SCX column which was washed through with methanol and then the product was eluted with 7N ammonia in methanol to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*S*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline (128mg, 93%).

MS-ESI: 423.5 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.53 (m, 1H); 1.71 (m, 2H); 1.88 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.84 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.30 (br s, 1H)

15

Example 13



Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 11, 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*R*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline (160mg, 0.38mmol) was reacted with acetyl chloride (32 μ l, 0.46mmol). The crude product was purified by column chromatography eluting with methanol/methylene chloride (2/98) to give 7-[(2*R*)-1-acetylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (82mg, 46%).

MS-ESI: 465.6 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (100°C, DMSO-d₆) 2.02 (m, 7H); 2.41 (s, 3H); 3.50 (m, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.29 (m, 3H); 6.22 (s, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

25

6463

The starting material was prepared as follows:

Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting material in Example 11, *tert*-butyl (2*R*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (1.48g, 7.37 mmol) was reacted with 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (1.0g, 2.95mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), and the product purified by column chromatography, eluting with methanol/methylene chloride (1/9) containing 0.1% triethylamine to give *tert*-butyl (2*R*)-2-[(4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazolin-7-yloxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (970mg, 62%).

MS-ESI: 523.3 [MH]⁺

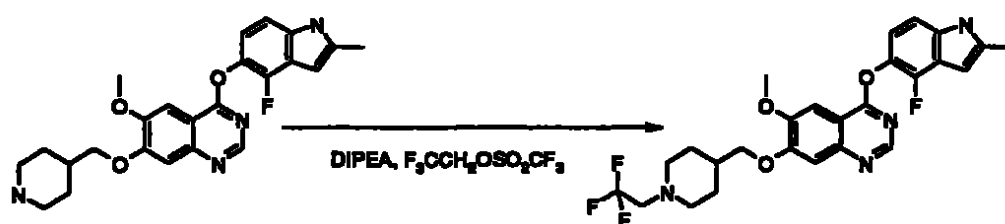
¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H); 1.80 (m, 1H); 1.98 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.19 (m, 3H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.43 (br s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting material in Example 11, *tert*-butyl (2*R*)-2-[(4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazolin-7-yloxy)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate (960mg, 1.84mmol) was reacted with hydrogen chloride in dioxane. The solid was dissolved in methanol and absorbed onto an Isolute SCX column which was washed through with methanol and then the product was eluted with 7N ammonia in methanol to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*R*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline (480mg, 62%).

MS-ESI: 423.5 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.53 (m, 1H); 1.71 (m, 2H); 1.88 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.84 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.30 (br s, 1H)

Example 14

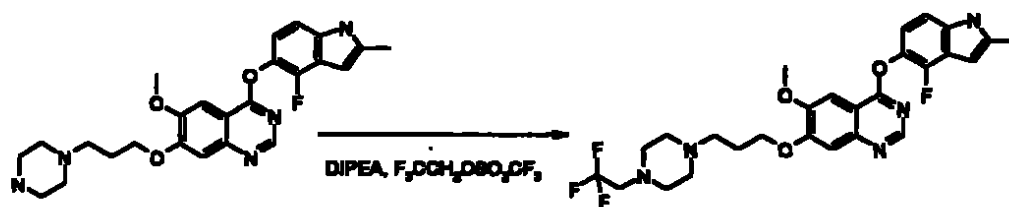


4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (180mg, 0.41mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), was suspended in tetrahydrofuran (15ml), and diisopropylethylamine (108μl, 0.45mmol) and 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulphonate (98mg, 0.62mmol) were added. The mixture was heated at reflux for 1.5 hours. Diisopropylethylamine (36μl, 0.21mmol) and 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulphonate (45mg, 0.21mmol) were added and the mixture was heated at reflux for a further 2 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and column chromatography of the residue, eluting with 1% methanol/methylene chloride gave a sticky solid. This was triturated with diethyl ether and filtered to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-ylmethoxy]quinazoline (93mg, 44%).

MS-ESI: 519.1 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.40 (m, 2H); 1.80 (m, 3H); 2.36 (m, 5H); 2.95 (br d, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.06 (d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

Example 15



Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 14, 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)quinazoline (250mg, 0.54mmol) was reacted with 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulphonate (128mg, 0.59mmol) and purified by column chromatography, eluting with 5% methanol/methylene chloride to give a sticky solid. The sticky solid was dissolved in methanol and absorbed onto an Isolute SCX column. The column was washed with methanol and eluted with 7N ammonia in methanol. The product was triturated in ether/isohexane and filtered to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(3-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy)quinazoline (130mg, 44%).

MS-ESI: 548.6 [MH]⁺

64
65
66

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.95 (m, 2H); 2.40 (m, 9H); 2.62 (m, 4H); 3.12 (q, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

The starting material was prepared as follows:

5 A mixture of 1-*tert*-butoxycarbonylpiperazine (1.0g, 5.37mmol), 3-bromo-1-propanol (0.49ml, 5.37mmol) and potassium carbonate (1.86g, 13.4mmol) was heated at reflux in acetonitrile (10ml) for 1.5 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and column chromatography of the residue, eluting with 2% methanol/methylene chloride, gave 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(3-hydroxypropyl)piperazine (1.2g, 91%).

10 ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.46 (s, 9H); 1.74 (m, 2H); 2.46 (m, 4H); 2.61 (t, 2H); 3.43 (m, 4H); 3.80 (t, 2H)

Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting material in Example 11, 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-(3-hydroxypropyl)piperazine (432mg, 1.77mmol) was reacted with 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-hydroxy-6-
15 methoxyquinazoline (500mg, 1.47mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7). The product was purified by column chromatography, eluting with 2%-5% methanol/methylene chloride to give *tert*-butyl 4-[3-(4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazolin-7-yloxy)propyl]piperazine-1-carboxylate (582mg, 70%).

LC-MS (ESI) 1.67min, 100%, 566.7 [MH]⁺

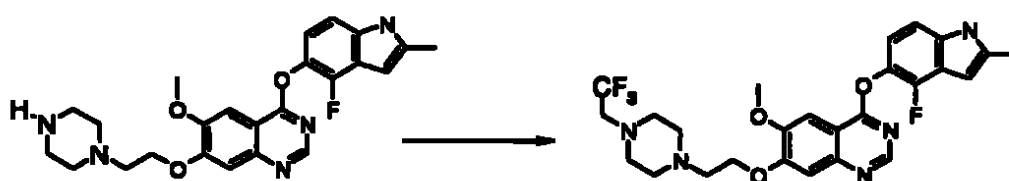
20 ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.38 (s, 9H); 1.97 (m, 2H); 2.24-2.35 (m, 6H); 2.46 (s, 3H); 3.31 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting material in Example 11, *tert*-butyl 4-[3-(4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-
25 methoxyquinazolin-7-yloxy)propyl]piperazine-1-carboxylate was reacted with hydrogen chloride in dioxane. The crude product was absorbed onto an Isolute SCX column, washing with methanol and eluting with 7N ammonia in methanol to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)quinazoline (96%) as a pale orange foam.

30 MS-ESI 466.5 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.96 (m, 2H); 2.30 (m, 4H); 2.40 (m, 5H); 2.69 (m, 4H), 3.97 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.37 (1H, s); 7.58 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 11.32 (br s, 1H)

5 Example 16



Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 14, 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulphonate was reacted with 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(2-piperazin-1-ylethoxy)quinazoline. The product was purified by column chromatography, eluting with 5% methanol/methylene chloride to give a sticky solid. The sticky solid was dissolved in methanol and absorbed onto an Isolute SCX column, washed with methanol and eluted with 7N ammonia in methanol. The product was concentrated from ether to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[3-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxyquinazoline.

MS-ESI: 534.2 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H); 2.55 (m, 4H); 2.63 (m, 4H); 2.79 (t, 2H); 3.13 (q, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

20

Example 17



A mixture of 7-(2-bromoethoxy)-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (150mg, 0.36mmol), 1-(2-fluoroethyl)piperazine di-trifluoroacetic acid salt (240mg, 0.67mmol) and diisopropylethylamine (293μl, 1.68mmol) in *N,N*-dimethylformamide (3ml) was stirred overnight at ambient temperature. The mixture was

65
64
63

diluted with ethyl acetate, washed with brine (x2), dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography of the residue, eluting with 4% methanol/methylene chloride gave 7-(2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy)-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (50mg, 30%).

5 MS-ESI: 498.6 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.42 (s, 3H); 2.64 (t, 1H); 2.81 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 4.47 (t, 1H); 4.59 (t, 1H); 6.25 (s, 1H); 6.99 (t, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 11.32 (br s, 1H)

The starting material was prepared as follows:

- 10 A suspension of 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (530 mg, 1.56 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), in methylene chloride (15 ml) was treated with triphenylphosphine (570 mg, 2.18 mmol), 2-bromoethanol (300 mg, 2.40 mmol) and diisopropyl azodicarboxylate (380 mg, 1.88 mmol) and the mixture stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude reaction mixture
- 15 was loaded onto a silica column and eluted using ethyl acetate as solvent. The relevant fractions were combined and evaporated under vacuum to give a residue, which was triturated with ether, filtered and dried. This gave 7-(2-bromoethoxy)-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline as a white solid (546 mg, 78%).

- ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H) and 11.29 (s, 1H)
- 20 MS (ESI) : 446 and 448 (MH)⁺

- A mixture of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazine (5g), 1-bromo-2-fluoroethane (5.11g), potassium carbonate (9.26 g) and acetonitrile (60 ml) was stirred and heated to 60°C for 4 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and filtered and the filtrate
- 25 was evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica using increasingly polar mixtures of isohexane and ethyl acetate as eluent. There was thus obtained 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-(2-fluoroethyl)piperazine as a solid (3.7 g).

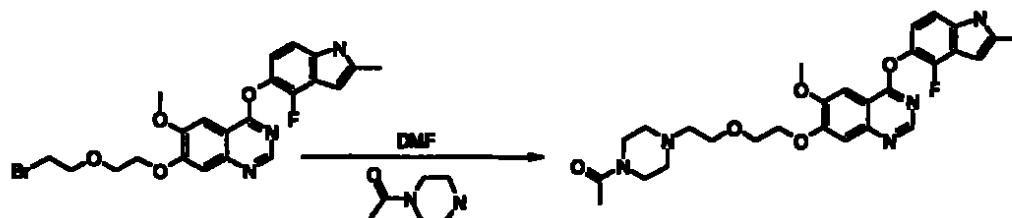
- ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆ and CD₃CO₂D) 1.37 (s, 9H), 2.34-2.4 (m, 4H), 2.56 (t, 1H), 2.67 (t, 1H), 3.25-3.34 (m, 4H), 4.42 (t, 1H), 4.58 (t, 1H)
- 30 Trifluoroacetic acid (20 ml) was added to a mixture of 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-1-(2-fluoroethyl)piperazine (3.7 g), triethylsilane (8 ml) and methylene chloride (100 ml) and the resultant mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 hours. The mixture was

evaporated and the residue was triturated under diethyl ether. The solid so obtained was isolated, washed with diethyl ether and dried to give 1-(2-fluoroethyl)piperazine trifluoroacetic acid salt (6.0 g) as a solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆ and CD₃CO₂D) 3.0–3.31 (m, 10H), 4.59 (m, 1H), 4.75 (m, 1H)

5

Example 18



A mixture of 7-[2-(2-bromoethoxy)ethoxy]-6-methoxy-4-[(4-fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy]quinazoline (165mg, 0.38mmol) and 1-acetylpiperazine (129mg, 1.01mmol) in *N,N*-dimethylformamide (4ml) was stirred overnight at ambient temperature. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with brine (x2), dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography of the residue, eluting with 5% 7N ammonia in methanol/methylene chloride gave 7-[2-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (130mg, 72%).

15

MS-ESI: 538.6 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.94 (s, 3H); 2.38 (m, 7H); 3.37 (m, 4H); 3.63 (t, 2H); 3.82 (br t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.33 (br t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

20 The starting material was prepared as follows :

Using an analogous procedure to that described for the preparation of the starting material in Example 11, 2-(2-bromoethoxy)ethanol, (600mg, 3.54 mmol) (J. Org. Chem., 7697, 58, 1993), was reacted with 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (1.0g, 2.95mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7). The crude product was purified by column chromatography, eluting with methanol/methylene chloride (1/98 followed by 2/98) to give the expected product contaminated by triphenylphosphine oxide. This was crystallised from methanol to give 7-[2-(2-bromoethoxy)ethoxy]-6-methoxy-4-[(4-fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy]quinazoline (675mg, 47%).

25

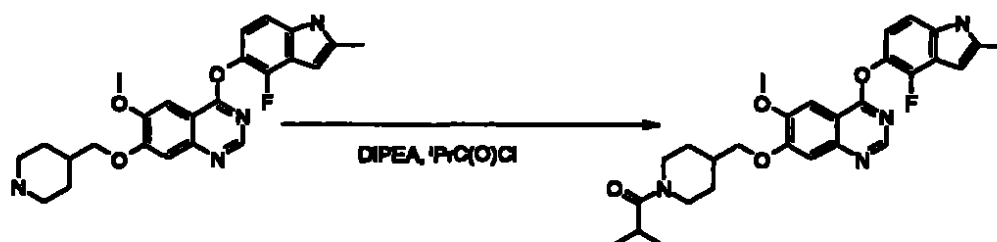


MS-ESI: 492.4 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H); 3.63 (t, 2H); 3.85 (t, 2H); 3.90 (br t, 2H), 3.98 (s, 3H); 4.34 (br t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

5

Example 19



Diisopropylethylamine (72 μ l, 0.41 mmol) and isobutyryl chloride (44 mg, 0.41 mmol), in
 10 methylene chloride (0.5 ml) were added to a suspension of 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (150 mg, 0.34 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), in methylene chloride (4 ml). After a few minutes all the material had gone into solution. The mixture was stirred for 3 hours at ambient temperature, washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried (MgSO₄) and
 15 concentrated under reduced pressure. Column chromatography of the residue, eluting with 2% methanol/methylene chloride gave 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-7-[(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxyquinazoline (90 mg, 52%).

MS-ESI: 507.5 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 0.99 (d, 6H); 1.20 (m, 2H); 1.85 (br t, 2H); 2.13 (m, 1H); 2.40
 20 (s, 3H); 2.58 (br t, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.07 (br t, 1H); 3.98 (m, 4H); 4.08 (br d, 2H); 4.44 (br d, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

Example 20

Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 19, 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2S)-pyrrolidin-2-

ylmethoxy]quinazoline (150mg, 0.36mmol), (prepared as described for the starting material in Example 12), was reacted with isobutyryl chloride (45 μ l, 0.43mmol). The product was purified by column chromatography, eluting with methanol/methylene chloride (2/98) to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-7-[(2S)-1-isobutyrylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-6-methoxyquinazoline (95mg, 54%).

10 MS-ESI: 493.2 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (100°C, DMSO-d₆) 1.03 (m, 6H); 2.02 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 2.72 (m, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.26 (m, 2H); 4.39 (m, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

Example 21

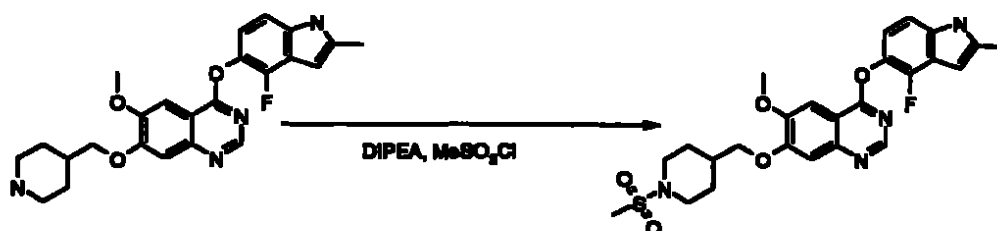
Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 19, 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2R)-pyrrolidin-2-

ylmethoxy]quinazoline (160mg, 0.38mmol), (prepared as described for the starting material in Example 13), was reacted with isobutyryl chloride (48 μ l, 0.45mmol). The product was purified by column chromatography, eluting with methanol/methylene chloride (2/98) to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-7-[(2R)-1-isobutyrylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-6-methoxyquinazoline (120mg, 64%).

MS-ESI: 493.2 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (100°C, DMSO-d₆) 1.03 (m, 6H); 2.02 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 2.72 (m, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.26 (m, 2H); 4.39 (m, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

5 Example 22

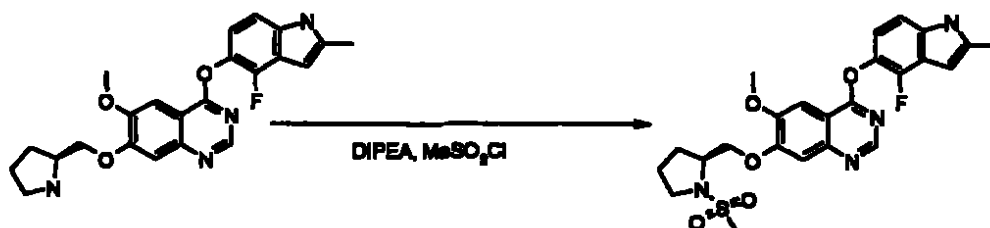


Diisopropylethylamine (72 µl, 0.41 mmol) and methanesulphonyl chloride (32 µl, 0.41 mmol) were added to a suspension of 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (150 mg, 0.34 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), in methylene chloride (4 ml). After a few minutes all the material had gone into solution. The mixture was stirred for 3 hours at ambient temperature, washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The solid was suspended in methanol and filtered to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]methoxy]quinazoline (83 mg, 47%).

MS-ESI: 515.5 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.41 (m, 2H); 1.95 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.77 (br t, 2H); 2.85 (s, 3H); 3.60 (br t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.12 (br d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 5.59 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

Example 23

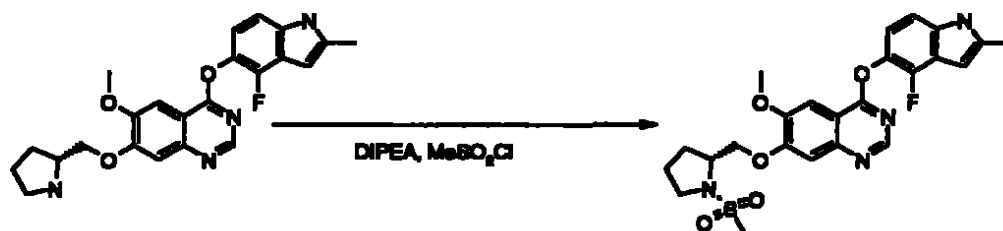


Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 22, 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*S*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline (150mg, 0.36mmol), (prepared as described for the starting material in Example 12), was reacted with methanesulphonyl chloride (33 μ l, 0.43 mmol). The product 5 was purified by column chromatography, eluting with methanol/methylene chloride (2/98) to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*S*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]quinazoline (105 mg, 59%).

MS-ESI: 501.6 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (100°C, DMSO-d₆) 2.02 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 3.38 (br t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.19 (m, 2H); 4.30 (dd, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

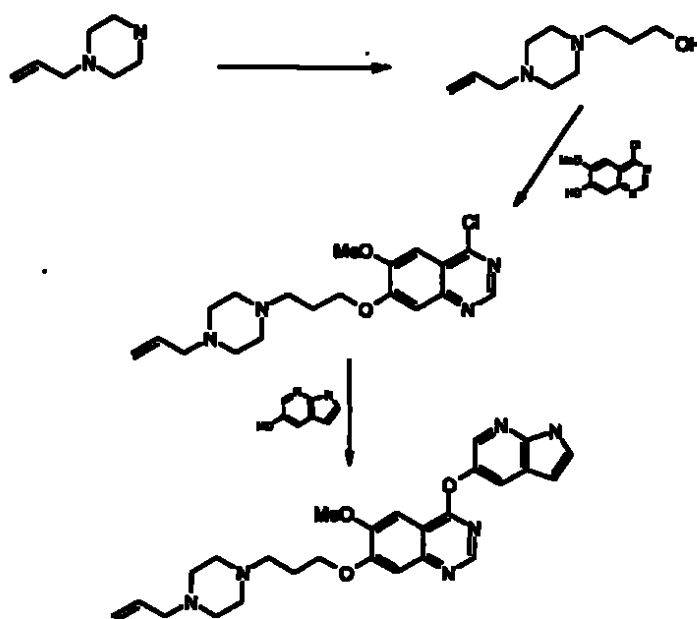
Example 24



Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 22, 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*R*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline (160mg, 0.38 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 13), was reacted with methanesulphonyl chloride (35 μ l, 0.45 mmol). The product was purified by column chromatography, eluting with methanol/methylene chloride (2/98) to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*R*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]quinazoline (108mg, 57%).

MS-ESI: 501.6 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (100°C, DMSO-d₆) 2.02 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 3.38 (br t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.19 (m, 2H); 4.30 (dd, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

68
69**Example 25**

- 5 A mixture of 7-[3-(4-allylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline (288 mg, 0.76 mmol), 5-hydroxy-7-azaindole (113 mg, 0.84 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), and potassium carbonate (116 mg, 0.84 mmol) in DMA (8 ml) was stirred at 85°C for 3 hours and allowed to cool to ambient temperature. The mixture was filtered, the filtrate evaporated under vacuum and the residue purified by column
- 10 chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (100/8/1). The volatiles were removed under vacuum to give a white solid which was triturated with diethyl ether, filtered and dried to give 7-[3-(4-allylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (280 mg, 77%).

MS-ESI: 475 [MH]⁺

- 15 ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.14 (m, 2H); 2.53 (m, 8H); 2.59 (t, 2H); 3.03 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 5.20 (m, 2H); 5.89 (m, 1H); 6.55 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.60(s, 1H); 9.68 (s, 1H).

The starting material was prepared as follows:

- To a suspension of 4-chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (300 mg, 1.43 mmol),
- 20 (prepared as described for the starting material in Example 4), in methylene chloride (15 ml) was added triphenylphosphine (522 mg, 2.0 mmol), 3-(4-allylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (288

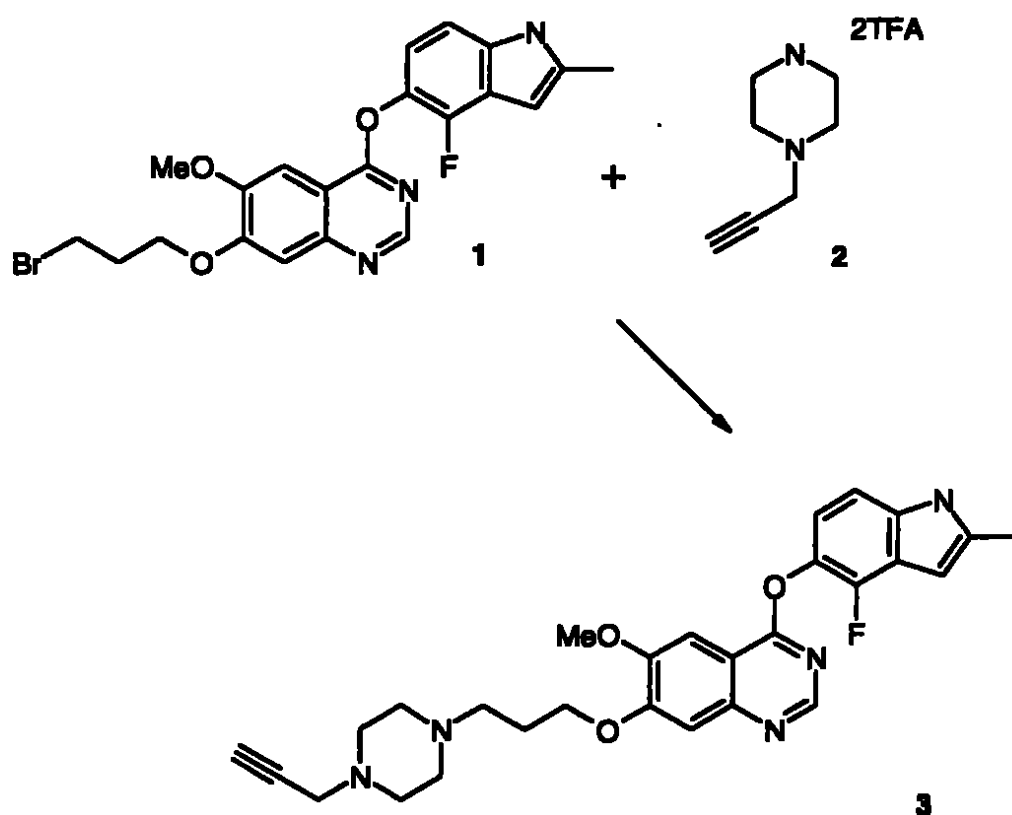
mg, 1.57 mmol), (DE 2755707), and diisopropyl azodicarboxylate (336 μ l, 1.71 mmol) and the mixture stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude reaction mixture was loaded directly onto a silica chromatography column and eluted with methylene chloride/methanol (95/5). The volatile solvents were removed under vacuum to give 7-[3-(4-allylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline as an oil which crystallised on standing (480 mg, 89%).

MS-ESI: 377-379 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.12 (m, 2H); 2.51 (m, 8H); 2.57 (t, 2H); 3.01 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.27 (t, 2H); 5.16 (m, 2H); 5.87 (m, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.85 (s, 1H)

10

Example 26



15 1-Prop-2-ynylpiperazine diTFA salt (329 mg, 0.94 mmol) and potassium carbonate (258 mg, 1.87 mmol) were added to a solution of 7-(3-bromopropoxy)-4-((4-fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy)-6-methoxyquinazoline (144 mg, 0.31 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), in DMA (3.6 ml). The reaction mixture was stirred at

69
P

85°C overnight before being filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and the crude product was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of ammonia/methanol in methylene chloride (1 to 7%). A second purification by column chromatography eluting with a mixture of methanol in methylene chloride (1/9) gave 4-[(4-fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(3-[4-(2-propynyl)piperazin-1-yl]propoxy)quinazoline as a white solid (115 mg, 73%).

MS-ESI : 504 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.96 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.42 (m, 2H); 2.45 (m, 4H); 3.09 (t, 1H); 3.22 (d, 2H); 3.28 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

The starting material was prepared as follows :

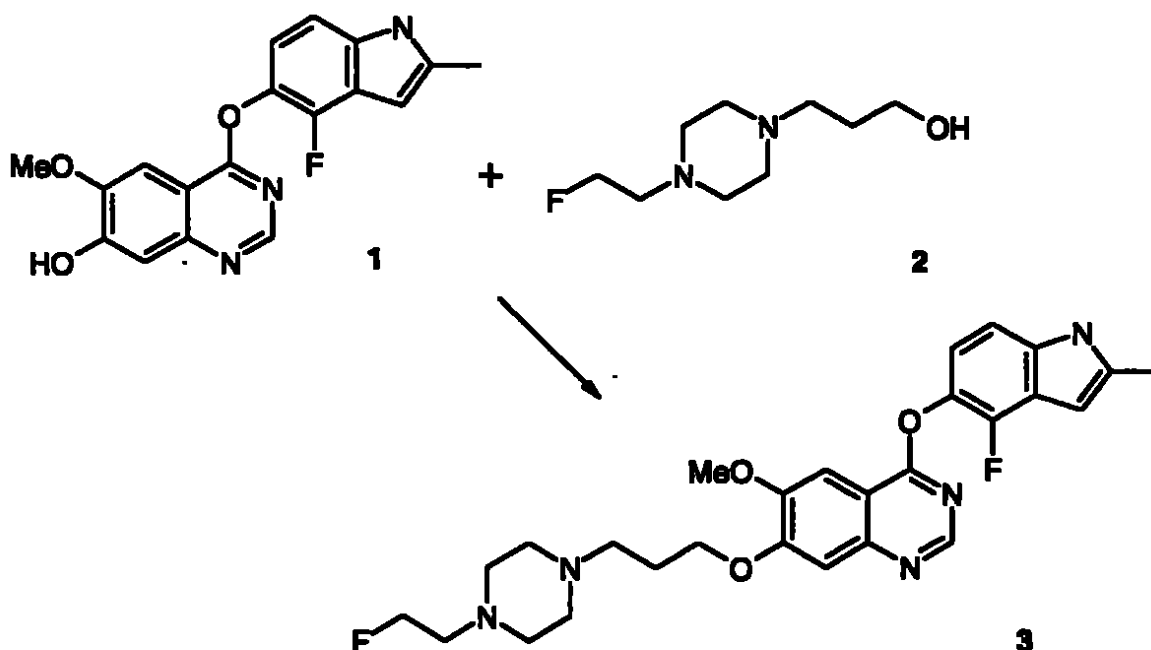
Potassium carbonate (1.04 g, 7.5 mmol) and propargyl bromide (654 mg, 5.5 mmol) were added to a solution of *tert*-butyl-1-piperazinecarboxylate (931 mg, 5.0 mmol) in acetone (5 ml). The reaction mixture was heated at 60°C for 1 hour, and then filtered to remove the inorganics. The solvent was removed under vacuum to give a crude product which was purified by column chromatography (10-30% ethyl acetate/hexane) yielding 4-propargylpiperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (894 mg, 80%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.46 (s, 9H); 2.25 (t, 1H); 2.51 (t, 4H); 3.31 (d, 2H); 3.47 (t, 4H)

Trifluoroacetic acid (5 ml, mmol) was added to a solution of 4-propargylpiperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (559 mg, 2.5 mmol) in methylene chloride (2 ml). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 40 minutes before the solvent was removed under high vacuum. The residue was azeotroped with ethanol yielding 1-prop-2-yn-1-ylpiperazine di-trifluoroacetic salt (865 mg, 98%) as a white solid.

MS-EI 125 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.91 (t, 4H); 3.20 (t, 4H); 3.45 (t, 1H); 3.64 (d, 2H); 8.88 (br s, 1H)

Example 27

- 5 Diisopropyl azadicarboxylate (230 μ l, 1.17 mmol) was added dropwise to a solution of 3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propan-1-ol (203 mg, 1.07 mmol), triphenylphosphine (357 mg, 1.36 mmol) and 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (330 mg, 0.97 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), in dichloromethane (8.5 ml). The reaction mixture was stirred at ambient
- 10 temperature for 1.5 hours and then loaded directly onto a silica column, eluting with a mixture of methanol in methylene chloride (11/89) to give 7-[3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (413 mg, 83%) as a white solid.

MS-ESI: 512 [MH]⁺

- 15 ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.96 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.43 (m, 4H); 2.45 (m, 4H); 2.48 (m, 2H); 2.58 (dt, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 4.50 (dt, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

The starting material was prepared as follows:

- Potassium carbonate (1.85 g, 13.4 mmol) and 1-bromo-2-fluoroethane (440 μ l, 5.9 mmol) were added to a solution of *tert*-butyl-1-piperazinecarboxylate (1 g, 5.4 mmol) in acetonitrile (12 ml). The reaction mixture was stirred at 65°C for 3.5 hours after which time
- 20

20
+
2

- 132 -

more 1-bromo-2-fluoroethane (160 μ l, 2.1 mmol) was added. The reaction was heated for a further 3 hours then filtered to remove the inorganic solids. The filtrate was concentrated and the crude product was purified using column chromatography eluting with ethyl acetate to give 4-(2-fluoroethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (714 mg, 57%).

5 MS-ESI : 233 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.46 (s, 9H); 2.50 (t, 4H); 2.70 (dt, 2H); 3.45 (t, 4H); 4.57 (dt, 2H)

Trifluoroacetic acid (3ml, 17.5mmol) was added to a solution of 4-(2-fluoroethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (350 mg, 1.5 mmol) in methylene chloride (12 ml).

10 The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 40 minutes, before the solvent was evaporated under high vacuum. The residue was azeotroped with toluene to give 1-(2-fluoroethyl)-piperazine diTFA salt (377 mg, 96%).

MS-EI : 133 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.06 (s, 4H); 3.17 (m, 2H); 3.25 (m, 4H); 4.67 (dt, 2H); 9.03

15 (br s, 1H)

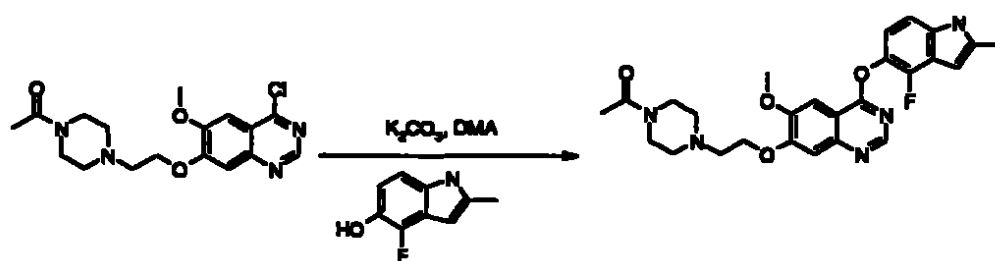
3-Bromopropan-1-ol (581 mg, 4.18 mmol) and potassium carbonate (2.88 g, 20.9 mmol) were added to a solution of 1-(2-fluoroethyl)-piperazine diTFA salt (1.5 g, 4.18 mmol) in acetonitrile (11 ml). The reaction mixture was stirred at 85°C for 4 hours and then loaded directly onto a column and eluted with a mixture of methanol in methylene chloride (7/93) to

20 give 3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propan-1-ol (721 mg, 91%).

MS-EI : 191 [MH]⁺

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.72 (m, 2H); 2.58 (m, 8H) 2.62 (m, 2H); 2.73 (t, 2H); 3.79 (t, 2H); 4.55 (dt, 2H)

25 Example 28



A mixture of 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline (12.24g, 33.5mmol), 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (5.54g, 33.5mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), and potassium carbonate (4.64g, 33.5mmol) was heated in *N,N*-dimethylacetamide (150ml) at 85°C for 4 hours. 4-Fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (33mg, 0.2mmol) and potassium carbonate (108mg, 57%) were added and the mixture heated for a further 1 hour at 85°C and then stirred at ambient temperature overnight. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (95/5) to give a white solid which was suspended in acetone (150ml) and heated at reflux for 1 hour. After cooling the mixture was filtered and the solid dried in air to give 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (10g, 60%) as a white solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.00 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 2.52 (t, 2H); 2.56 (br t, 2H); 2.85 (t, 2H); 3.45 (m, 4H); 4.00 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.25 (s, 1H), 6.99 (t, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 11.32 (br s, 1H)

MS-ESI: 494.3 [M+H]⁺

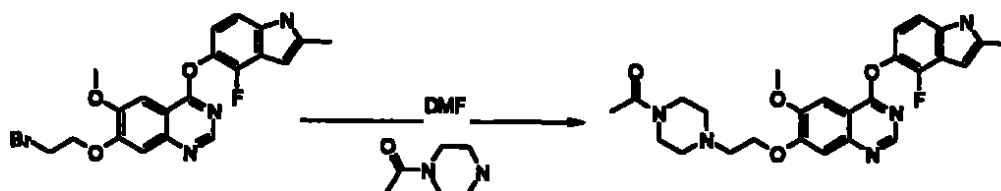
The starting material was prepared as follows :

A suspension of 4-chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (222 mg, 1.05 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), in methylene chloride (12 ml) was treated with triphenylphosphine (389 mg, 1.48 mmol), 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethanol (200 mg, 1.16 mmol) and diisopropyl azodicarboxylate (255 mg, 1.26 mmol) and the mixture stirred at ambient temperature for 2.5 hours. The crude reaction mixture was loaded onto a silica column and eluted using methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8). The relevant fractions were combined and evaporated under vacuum to give a residue, which was triturated with acetone, filtered and dried. This gave 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline as a white solid (240 mg, 62%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.97 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.32 (t, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)

MS-ESI: 365 (MH)⁺

Alternatively 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline may be prepared as follows:



A mixture of 7-(2-bromoethoxy)-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (310mg of a sample containing triphenylphosphine oxide (approx. 12% w/w), 0.61mmol) and 1-acetylpiperazine (258mg, 2.02mmol) in *N,N*-dimethylformamide (5ml) was stirred at ambient temperature overnight and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (95/5) to give 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (202mg, 67%) as a white solid. MS and NMR details are given hereinbefore.

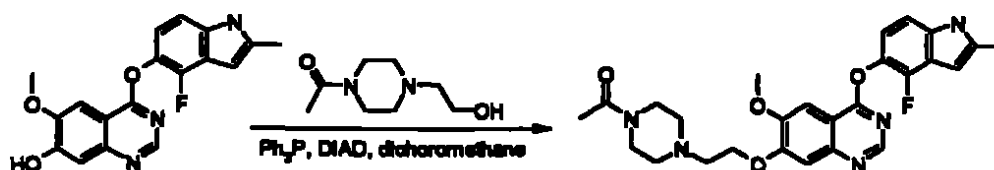
The starting material was prepared as follows:

A suspension of 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (530 mg, 1.56 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), in methylene chloride (15 ml) was treated with triphenylphosphine (570 mg, 2.18 mmol), 2-bromoethanol (300 mg, 2.40 mmol) and diisopropyl azodicarboxylate (380 mg, 1.88 mmol) and the mixture stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude reaction mixture was loaded onto a silica column and eluted using ethyl acetate as solvent. The relevant fractions were combined and evaporated under vacuum to give a residue, which was triturated with ether, filtered and dried. This gave 7-(2-bromoethoxy)-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline as a white solid (546 mg, 78%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 11.29 (s, 1H)

MS (ESI) : 446 and 448 (MH)⁺

Alternatively 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline may be prepared as follows:



4-[(4-Fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (300mg, 0.88mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethanol (183mg, 1.06mmol) and triphenylphosphine (278mg, 1.06mmol) were stirred together in dichloromethane (10ml) and the mixture cooled in an ice/water bath. 5 Diisopropyl azodicarboxylate (209µl, 1.06mmol) was added and the mixture stirred for 1.5 hours. A further one mole equivalent of 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethanol (172mg, 1 mmol), triphenylphosphine (262mg, 1 mmol) and diisopropyl azodicarboxylate (197µl, 1 mmol) were added and the mixture stirred for a further 1 hour. The volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with methylene 10 chloride/methanol (95/5) to give a crude solid that was further purified by preparative HPLC to give 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (75mg, 17%).

MS and NMR details are given hereinbefore.

The starting material was prepared as follows:

15 A mixture of 1-acetylpiperazine (2.5g, 19.5mmol), 2-bromoethanol (1.38ml, 19.5mmol) and potassium carbonate (6.7g, 48.8mmol) in acetonitrile (30ml) was heated at reflux for 3 hours. The mixture was cooled, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (9/1) to give 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethanol (1.89g, 56%) as a colourless oil. 20 ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.09 (s, 3H); 2.50 (m, 4H); 2.57 (t, 2H); 3.48 (t, 2H); 3.63 (m, 4H)

Alternatively 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline may be prepared as follows:

A mixture of 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-hydroxy-6- 25 methoxyquinazoline (250mg, 0.74mmol), 1-acetyl-4-(2-chloroethyl)piperazine (144mg, 0.81mmol) and potassium carbonate (112mg, 0.81mmol) in *N*-methylpyrrolidinone (6ml) was heated at 90°C for 2 hours. The mixture was cooled and water added. After 30 minutes the solid was filtered off and dried under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (96/4) to 30 give 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (310mg, 58%) as a white solid.

MS and NMR details are given hereinbefore.

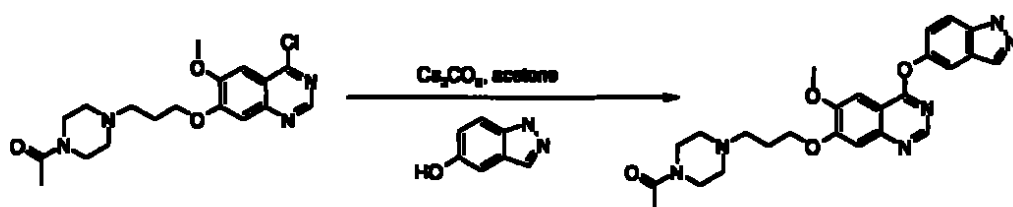
72
↑

The starting material was prepared as follows:

2-(4-Acetylpiperazin-1-yl)ethanol (500mg, 2.90mmol), (prepared as described for the starting material in this example hereinbefore), was dissolved in methylene chloride (10ml) and triethylamine (445μl, 3.19mmol) and 4-toluenesulphonyl chloride (609mg, 3.19mmol) were
5 added and the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (98/2) to give 1-acetyl-4-(2-chloroethyl)piperazine (300mg, 54%) as an oil.

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.08 (s, 3H); 2.48 (br t, 2H); 2.52 (br t, 2H); 2.75 (t, 2H); 3.48
10 (br t, 2H); 3.59 (t, 2H); 3.63 (br t, 2H)

Example 29



A mixture of 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline
15 (235mg, 0.62mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), 5-hydroxyindazole (100mg, 0.75mmol) and cesium carbonate (303mg, 0.93mmol) in acetone (15ml) was heated at reflux for 1.25 hours. The mixture was cooled, filtered and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (96/4). The residue was
20 further purified by preparative HPLC to give 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-(1H-indazol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (127mg, 43%) as a white foam.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.98 (m, 5H); 2.33 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.48 (t, 2H); 3.42 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 7.26 (dd, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.65 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 13.15 (br s, 1H)

25 MS -ESI: 477.6 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows:

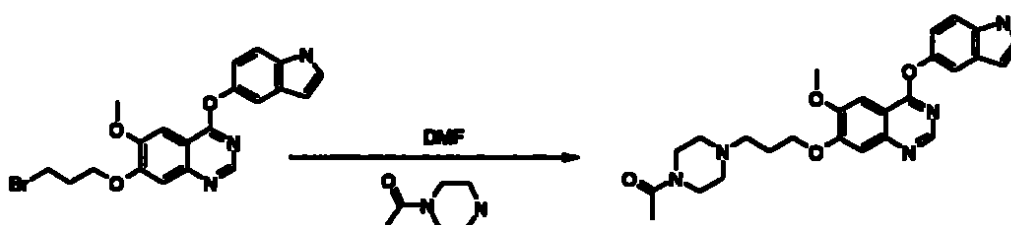
5-Methoxyindazole (1.7g, 11.5mmol), (Tetrahedron, 1994, 50, 3529), was dissolved in methylene chloride (35ml) and cooled in an ice/water bath. Boron tribromide (57.4ml of a 1M solution in methylene chloride, 57.4mmol) was added over 10 minutes and then the mixture

allowed to warm to ambient temperature. The mixture was stirred for 2 hours and then re-cooled in an ice/water bath. 2N Sodium hydroxide was slowly added until pH8. The precipitated solid was filtered off and dried under vacuum at 60°C overnight. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (95/5) to give 5-hydroxyindazole (1.0g, 65%) as a brown solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.87 (dd, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 12.69 (s, 1H)

MS-ESI: 135 [M+H]⁺

10 Example 30

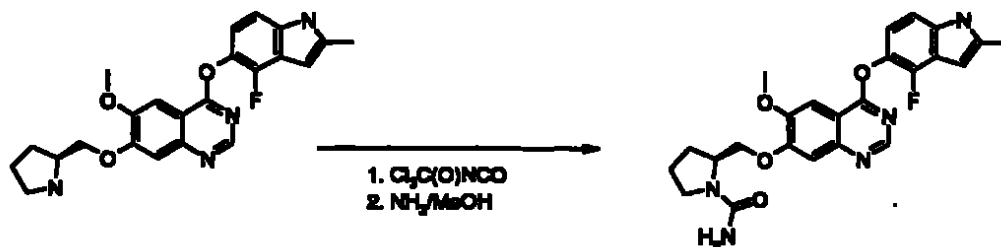


A mixture of 7-(3-bromopropoxy)-4-(1H-indol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (200mg, 0.47mmol), (WO 00/47212 A1, Example 314), and 1-acetylpiperazine (180mg, 1.40mmol) in *N,N*-dimethylformamide (4ml) was stirred at ambient temperature for 3 hours.

15 The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with brine (x2), dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. Column chromatography of the residue (5% methanol/dichloromethane) gave 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-(1H-indol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (109mg, 49%) as a white solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.97 (m, 5H); 2.32 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.48 (t, 2H); 3.42 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 6.43 (s, 1H); 6.96 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.42 (m, 3H); 7.58 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 11.17 (br s, 1H)

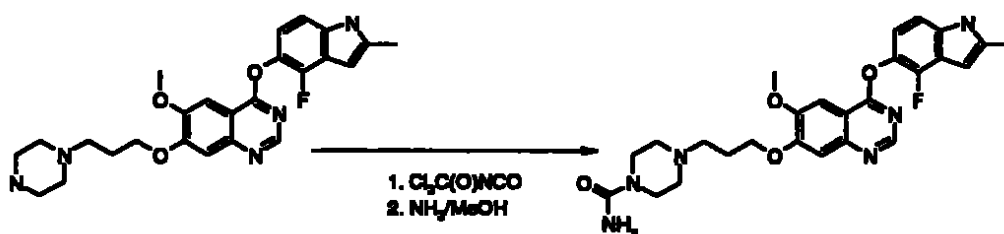
MS-ESI: 476.6 [MH]⁺

73
f**Example 31**

4-[(4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline (60mg, 0.14mmol), (prepared as described for the starting material in Example 12), was dissolved in pyridine (3ml) and cooled to 0°C. Trichloroacetyl isocyanate (17μl, 0.14mmol) was added and the mixture stirred for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in 7N ammonia in methanol and stirred at ambient temperature overnight and then at 50°C for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography of the residue (2% to 5% methanol/dichloromethane) gave 7-[(2S)-1-carbamoylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (40mg, 69%) as a yellow solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 1.80-2.50 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.17 (m, 3H); 5.85 (s, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

MS-ESI: 466.5 $[\text{MH}]^+$

Example 32

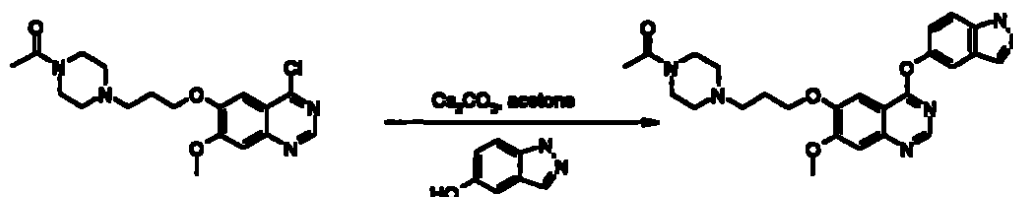
4-[(4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)quinazoline (240mg, 0.52mmol), (prepared as described for the starting material in Example 15), was dissolved in pyridine (5ml) and cooled to 0°C. Trichloroacetyl isocyanate (61μl, 0.52mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 1 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in 7N ammonia in methanol and stirred at 45°C for 2.5 hours. Aqueous ammonia (1ml) was added and the

mixture was stirred at 60°C for 1.5 hours and then at ambient temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography of the residue using methylene chloride/methanol (90/10) followed by methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (90/10) gave a solid which was suspended in methanol and filtered to give 7-[3-[4-carbamoylpiperazin-1-yl]propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (120mg, 46%) as a pale yellow solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.98 (m, 2H); 2.32 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 2.48 (t, 2H); 3.28 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 5.88 (s, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

10 MS-ESI: 509.6 [MH]⁺

Example 33



A mixture of 6-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-chloro-7-methoxyquinazoline (235mg, 0.62mmol), 5-hydroxyindazole (100mg, 0.75mmol), (prepared as described for the starting material in Example 29), and cesium carbonate (303mg, 0.93mmol) in acetone (20ml) was heated at reflux for 2 hours. The mixture was filtered and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (95/5) to give 6-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-(1*H*-indazol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline (200mg, 68%) as a pale green solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.95 (s, 3H); 2.00 (m, 2H); 2.34 (br t, 2H); 2.41 (br t, 2H); 2.4 (t, 2H); 2.5 (m, 2H); 3.42 (m, 4H); 4.01 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 7.29 (dd, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.63 (m, 2H); 7.68 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 13.18 (br s, 1H)

MS-ESI: 477.6 [MH]⁺

25 The starting material was prepared as follows:

6-Acetoxy-4-chloro-7-methoxyquinazoline (10.0g, 39.6mmol), (WO 01/04102, Table VI examples), was added in portions to a stirred 7*N* methanolic ammonia solution (220 ml) and the mixture cooled to 10°C in an ice/water bath. Initially the solid dissolved to give a yellow solution which then deposited a yellow precipitate. After stirring for one hour the

74
/

precipitate was filtered off, washed with diethyl ether and dried thoroughly under high vacuum to give 4-chloro-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (5.65g, 67.8%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 3.96 (s, 3H); 7.25 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 8.68 (s, 1H)

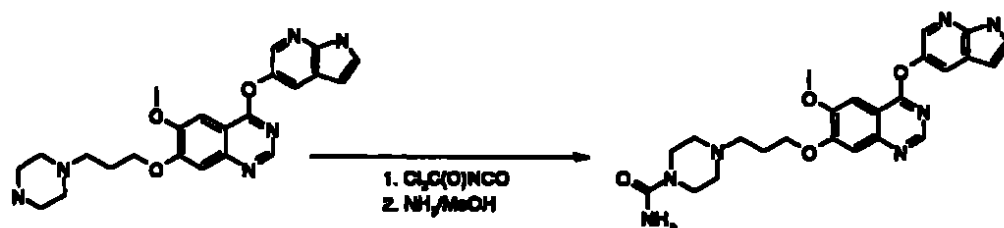
MS-ESI: 211 [M+H]⁺

5 Diethyl azodicarboxylate (991 mg, 5.7mmol) was added dropwise to a solution of 4-chloro-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (1g, 4.75 mmol), 3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (972mg, 5.22 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1 or Example 7), and triphenylphosphine (1.74g, 6.65 mmol) in methylene chloride (25ml). The mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours. The solution was poured onto silica
10 and eluted with methylene chloride, followed by methylene chloride/methanol (97/3 followed by 92/8). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give 6-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-chloro-7-methoxyquinazoline (1.3g, 72%).

NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.0 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)

15 MS-ESI: 379 [M+H]⁺

Example 34



4-(7-Azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)quinazoline (200mg,
20 0.46mmol) was dissolved in pyridine (5ml) and cooled to 0°C. Trichloroacetyl isocyanate (55μl, 0.46mmol) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 3 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in 7N ammonia in methanol and stirred at ambient temperature for 20 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography eluting with
25 methylene chloride/methanol (90/10) to give 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[3-(4-carbamoylpiperazin-1-yl)propoxy]quinazoline (95mg, 43%) as a white solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.01 (m, 2H); 2.35 (br t, 4H); 2.48 (t, 2H); 3.3 (m, 4H); 4.01 (s, 3H); 4.27 (t, 2H); 5.91 (s, 2H); 6.50 (dd, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.57 (t, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.51 (s, 1H); 11.78 (br s, 1H)

MS-ESI: 478.6 [MH]⁺

The starting material was prepared as follows :

4-Chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (1.7g, 0.08mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), *tert*-butyl 4-(3-hydroxypropyl)piperazine-1-carboxylate 5 (2.17g, 8.89mmol), (prepared as described for the starting material in Example 15), and triphenylphosphine (2.97g, 11.3mmol) were added to dichloromethane (42.5ml). Diisopropyl azodicarboxylate (1.91ml, 9.70mmol) was added and the reaction mixture stirred at ambient temperature for 1.5 hours and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (95/5 followed 10 by 92/8) to give the product containing a single impurity. A second column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (96/4) gave *tert*-butyl 4-(3-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]propyl)piperazine-1-carboxylate (3.0g, 99%) as a white solid.

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.46 (s, 9H); 2.12 (m, 2H); 2.42 (t, 4H); 2.57 (t, 2H); 3.44 (t, 15 4H); 4.05 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.85 (s, 1H)

MS-ESI: 437.1, 439.0 [MH]⁺

tert-Butyl 4-(3-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]propyl)piperazine-1-carboxylate (2.0g, 4.42mmol) was dissolved in *N,N*-dimethylacetamide (60ml) and 5-hydroxy-7-azaindole (651mg, 4.86mmol), (prepared as described for the starting material in Example 20 2), and potassium carbonate (671mg, 4.86mmol) added. The reaction mixture was heated at 85°C for 3 hours. The mixture was cooled, filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography of the residue (8-10% methanol/dichloromethane) gave 4-(7-azaindol-5-yl)oxy)-7-(3-[4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]propoxy)-6-methoxyquinazoline (2.0g, 85%) as a white solid.

25 ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 1.47 (s, 9H); 2.14 (m, 2H); 2.44 (t, 4H); 2.59 (t, 2H); 3.45 (t, 4H); 4.07 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 6.55 (m, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.41 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.61 (s, 1H); 9.80 (br s, 1H)

MS-ESI: 535.0 [MH]⁺

4-(7-Azaindol-5-yl)oxy)-7-(3-[4-(*tert*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]propoxy)-6-methoxyquinazoline (1.9g, 3.55mmol) was suspended in dichloromethane (60ml) and 30 trifluoroacetic acid (2ml) added dropwise. All solid dissolved at this point giving an orange solution which was stirred for 3 hours at ambient temperature. More trifluoroacetic acid (4ml)

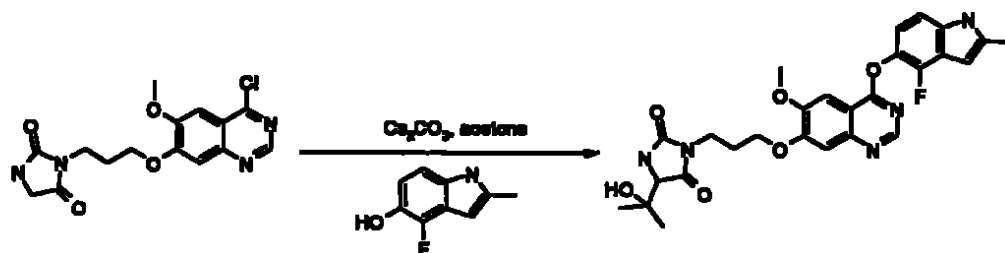
75
20

was added and the mixture stirred overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue concentrated from dichloromethane (x3) and toluene to remove trifluoroacetic acid. The residue was dissolved in methanol, placed on an Isolute SCX column, washed with methanol and then eluted with 7N ammonia in methanol. The product was then
 5 purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (95/5 followed by 93/7) to give 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)quinazoline (660mg, 43%) as a white foam.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.95 (m, 2H); 2.30 (m, 4H); 2.41 (t, 2H); 2.68 (t, 4H); 3.97 (s, 3H), 4.22 (t, 2H); 6.46 (d, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.17 (d,
 10 1H); 8.48 (s, 1H); 11.76 (br s, 1H)

MS-ESI: 435.6 [MH]⁺

Example 35



A mixture of 4-chloro-7-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propoxy]-6-methoxyquinazoline (200mg, 0.57mmol), 4-fluoro-5-hydroxy-2-methylindole (113mg, 0.68mmol), (prepared as described for the starting material in Example 1), and caesium carbonate (279mg, 0.86mmol) in acetone (15ml) was heated at reflux for 4 hours. The mixture was cooled, filtered and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was
 20 purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (97/3 followed by 95/5) to give 7-[3-[2,5-dioxo-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)imidazolidin-1-yl]propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (87mg, 28%) as a brown foam.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.17 (s, 3H); 1.22 (s, 3H); 2.06 (m, 2H); 2.42 (s, 3H); 3.57 (t, 2H); 3.84 (d, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.78 (s, 1H); 6.25 (s, 1H); 6.99 (t, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 11.32 (br s, 1H)

MS-ESI: 538.6 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows:

Imidazolidine-2,4-dione (1.0g, 9.99mmol), 3-benzyloxypropan-1-ol (1.9ml, 12.0mmol) and triphenylphosphine (3.1g, 12.0mmol) were stirred in methylene chloride (20ml) and cooled to 0°C. Diisopropyl azodicarboxylate (2.36µl, 12.0mmol) in dichloromethane (5ml) was
5 slowly added and the mixture stirred at ambient temperature overnight. The mixture was washed with water, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (98/2) to give 3-(3-benzyloxypropyl)imidazolidine-2,4-dione (1.3g, 53%, containing 7% w/w triphenylphosphine oxide) as a pale yellow solid.

10 ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.76 (m, 2H); 3.40 (m, 4H); 3.83 (d, 2H); 4.41 (s, 2H); 7.31 (m, 5H); 7.94 (br s, 1H)

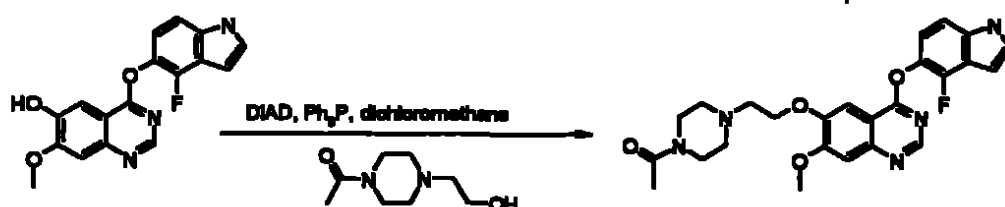
3-(3-Benzyloxypropyl)imidazolidine-2,4-dione (1.3g, 5.26mmol) was dissolved in methanol (15ml) and the system purged with nitrogen. 10% Palladium on carbon (130mg, 10% by mass) and a few drops of glacial acetic acid were added and the mixture stirred under
15 a hydrogen atmosphere (1 atmosphere) for 3 days. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (98/2 to 95/5) to give 3-(3-hydroxypropyl)imidazolidine-2,4-dione (606mg, 73%) as a viscous oil which crystallised on standing.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.65 (m, 2H); 3.39 (m, 4H); 3.88 (s, 2H); 4.44 (t, 1H), 7.96
20 (br s, 1H)

A mixture of 4-chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (665mg, 3.16mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), 3-(3-hydroxypropyl)imidazolidine-2,4-dione (600mg, 3.79mmol) and triphenylphosphine in dichloromethane (15ml) was stirred and cooled to 0°C. Diisopropyl azodicarboxylate (747µl,
25 3.79mmol) in dichloromethane (5ml) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 3 hours. Initially all material went into solution but later a precipitate formed. The mixture was concentrated and the solid residue suspended in methanol, filtered and dried in air to give 4-chloro-7-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)propoxy]-6-methoxyquinazoline (765mg, 69%) as a pale yellow solid.

30 ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.09 (m, 2H); 3.58 (t, 2H); 3.88 (d, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 7.39 (s, 1H), 7.41 (s, 1H); 7.99 (br s, 1H); 8.87 (s, 1H)

MS-ESI: 351.5 and 353.5 [MH]⁺

76
/**Example 36**

A mixture of 4-[(4-fluoro-1H-indol-5-yl)oxy]-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline
 5 (260mg, 0.80mmol), (prepared as described for the starting material in Example 10), 2-(4-
 acetylpiperazin-1-yl)ethanol (165mg, 0.96mmol), (prepared as described for the starting
 material in Example 28), and triphenylphosphine (252mg, 0.96mmol) in dichloromethane
 (15ml) was stirred and cooled in an ice/water bath. Diisopropyl azodicarboxylate (189μl,
 0.96mmol) was added. The mixture was stirred for 3 hours and then a further 0.5 mole
 10 equivalent of 2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethanol, triphenylphosphine and diisopropyl
 azodicarboxylate were added. The mixture was stirred for a further 1 hour and then
 concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography
 eluting with methylene chloride/methanol (95/5) to give 6-[2-(4-acetylpiperazin-1-
 yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-1H-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline (260mg, 68%) as a white
 15 solid.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.98 (s, 3H); 2.45 (m, 2H); 2.55 (m, 2H); 2.83 (t, 2H); 3.43
 (m, 4H); 4.00 (s, 3H); 4.33 (t, 2H); 6.55 (s, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.48
 (t, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 11.52 (br s, 1H)

MS-ESI: 480.1 [MH]⁺

20

Example 37

4-[(4-Fluoro-1H-indol-5-yl)oxy]-7-methoxy-6-(piperidin-4-ylmethoxy)quinazoline
 (210mg, 0.50mmol) was suspended in dichloromethane (7ml) and diisopropylethylamine
 25 (104μl, 0.60mmol) and acetyl chloride (42μl, 0.60mmol) were added. All solid material went
 into solution. The mixture was stirred at ambient temperature overnight. The mixture was

washed with brine, followed by saturated aqueous sodium hydrogen carbonate, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (98/2) to give 6-[(1-acetylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline

5 (146mg, 63%) as a white foam.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.14-1.36 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.01 (s, 3H); 2.12 (m, 1H); 2.61 (br t, 1H); 3.09 (br t, 1H); 3.87 (br d, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.09 (d, 2H); 4.41 (br d, 1H); 6.55 (s, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 11.49 (br s, 1H)

10 MS-ESI: 465.1 [MH]⁺

The starting material was prepared as follows:

A mixture of 4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (250mg, 0.77mmol), (prepared as described for the starting material in Example 10), *tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate (199mg, 0.92mmol), (prepared as described for the
15 starting material in Example 11), and triphenylphosphine (242mg, 0.92mmol) in dichloromethane (15ml) was stirred and cooled to 0°C. Diisopropyl azodicarboxylate (182μl, 0.92mmol) in dichloromethane (2ml) was added. The mixture was stirred for 3 hours and then a further 0.5 mole equivalent of *tert*-butyl 4-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate, triphenylphosphine and diisopropyl azodicarboxylate added. The mixture was stirred for 1
20 hour and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/hexane (1/1) followed by methylene chloride/methanol (99/1) to give 6-[1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline (306mg containing 10% w/w triphenylphosphine oxide) which was used without further purification in the next step.

25 MS-ESI: 523.1 [MH]⁺

6-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline (306mg containing 10% w/w triphenylphosphine oxide) was dissolved in 1,4-dioxane (5ml) and 4M hydrogen chloride in 1,4-dioxane (5ml) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 2.5 hours and then concentrated under reduced
30 pressure. The residue was dissolved in methanol and adsorbed onto an Isolute SCX column, washed with methanol and then eluted with 7N ammonia in methanol to give 4-[(4-fluoro-1*H*-

77
JF

indol-5-yl)oxy]-7-methoxy-6-(piperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (215mg, 66% over two steps).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.24 (m, 2H); 1.75 (br d, 2H); 1.93 (m, 1H); 2.98 (br d, 2H); 4.01 (m, 5H); 6.55 (s, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.61 (s, 1H);

5 8.50 (s, 1H); 11.50 (s, 1H)

MS-ESI: 423.1 [MH]⁺

Example 38



10 4-[(4-Fluoro-1H-indol-5-yl)oxy]-7-methoxy-6-(piperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (215mg, 0.53mmol) was suspended in dichloromethane (10ml) and diisopropylethylamine (110μl, 0.63mmol) and acetyl chloride (45μl, 0.63mmol) were added. The mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. The mixture was washed with brine, followed by aqueous sodium hydrogen carbonate, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The

15 residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (98/2) to give 6-[(1-acetyl-4-piperidin-4-yl)oxy]-4-[(4-fluoro-1H-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline (128mg, 54%) as a white foam.

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.67 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 2.09 (m, 5H); 3.35 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.06 (s, 3H); 5.00 (m, 1H); 6.61 (s, 1H); 7.16 (t, 1H);

20 7.63 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 11.55 (br s, 1H)

MS-ESI: 451.1 [MH]⁺

The starting material was prepared as follows:

4-[(4-Fluoro-1H-indol-5-yl)oxy]-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (700mg, 2.15mmol), (prepared as described for the starting material in Example 10), *tert*-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (520mg, 2.58mmol) and triphenylphosphine (677mg, 2.58mmol) were stirred in dichloromethane (20ml) and cooled to 0°C. Diisopropyl azodicarboxylate (508μl, 2.58mmol) in dichloromethane (3ml) was added and the mixture stirred at ambient temperature overnight. The mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl

acetate/isohexane (1/1) followed by methylene chloride/methanol (99/1) to give 6-[(1-*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline (933mg containing 35% w/w triphenylphosphine oxide) which was used directly in the next step without further purification.

5 MS-ESI: 509.2 [MH]⁺

6-[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yloxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline (933mg containing 35% w/w triphenylphosphine oxide) was dissolved in 1,4-dioxane (5ml) and 4M hydrogen chloride in 1,4-dioxane (10ml) was added. The mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour and then concentrated under reduced pressure.

10 The residue was dissolved in methanol and adsorbed onto an Isolute SCX column, washed with methanol and then eluted with 7N ammonia in methanol to give 4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxy-6-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (430mg, 49% over two steps), approximately 86% pure. Used without further purification.

MS-ESI: 409.1 [MH]⁺

15

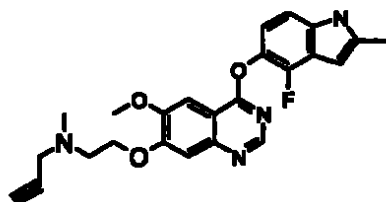
Example 39



4-[(4-Fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxy-6-(piperidin-4-yloxy)quinazoline (215mg, 0.53mmol), (prepared as described for the starting material in Example 38), was suspended in dichloromethane (10ml) and diisopropylethylamine (110μl, 0.63mmol) and methane sulphonyl chloride (49μl, 0.63mmol) were added. All solid material went into solution. The mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. The mixture was washed with brine, followed by aqueous sodium hydrogen carbonate, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (98/2) to give 4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxy-6-[(1-(methylsulphonyl)piperidin-4-yl)oxy]quinazoline (168mg, 66%) as a white foam.

25

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.85 (m, 2H); 2.12 (m, 2H); 2.91 (s, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.87 (m, 1H); 6.55 (s, 1H); 7.10 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 11.49 (s, 1H)

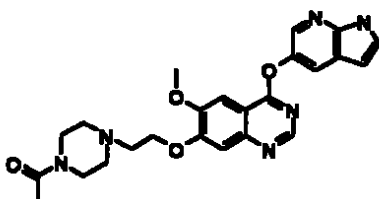
78
25MS-ESI: 487.1 [MH]⁺**Example 40**

5 A stirred solution of 7-(2-bromoethoxy)-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (250 mg, 0.56 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 17), in DMF (2.5 ml) was treated with *N*-methylpropargylamine (116 mg, 1.68 mmol) and stirred at ambient temperature overnight. The solvent was evaporated under vacuum and the residue purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol

10 (saturated with ammonia) (92/8). The relevant fractions were combined and evaporated under vacuum to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-{2-[*N*-methyl-*N*-(2-propynyl)amino]ethoxy}quinazoline as a white solid. (165 mg, 68%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) : 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s,

15 1H), 8.50 (s, 1H), and 11.29 (s, 1H)

MS-ESI: 435 [M+H]⁺**Example 41**

20 A mixture of 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline (224 mg, 0.61 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 28), 5-hydroxy-7-azaindole (91 mg, 0.68 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), and potassium carbonate (94 mg, 0.68 mmol) in DMA (5 ml) was stirred at 85°C for 2 hours, allowed to cool to ambient temperature and the solvent evaporated under vacuum. The

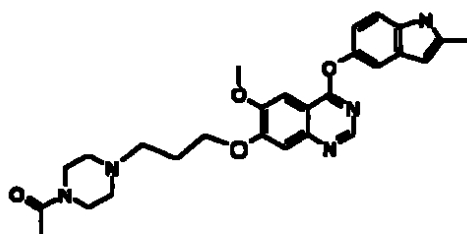
25 residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (95/5) to give a white solid. This was triturated with acetone,

filtered and dried to give 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline (227 mg, 80%)

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.03 (s, 3H), 2.57 (m, 4H), 2.91 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 6.48 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.54 (s, 1H) and 9.59 (s, 1H)

MS -ESI: 463 [M+H]⁺

Example 42



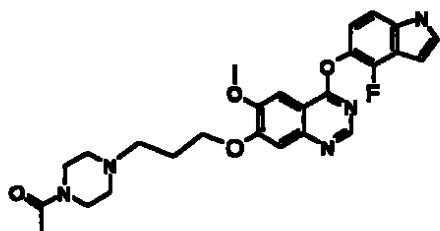
10

A mixture of 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline (190 mg, 0.50 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), 5-hydroxy-2-methylindole (81 mg, 0.55 mmol), (WO 00/47212, Example 48), and potassium carbonate (76 mg, 0.55 mmol) in DMA (6 ml) was stirred at 85°C for 3 hours, allowed to cool to ambient temperature and the solvent evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8) to give a white solid. This was triturated with a mixture of ether and acetone, filtered and dried to give 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-6-methoxy-4-[(2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]quinazoline (130 mg, 53%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.02 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.41 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H) and 8.52 (s, 1H)

MS-ESI: 490 [M+H]⁺

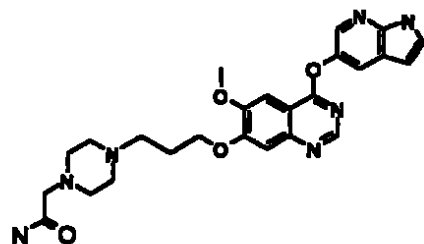
25

Example 43

A mixture of 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-chloro-6-methoxyquinazoline (190 mg, 0.50 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), 4-fluoro-5-hydroxyindole (83 mg, 0.55 mmol), (WO 00/47212, Example 242), and potassium carbonate (76 mg, 0.55 mmol) in DMA (6 ml) was stirred at 85°C for 3 hours, allowed to cool to ambient temperature and the solvent evaporated under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8) to give a white solid. This was triturated with acetone, filtered and dried to give 7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (75 mg, 30%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.03 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 6.60 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H) and 8.56 (s, 1H)

MS-ESI: 494 [M+H]⁺

Example 44

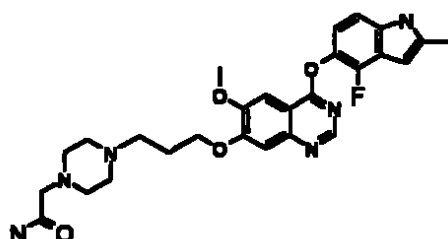
A mixture of 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)quinazoline (87 mg, 0.2 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 34), iodoacetamide (41 mg, 0.22 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (26 mg, 0.22 mmol) in acetonitrile (5 ml) was stirred at reflux for 1 hour and allowed to cool to ambient temperature. The crude reaction mixture was loaded onto a silica column and eluted using methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8) solvent. The relevant fractions

were combined and evaporated under vacuum to give a residue which was triturated with acetone, filtered and dried to give 4-(7-aza¹indol-5-yloxy)-7-[3-(4-carbamoylmethyl)piperazin-1-yl]propoxy]-6-methoxyquinazoline (62 mg, 63%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.07 (m, 2H), 2.51 (m, 10H), 2.96 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 5.57 (br s, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.78 (d, 1H); 8.21 (d, 1H); 8.53 (s, 1H) and 9.37 (s, 1H)

MS-ESI: 492 [M+H]⁺

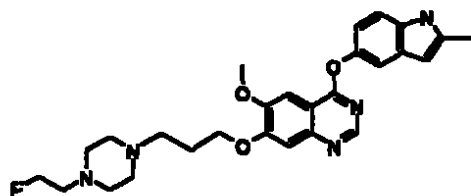
Example 45



10 A mixture of 4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-(3-piperazin-1-ylpropoxy)quinazoline (370 mg, 0.8 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 15), iodoacetamide (162 mg, 0.88 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (230 mg, 1.80 mmol) in acetonitrile (10 ml) was stirred at reflux for 1 hour and allowed to cool to ambient temperature. The solvent was removed under vacuum and the residue purified by
15 column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8) solvent. The relevant fractions were combined and evaporated under vacuum to give a solid which was triturated with acetone, filtered and dried to give 7-[3-(4-carbamoylmethylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (132 mg, 32%).

20 ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.06 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (m, 10H), 2.95 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.21 (t, 2H), 5.33 (br s, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H)

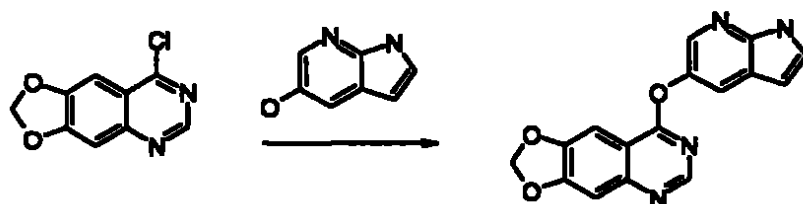
MS-ESI: 523 [M+H]⁺

80
78**Example 46**

- A solution of 4-chloro-7-(3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy)-6-methoxyquinazoline (240 mg, 0.63 mmol) in DMA (5 ml) was treated with potassium carbonate (96 mg, 0.69 mmol) and 5-hydroxy-2-methylindole (102 mg, 0.69 mmol), (WO 00/47212, Example 48), and stirred at 85°C for 4 hours. The mixture was cooled and the solvent evaporated under vacuum to give a residue which was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8).
- 10 Evaporation of the relevant fractions gave an oil which crystallised on trituration with ether to give 7-(3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy)-6-methoxy-4-[(2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]quinazoline (150 mg, 48%).
- ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.06 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (m, 10H), 2.60 (t, 1H), 2.67 (t, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H)
- 15 MS-ESI: 494 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows:-

- A suspension of 4-chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (202 mg, 0.96 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), in methylene chloride (10 ml)
- 20 was treated with triphenylphosphine (352 mg, 1.35 mmol), 3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propan-1-ol (200 mg, 1.06 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 27), and diisopropyl azodicarboxylate (226 mg, 1.15 mmol) and the mixture stirred at ambient temperature for 2 hours. The crude reaction mixture was loaded onto a silica column and eluted using methylene chloride/methanol (95/5). The relevant fractions were combined
- 25 and evaporated under vacuum to give 4-chloro-7-(3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy)-6-methoxyquinazoline (208 mg, 57%) as a white solid.
- ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.12 (t, 2H), 2.57 (m, 10H), 2.66 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.28 (t, 2H), 4.49 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)
- MS-ESI: 383 [M+H]⁺

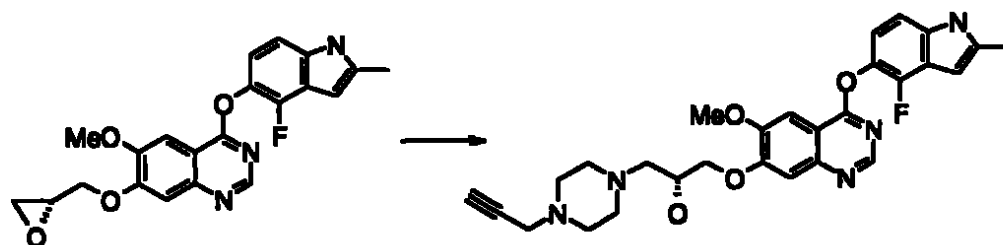
Example 47

5

8-Chloro[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazoline (100 mg, 0.48 mmol), (WO 9749688), was dissolved in dimethylacetamide (2.5 ml). 5-Hydroxy-7-azaindole (71 mg, 0.53 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), and potassium carbonate (73 mg, 0.53 mmol) were added and the mixture heated to 85 °C for 3 hours. The reaction mixture was cooled, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (91/9) to yield 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6,7-methylenedioxyquinazoline (92 mg, 63%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 6.30 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.75 (br s, 1H)

15 MS-ESI: 307 [M+H]⁺

Example 48

20

4-[(4-Fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2R)-oxiran-2-ylmethoxy]quinazoline (200 mg, 0.5 mmol) was dissolved in dimethylformamide (2 ml) and added to a solution of 1-prop-2-yn-1-ylpiperazine di-trifluoroacetic acid salt (535 mg, 1.5 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 26), and potassium

25

81

carbonate (414 mg, 3 mmol) in dimethylformamide (3 ml). The reaction was heated to 60°C and left overnight. The reaction mixture was cooled, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (94/6) to give 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-[(2*R*)-2-hydroxy-3-[4-prop-2-yn-1-yl]piperazin-1-yl]propoxy-6-methoxyquinazoline (200 mg, 76%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H), 2.40 (m, 10H), 3.05 (t, 1H), 3.20 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.30 (br s, 1H)

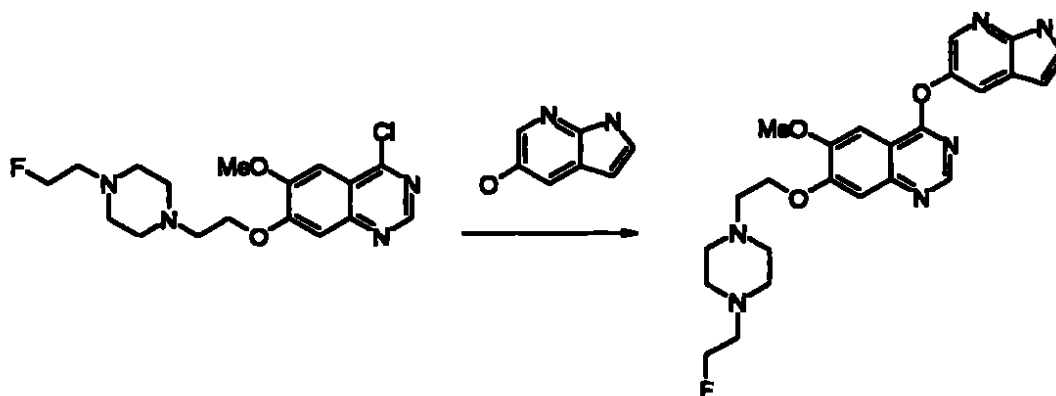
10 MS-ESI: 520 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows:

4-(4-Fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (339 mg, 1 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 7), was dissolved in dimethylacetamide (5 ml) under nitrogen. (2*R*) Glycidyl tosylate (285 mg, 1.25 mmol) and 15 potassium carbonate (345 mg, 2.5 mmol) were added and the reaction stirred at ambient temperature for 2.5 hours, then warmed to 40°C and left overnight. The solvent was removed under vacuum and the residue partitioned between water and dichloromethane. The organic phase was washed with brine and dried (Na₂SO₄). The residue was purified by column chromatography, eluting with methylene chloride/methanol (97/3) to give 4-[(4-Fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*R*)-oxiran-2-ylmethoxy]quinazoline (339 mg, 85%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.30 (br s, 1H)

25 MS-ESI: 396 [M+H]⁺

Example 49

4-Chloro-7-{2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxyquinazoline (172 mg, 0.47 mmol) was dissolved in dimethylacetamide (5 ml). 5-Hydroxy-7-azaindole (69 mg, 0.51 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), and potassium carbonate (71 mg, 0.51 mmol) were added and the mixture heated to 85 °C for 4 hours. The reaction mixture was cooled, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (94/6). The fractions containing the expected product were evaporated under vacuum and the residue was suspended in acetone, filtered and dried under vacuum to give 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-{2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxyquinazoline (123 mg, 56%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.60 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H)

MS-ESI: 467 [M+H]⁺

The starting material was prepared as follows:

1-(2-Fluoroethyl)piperazine diTFA salt (464 mg, 1.29 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 27), was dissolved in acetonitrile (3.5 ml). Potassium carbonate (889 mg, 6.44 mmol) and 2-bromoethanol (95 µl, 1.34 mmol) were added and the mixture heated to 85°C and left overnight. More bromoethanol (95 µl, 1.34 mmol) was added and the reaction mixture heated at 85°C for a further 2 hours. The reaction mixture was cooled, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography eluting

82


with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8) to give 2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethanol (151 mg, 66%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.60 (m, 10H), 2.65 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 3.60 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.65 (t, 1H)

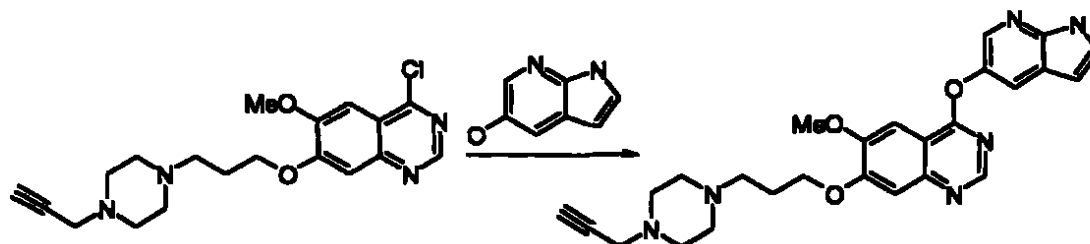
5 MS-ESI: 177 [M+H]⁺

4-Chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (146 mg, 0.69 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), was suspended in dichloromethane (7.5 ml). Triphenylphosphine (254 mg, 0.97 mmol) and 2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethanol (134 mg, 0.76 mmol) were added. Diisopropyl azodicarboxylate (165 μ l, 0.83 mmol) was then
10 added dropwise. The reaction mixture was stirred for 2.25 hours at ambient temperature and then loaded directly onto a silica column and eluted with methylene chloride/methanol (92/8) to give 4-chloro-7-{2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy}-6-methoxyquinazoline (172 mg, 67%).

¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) 2.65 (10H, m), 2.95 (2H, t), 4.05 (3H, s), 4.30 (2H, t), 4.50 (1H, t), 4.65 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.85 (1H, s)

MS-ESI: 369 and 371 [M+H]⁺

Example 50



20

4-Chloro-6-methoxy-7-[3-(4-prop-2-yn-1-yl)piperazin-1-yl]propoxyquinazoline (300 mg, 0.8 mmol) was dissolved in dimethylacetamide (10 ml). 5-Hydroxy-7-azaindole (118 mg, 0.88 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 2), and potassium carbonate (122 mg, 0.88 mmol) were added and the mixture heated to 85°C for 1.5 hours.

25 The reaction mixture was cooled, filtered and concentrated. The resulting residue was preabsorbed on silica and eluted with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (90/10) to give 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[3-(4-prop-2-yn-1-yl)piperazin-1-yl]propoxyquinazoline (288 mg, 76%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 10H), 3.10 (t, 1H), 3.25 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.20 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.75 (br s, 1H)

MS-ES: 473 [M+H]⁺

5 The starting material was prepared as follows:

1-Prop-2-yn-1-ylpiperazine diTFA salt (704 mg, 2 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 26), was dissolved in acetonitrile (5 ml). Potassium carbonate (1.38 g, 10 mmol) and 3-bromopropan-1-ol (180 µL, 2 mmol) were added and the mixture heated to 85°C for 6.5 hours. The reaction mixture was cooled, filtered and concentrated to
10 give an oil. This was triturated with diethyl ether to give a white solid, which was partitioned between dichloromethane and water. The organic phase was then dried (MgSO₄) and concentrated to give 3-(4-prop-2-yn-1-ylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (286 mg, 79%).

¹H NMR Spectrum (CDCl₃) 1.70 (m, 2H), 2.25 (t, 1H), 2.60 (m, 10H), 3.25 (d, 2H), 3.80 (t, 2H)

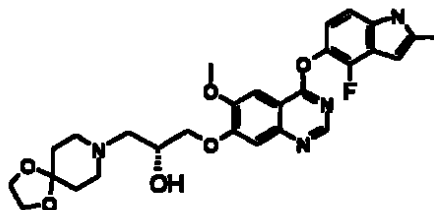
15 MS-ESI: 183 [M+H]⁺

4-Chloro-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline (300 mg, 1.42 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 4), was suspended in dichloromethane (15 ml). Triphenylphosphine (523 mg, 2 mmol) and 3-(4-prop-2-yn-1-ylpiperazin-1-yl)propan-1-ol (267 mg, 1.46 mmol) were added. Diisopropyl azodicarboxylate (340 µl, 1.71 mmol) was then
20 added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1.25 hours at ambient temperature and then loaded directly onto a silica column, and eluted with methylene chloride/methanol (90/8 followed by 90/10) to give 4-chloro-6-methoxy-7-[3-(4-prop-2-yn-1-ylpiperazin-1-yl)propoxy]quinazoline (409 mg, 77%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 10H), 3.10 (t, 1H), 3.20 (d, 2H),
25 4.00 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)

MS-ESI: 375 and 377 [M+H]⁺

Example 51



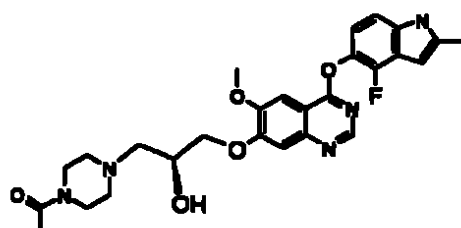
83

A mixture of 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*R*)-oxiran-2-ylmethoxy]quinazoline (200mg, 0.506 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 48), and 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane (195 μ l, 1.52 mmol) in DMF (3 ml) was stirred at 70°C under argon for 3 hours. The volatiles were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (95/5 followed by 90/10). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to dryness. The residue was triturated with diethyl ether, filtered and dried under vacuum to give 7-[(2*R*)-3-[(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)]-2-hydroxypropoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (190mg, 70%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 1.65 (t, 4H); 2.43 (s, 3H); 2.49-2.64 (m, 6H); 3.87 (s, 4H); 4.01 (s, 3H); 4.05 (br s, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.97 (d, 1H); 6.26 (s, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 11.31 (s, 1H)

MS-ESI : 539.5 [M+H]⁺

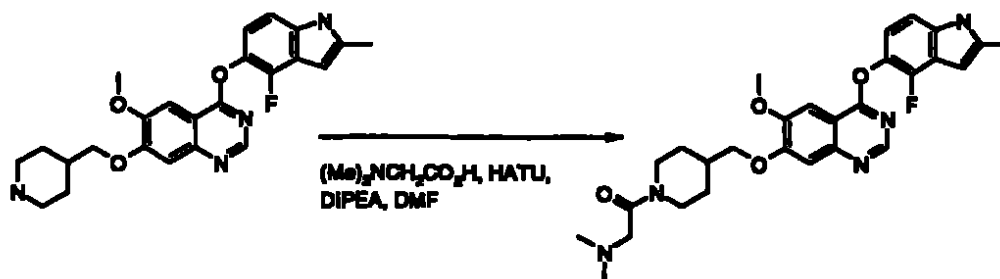
15 Example 52



Using an analogous procedure to that described for the preparation of Example 51, 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*R*)-oxiran-2-ylmethoxy]quinazoline (200mg, 0.506 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 48), was reacted with 1-acetyl-4-piperazine (195mg, 1.51 mmol) to give 7-[(2*R*)-3-[4-acetyl-1-piperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline (175mg, 66%).

¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) 2.00 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.35-2.60 (m, 6H); 3.40-3.52 (m, 4H); 4.02 (s, 3H); 4.11 (br s, 1H); 4.15 (dd, 1H); 4.27 (dd, 1H); 5.05 (d, 1H); 6.26 (s, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 11.36 (s, 1H)

MS-ESI : 524.5 [M+H]⁺

Example 53

- 4-[(4-Fluoro-2-methyl-1H-indol)-5-yloxy]-6-methoxy-7-(piperidin-4-ylmethoxy)quinazoline (500mg, 1.15 mmol), (prepared as described for the starting material in Example 11), *N,N*-dimethylglycine (142mg, 1.37mmol) and *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) (523mg, 1.37mmol) were stirred in *N,N*-dimethylformamide (4ml) and *N,N*-diisopropylethylamine (399 μ l, 2.29mmol) was added. The mixture was stirred for 1 hour, diluted with ethyl acetate, washed with brine followed by 2N aqueous sodium hydroxide. The organic layer was dried (MgSO_4) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (98/2) to give 7-[1-(*N,N*-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol)-5-yloxy]-6-methoxyquinazoline (455mg, 76%) as a white foam.
- MS-ESI: 522.1 $[\text{MH}]^+$
- ^1H NMR Spectrum: ($\text{DMSO}-d_6$) 1.33 (m, 2H); 1.87 (br d, 2H); 2.22 (m, 7H); 2.44 (s, 3H); 2.65 (br t, 1H); 3.10 (m, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.12 (m, 3H); 4.43 (br d, 1H); 6.27 (s, 1H); 7.01 (t, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 11.34 (br s, 1H)

Example 54

The following illustrate representative pharmaceutical dosage forms containing the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (hereafter compound X), for therapeutic or prophylactic use in humans:

25 (a)	<u>Tablet I</u>	<u>mg/tablet</u>
	Compound X	100
	Lactose Ph.Eur	182.75

84
5
9

- 160 -

	Croscarmellose sodium	12.0
	Maize starch paste (5% w/v paste)	2.25
	Magnesium stearate	3.0
5 (b)	<u>Tablet II</u>	<u>mg/tablet</u>
	Compound X	50
	Lactose Ph.Eur	223.75
	Croscarmellose sodium	6.0
	Maize starch	15.0
10	Polyvinylpyrrolidone (5% w/v paste)	2.25
	Magnesium stearate	3.0
(c)	<u>Tablet III</u>	<u>mg/tablet</u>
	Compound X	1.0
15	Lactose Ph.Eur	93.25
	Croscarmellose sodium	4.0
	Maize starch paste (5% w/v paste)	0.75
	Magnesium stearate	1.0
20 (d)	<u>Capsule</u>	<u>mg/capsule</u>
	Compound X	10
	Lactose Ph.Eur	488.5
	Magnesium stearate	1.5
25 (e)	<u>Injection I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
	Compound X	5.0% w/v
	1M Sodium hydroxide solution	15.0% v/v
	0.1M Hydrochloric acid (to adjust pH to 7.6)	
30	Polyethylene glycol 400	4.5% w/v
	Water for injection to 100%	

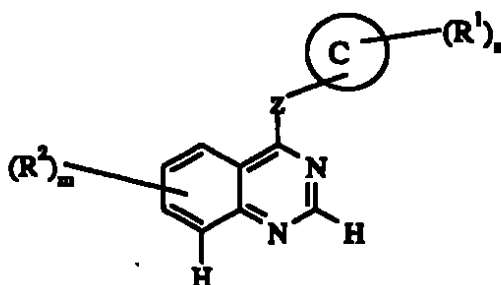
5	(f)	<u>Injection II</u>	<u>10 mg/ml</u>
		Compound X	1.0% w/v
		Sodium phosphate BP	3.6% w/v
		0.1M Sodium hydroxide solution	15.0% v/v
		Water for injection to 100%	
10	(g)	<u>Injection III</u>	<u>(1mg/ml buffered to pH6)</u>
		Compound X	0.1% w/v
		Sodium phosphate BP	2.26% w/v
		Citric acid	0.38% w/v
		Polyethylene glycol 400	3.5% w/v
		Water for injection to 100%	

Note

The above formulations may be obtained by conventional procedures well known in the pharmaceutical art. The tablets (a)-(c) may be enteric coated by conventional means, for example to provide a coating of cellulose acetate phthalate.

85
76**CLAIMS**

1. A compound of the formula I:



(I)

wherein:

ring C is an 8, 9, 10, 12 or 13-membered bicyclic or tricyclic moiety which moiety may be saturated or unsaturated, which may be aromatic or non-aromatic, and which optionally may contain 1-3 heteroatoms selected independently from O, N and S;

Z is -O-, -NH- or -S-;

n is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

m is 0, 1, 2 or 3;

R² represents hydrogen, hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkylsulphanyl, -NR³R⁴ (wherein R³ and R⁴, which may be the same or different, each represents hydrogen or C₁₋₃alkyl), or R⁵X¹- (wherein X¹ represents a direct bond, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- or -NR¹⁰- (wherein R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ and R¹⁰ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), and R⁵ is selected from one of the following twenty-two groups:

1) hydrogen, oxiranylC₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino;

2) C₁₋₃alkylX²C(O)R¹¹ (wherein X² represents -O- or -NR¹²- (in which R¹² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹¹ represents C₁₋₃alkyl, -NR¹³R¹⁴ or -OR¹⁵ (wherein R¹³, R¹⁴ and R¹⁵ which may be the same or different each represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl));

- 3) $C_{1-5}alkylX^3R^{16}$ (wherein X^3 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR¹⁷C(O)-, -C(O)NR¹⁸-, -SO₂NR¹⁹-, -NR²⁰SO₂- or -NR²¹- (wherein R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and R²¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R¹⁶ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 4) $C_{1-5}alkylX^4C_{1-5}alkylX^5R^{22}$ (wherein X^4 and X^5 which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²³C(O)-, -C(O)NR²⁴-, -SO₂NR²⁵-, -NR²⁶SO₂- or -NR²⁷- (wherein R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ and R²⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²² represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);
- 5) R²⁸ (wherein R²⁸ is a 5-6-membered saturated heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));
- 6) $C_{1-5}alkylR^{28}$ (wherein R²⁸ is as defined herein);
- 7) $C_{2-5}alkenylR^{28}$ (wherein R²⁸ is as defined herein);

86

- 164 -

- 8) $C_{2-3}alkynylR^{28}$ (wherein R^{28} is as defined herein);
- 9) R^{29} (wherein R^{29} represents a pyridone group, a phenyl group or a 5-6-membered aromatic heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-3 heteroatoms selected from O, N and S, which pyridone, phenyl or aromatic heterocyclic group may carry up to 5 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, amino, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkoxy$, $C_{1-4}hydroxyalkyl$, $C_{1-4}aminoalkyl$, $C_{1-4}alkylamino$, $C_{1-4}hydroxyalkoxy$, carboxy, trifluoromethyl, cyano, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{32}C(O)R^{33}$ (wherein R^{30} , R^{31} , R^{32} and R^{33} , which may be the same or different, each represents hydrogen, $C_{1-4}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_f ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from $C_{1-4}alkyl$));
- 10) $C_{1-3}alkylR^{29}$ (wherein R^{29} is as defined herein);
- 11) $C_{2-3}alkenylR^{29}$ (wherein R^{29} is as defined herein);
- 12) $C_{2-3}alkynylR^{29}$ (wherein R^{29} is as defined herein);
- 13) $C_{1-3}alkylX^6R^{29}$ (wherein X^6 represents $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{34}C(O)-$, $-C(O)NR^{35}-$, $-SO_2NR^{36}-$, $-NR^{37}SO_2-$ or $-NR^{38}-$ (wherein R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} and R^{38} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and R^{29} is as defined herein);
- 14) $C_{2-3}alkenylX^7R^{29}$ (wherein X^7 represents $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{39}C(O)-$, $-C(O)NR^{40}-$, $-SO_2NR^{41}-$, $-NR^{42}SO_2-$ or $-NR^{43}-$ (wherein R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} and R^{43} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and R^{29} is as defined herein);
- 15) $C_{2-3}alkynylX^8R^{29}$ (wherein X^8 represents $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{44}C(O)-$, $-C(O)NR^{45}-$, $-SO_2NR^{46}-$, $-NR^{47}SO_2-$ or $-NR^{48}-$ (wherein R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} and R^{48} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and R^{29} is as defined herein);
- 16) $C_{1-4}alkylX^9C_{1-4}alkylR^{29}$ (wherein X^9 represents $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{49}C(O)-$, $-C(O)NR^{50}-$, $-SO_2NR^{51}-$, $-NR^{52}SO_2-$ or $-NR^{53}-$ (wherein R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} and R^{53} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and R^{29} is as defined herein);
- 17) $C_{1-4}alkylX^9C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X^9 and R^{28} are as defined herein);

alkyl)amino, *N,N*-di(C₁₋₄alkylsulphonyl)amino, a C₃₋₇alkylene chain joined to two ring C carbon atoms, C₁₋₄alkanoylaminoC₁₋₄alkyl, carboxy or a group R⁵⁶X¹⁰ (wherein X¹⁰ represents a direct bond, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁷C(O)-, -C(O)NR⁵⁸-, -SO₂NR⁵⁹-, -NR⁶⁰SO₂- or -NR⁶¹- (wherein R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ and R⁶¹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl), and R⁵⁶ is selected from one of the following twenty-two groups:

1) hydrogen, oxiranylC₁₋₄alkyl or C₁₋₃alkyl which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, chloro, bromo and amino;

2) C₁₋₃alkylX¹¹C(O)R⁶² (wherein X¹¹ represents -O- or -NR⁶³- (in which R⁶³ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁶² represents C₁₋₃alkyl, -NR⁶⁴R⁶⁵ or -OR⁶⁶ (wherein R⁶⁴, R⁶⁵ and R⁶⁶ which may be the same or different each represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl));

3) C₁₋₃alkylX¹²R⁶⁷ (wherein X¹² represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁶⁸C(O)-, -C(O)NR⁶⁹-, -SO₂NR⁷⁰-, -NR⁷¹SO₂- or -NR⁷²- (wherein R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ and R⁷² each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁶⁷ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl or a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O)-(C₁₋₄alkyl)_fringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));

4) C₁₋₃alkylX¹³C₁₋₃alkylX¹⁴R⁷³ (wherein X¹³ and X¹⁴ which may be the same or different are each -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- or -NR⁷⁸- (wherein R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ and R⁷⁸ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁷³ represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl);

- 5) R^{79} (wherein R^{79} is a 5-6-membered saturated heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino, di(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkoxy, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkoxy and a group $-(O-)_f(C_{1-4}alkyl)_g$ ringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C_{1-4} alkyl));
- 6) $C_{1-3}alkylR^{79}$ (wherein R^{79} is as defined herein);
- 7) $C_{2-3}alkenylR^{79}$ (wherein R^{79} is as defined herein);
- 8) $C_{2-3}alkynylR^{79}$ (wherein R^{79} is as defined herein);
- 9) R^{80} (wherein R^{80} represents a pyridone group, a phenyl group or a 5-6-membered aromatic heterocyclic group (linked via carbon or nitrogen) with 1-3 heteroatoms selected from O, N and S, which pyridone, phenyl or aromatic heterocyclic group may carry up to 5 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, amino, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} aminoalkyl, C_{1-4} alkylamino, C_{1-4} hydroxyalkoxy, carboxy, trifluoromethyl, cyano, $-C(O)NR^{81}R^{82}$, $-NR^{83}C(O)R^{84}$ (wherein R^{81} , R^{82} , R^{83} and R^{84} , which may be the same or different, each represents hydrogen, C_{1-4} alkyl or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and a group $-(O-)_f(C_{1-4}alkyl)_g$ ringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from C_{1-4} alkyl));
- 10) $C_{1-3}alkylR^{80}$ (wherein R^{80} is as defined herein);
- 11) $C_{2-3}alkenylR^{80}$ (wherein R^{80} is as defined herein);
- 12) $C_{2-3}alkynylR^{80}$ (wherein R^{80} is as defined herein);
- 13) $C_{1-3}alkylX^{15}R^{80}$ (wherein X^{15} represents $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{85}C(O)-$, $-C(O)NR^{86}-$, $-SO_2NR^{87}-$, $-NR^{88}SO_2-$ or $-NR^{89}-$ (wherein R^{85} , R^{86} , R^{87} , R^{88} and R^{89} each independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) and R^{80} is as defined herein);

88
J
8

14) $C_{2-3}alkenylX^{16}R^{80}$ (wherein X^{16} represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- or -NR⁹⁴- (wherein R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³ and R⁹⁴ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined herein);

15) $C_{2-3}alkynylX^{17}R^{80}$ (wherein X^{17} represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- or -NR⁹⁹- (wherein R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸ and R⁹⁹ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined herein);

16) $C_{1-4}alkylX^{18}C_{1-4}alkylR^{80}$ (wherein X^{18} represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- or -NR¹⁰⁴- (wherein R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³ and R¹⁰⁴ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R⁸⁰ is as defined herein);

17) $C_{1-4}alkylX^{18}C_{1-4}alkylR^{79}$ (wherein X^{18} and R⁷⁹ are as defined herein);

18) $C_{2-3}alkenyl$ which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;

19) $C_{2-3}alkynyl$ which may be unsubstituted or which may be substituted with one or more groups selected from hydroxy, fluoro, amino, C₁₋₄alkylamino, N,N-di(C₁₋₄alkyl)amino, aminosulphonyl, N-C₁₋₄alkylaminosulphonyl and N,N-di(C₁₋₄alkyl)aminosulphonyl;

20) $C_{2-3}alkenylX^{18}C_{1-4}alkylR^{79}$ (wherein X^{18} and R⁷⁹ are as defined herein);

21) $C_{2-3}alkynylX^{18}C_{1-4}alkylR^{79}$ (wherein X^{18} and R⁷⁹ are as defined herein); and

22) $C_{1-4}alkylR^{105}(C_{1-4}alkyl)_x(X^{18})_yR^{106}$ (wherein X^{18} is as defined herein, x is 0 or 1, y is 0 or 1, and R¹⁰⁵ and R¹⁰⁶ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl and a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O-

$\text{-(C}_{1-4}\text{alkyl)}_f\text{ringD}$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$) with the proviso that R^{105} cannot be hydrogen);

and additionally wherein any $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $\text{C}_{2-3}\text{alkenyl}$ or $\text{C}_{2-3}\text{alkynyl}$ group in $\text{R}^{56}\text{X}^{10}$ which is linked to X^{10} may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino);

with the proviso that one or more R^1 and/or one or more R^2 are selected from one of the following five groups:

(i) Q^1X^1 -

wherein X^1 is as defined herein and Q^1 is selected from one of the following ten groups:

1) Q^2 (wherein Q^2 is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group bears at least one substituent selected from $\text{C}_{2-3}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-3}\text{alkynyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{fluoroalkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkanoyl}$, $\text{aminoC}_{1-4}\text{alkanoyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylaminoC}_{1-4}\text{alkanoyl}$, $\text{di(C}_{1-4}\text{alkyl)aminoC}_{1-4}\text{alkanoyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{fluoroalkanoyl}$, carbamoyl , $\text{C}_{1-4}\text{alkylcarbamoyl}$, $\text{di(C}_{1-4}\text{alkyl)carbamoyl}$, $\text{carbamoylC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylcarbamoylC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{di(C}_{1-4}\text{alkyl)carbamoylC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylsulphonyl}$ and $\text{C}_{1-4}\text{fluoroalkylsulphonyl}$ and which heterocyclic group may optionally bear a further 1 or 2 substituents selected from $\text{C}_{2-3}\text{alkenyl}$, $\text{C}_{2-3}\text{alkynyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{fluoroalkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkanoyl}$, $\text{aminoC}_{1-4}\text{alkanoyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylaminoC}_{1-4}\text{alkanoyl}$, $\text{di(C}_{1-4}\text{alkyl)aminoC}_{1-4}\text{alkanoyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{fluoroalkanoyl}$, carbamoyl , $\text{C}_{1-4}\text{alkylcarbamoyl}$, $\text{di(C}_{1-4}\text{alkyl)carbamoyl}$, $\text{carbamoylC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylcarbamoylC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{di(C}_{1-4}\text{alkyl)carbamoylC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylsulphonyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{fluoroalkylsulphonyl}$, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, $\text{C}_{1-4}\text{cyanoalkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{hydroxyalkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkoxy}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkoxyC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylsulphonylC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkoxycarbonyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{aminoalkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylamino}$, $\text{di(C}_{1-4}\text{alkyl)amino}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylaminoC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{di(C}_{1-4}\text{alkyl)aminoC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylaminoC}_{1-4}\text{alkoxy}$, $\text{di(C}_{1-4}\text{alkyl)aminoC}_{1-4}\text{alkoxy}$ and a group $\text{-(-O)- (C}_{1-4}\text{alkyl)}_g\text{ringD}$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which cyclic group may bear one or more substituents selected from $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$));

89
P

- 2) $C_{1-3}alkylW^1Q^2$ (wherein W^1 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- or -NQ⁷- (wherein Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ and Q⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl or C₁₋₄haloalkyl) and Q² is as defined herein);
- 3) $C_{1-3}alkylQ^2$ (wherein Q² is as defined herein);
- 4) $C_{2-3}alkenylQ^2$ (wherein Q² is as defined herein);
- 5) $C_{2-3}alkynylQ^2$ (wherein Q² is as defined herein);
- 6) $C_{1-4}alkylW^2C_{1-4}alkylQ^2$ (wherein W^2 represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- or -NQ¹²- (wherein Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ and Q¹² each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl or C₁₋₄haloalkyl) and Q² is as defined herein);
- 7) $C_{2-3}alkenylW^2C_{1-4}alkylQ^2$ (wherein W^2 and Q² are as defined herein);
- 8) $C_{2-3}alkynylW^2C_{1-4}alkylQ^2$ (wherein W^2 and Q² are as defined herein);
- 9) $C_{1-4}alkylQ^{13}(C_{1-4}alkyl)_f(W^3)_kQ^{14}$ (wherein W^2 is as defined herein, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q¹³ and Q¹⁴ are each independently selected from hydrogen, C₁₋₃alkyl, cyclopentyl, cyclohexyl and a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which C₁₋₃alkyl group may bear 1 or 2 substituents selected from oxo, hydroxy, halogeno and C₁₋₄alkoxy and which cyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl, C₁₋₆fluoroalkyl, C₁₋₆alkanoyl, aminoC₁₋₆alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₆alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoyl(C₁₋₆alkyl), C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₆alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulphonyl, C₁₋₆fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₆cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group -(O)_f(C₁₋₄alkyl)_gringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl), with the provisos that Q¹³ cannot be hydrogen and one or both of Q¹³ and Q¹⁴ must be a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group as defined

herein which heterocyclic group bears at least one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-6} fluoroalkyl, C_{1-6} alkanoyl, amino C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkanoyl, di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} fluoroalkenyl, carbamoyl, C_{1-6} alkylcarbamoyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamoyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulphonyl and C_{1-6} fluoroalkylsulphonyl and which heterocyclic group optionally bears 1 or 2 further substituents selected from those defined herein);

10) C_{1-6} alkyl $Q^{13}C_{1-6}$ alkanoyl Q^{14a} wherein Q^{13} is as defined herein and is not hydrogen and Q^{14a} is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group containing at least one nitrogen atom and optionally containing a further nitrogen atom wherein Q^{14a} is linked to C_{1-6} alkanoyl through a nitrogen atom and wherein Q^{14a} optionally bears 1, 2 or 3 substituents selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-6} fluoroalkyl, C_{1-6} alkanoyl, amino C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkanoyl, di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} fluoroalkenyl, carbamoyl, C_{1-6} alkylcarbamoyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbamoyl C_{1-6} alkyl, di(C_{1-6} alkyl)carbamoyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulphonyl, C_{1-6} fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C_{1-6} cyanoalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulphonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} aminoalkyl, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkyl, di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamino C_{1-6} alkoxy, di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkoxy and a group $-(O-)(C_{1-6}alkyl)_g$ ringD (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is a 5-6-membered saturated or partially unsaturated heterocyclic group with 1-2 heteroatoms, selected independently from O, S and N, which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl);

and additionally wherein any C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl or C_{2-3} alkynyl group in Q^1X^1 - which is linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino);

(ii) $Q^{15}W^3$ -

wherein W^3 represents $-NQ^{16}C(O)-$, $-C(O)NQ^{17}-$, $-SO_2NQ^{18}-$, $-NQ^{19}SO_2-$ or $-NQ^{20}-$ (wherein Q^{16} , Q^{17} , Q^{18} , Q^{19} and Q^{20} each independently represents C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl), and Q^{15} is C_{1-6} haloalkyl, C_{2-3} alkenyl or C_{2-3} alkynyl;

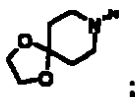
(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein W^4 represents $-NQ^{22}C(O)-$, $-C(O)NQ^{23}-$, $-SO_2NQ^{24}-$, $-NQ^{25}SO_2-$ or $-NQ^{26}-$ (wherein Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} and Q^{26} each independently

40
H

represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₃alkenyl, C₂₋₃alkynyl or C₁₋₄haloalkyl, and Q²¹ represents C₁₋₆haloalkyl, C₂₋₃alkenyl or C₂₋₃alkynyl, and X¹ is as defined herein;

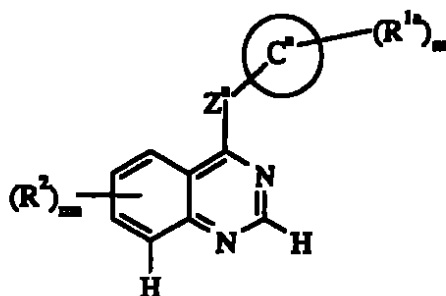
(iv) Q²⁸C₁₋₃alkylX¹-, Q²⁸C₂₋₃alkenylX¹- or Q²⁸C₂₋₃alkynylX¹- wherein X¹ is as defined herein and Q²⁸ is an imidazolidinyl group which bears two oxo substituents and one C₁₋₆alkyl or C₃₋₁₀cycloalkyl group which C₁₋₆alkyl or C₃₋₁₀cycloalkyl group may bear a hydroxy substituent on the carbon atom which is linked to the imidazolidinyl group, and wherein the C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkenyl or C₁₋₃alkynyl linked to X¹ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino; and

(v) Q²⁹C₁₋₃alkylX¹-, Q²⁹C₂₋₃alkenylX¹- or Q²⁹C₂₋₃alkynylX¹- wherein X¹ is as defined herein, the C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkenyl or C₁₋₃alkynyl linked to X¹ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino and Q²⁹ is a group 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl, which may be represented:



or R¹ may be selected from any of the groups defined herein and R² is 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy;
or a salt thereof.

2. A compound according to claim 1 of the formula Ia:



(Ia)

wherein:

ring C^a is indolyl, indazolyl or azaindolyl;

R^{1a} is selected from oxo, hydroxy, C_{1-3} alkoxymethyl, amino, halogeno, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, C_{1-3} alkanoyl,

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined in claim 1,
- (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined in claim 1,
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined in claim 1;

R^2 is as defined in claim 1;

ma is 0, 1, 2 or 3;

Z^2 is -O- or -S-;

and na is 0, 1 or 2;

with the proviso that at least one R^2 is selected from (i), (ii), (iii), (iv) or (v) as defined in claim 1 in the definitions of R^2 , and/or R^{1a} is selected from (i), (ii) and (iii) as defined herein,

or R^2 is 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy;

or a salt thereof.

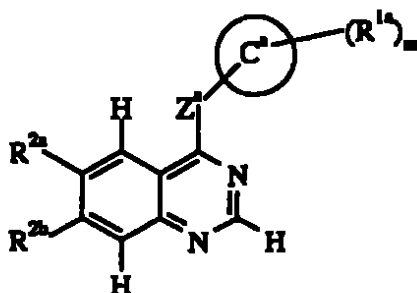
3. A compound according to claim 2 wherein ma is 2.

4. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R^2 is selected from one of the five groups:

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined in claim 1;
- (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined in claim 1;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined in claim 1;
- (iv) $Q^{22}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{22}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{22}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{22} and X^1 are as defined in claim 1; and
- (v) $Q^{29}C_{1-3}alkylX^1$ -, $Q^{29}C_{2-3}alkenylX^1$ - or $Q^{29}C_{2-3}alkynylX^1$ - wherein Q^{29} and X^1 are as defined in claim 1;

and/or R^2 represents methoxy, or R^2 represents 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy.

5. A compound according to claim 1 of the formula II:



(II)

wherein:

ring C^a is indolyl, indazolyl or azaindolyl;

R^{1a} is selected from oxo, hydroxy, C₁₋₃alkoxymethyl, amino, halogeno, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, trifluoromethyl, cyano, nitro, C₁₋₃alkanoyl,

(i) Q¹X¹ wherein Q¹ and X¹ are as defined in claim 1;

(ii) Q¹⁵W³ wherein Q¹⁵ and W³ are as defined in claim 1; and

(iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alkylX¹ - wherein Q²¹, W⁴ and X¹ are as defined in claim 1;

R^{2a} and R^{2b}, are each independently selected from hydrogen, hydroxy, halogeno, cyano, nitro, trifluoromethyl, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxy, C₁₋₃alkylsulphonyl, -NR^{3a}R^{4a} (wherein R^{3a} and R^{4a}, which may be the same or different, each represents hydrogen or C₁₋₃alkyl),

(i) Q¹X¹ wherein Q¹ and X¹ are as defined in claim 1,

(ii) Q¹⁵W³ wherein Q¹⁵ and W³ are as defined in claim 1,

(iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alkylX¹ - wherein Q²¹, W⁴ and X¹ are as defined in claim 1,

(iv) Q²²C₁₋₃alkylX¹-, Q²⁸C₂₋₃alkenylX¹- or Q²⁸C₂₋₃alkynylX¹- wherein Q²² and X¹ are as defined in claim 1 or

(v) Q²⁹C₁₋₃alkylX¹-, Q²⁹C₂₋₃alkenylX¹- or Q²⁹C₂₋₃alkynylX¹- wherein Q²⁹ and X¹ are as defined in claim 1,

or R^{2a} and R^{2b} together form 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy;

Z¹ is -O- or -S-;

and na is 0, 1 or 2;

with the proviso that at least one of R^{2a} and R^{2b} is selected from (i), (ii), (iii), (iv) or (v) as defined herein and/or R^{1a} is selected from (i), (ii) and (iii) as defined herein, or R^{2a} and R^{2b} together form 6,7-methylenedioxy or 6,7-ethylenedioxy; or a salt thereof.

6. A compound according to claim 5 wherein R^{1a} is fluoro or methyl.

7. A compound according to claim 5 or claim 6 wherein Z^a is -O-.

8. A compound according to any one of claims 5, 6 and 7 wherein R^{2a} is methoxy and R^{2b} is selected from one of the five following groups:

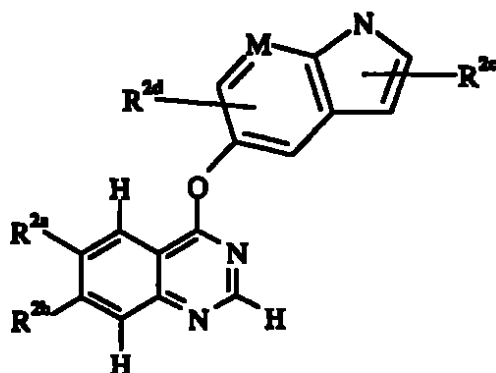
- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined in claim 1;
- (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined in claim 1;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1,3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined in claim 1;
- (iv) $Q^{22}C_{1,3}alkylX^1$ -, $Q^{22}C_{2,3}alkenylX^1$ - or $Q^{22}C_{2,3}alkynylX^1$ - wherein Q^{22} and X^1 are as defined in claim 1; and
- (v) $Q^{29}C_{1,3}alkylX^1$ -, $Q^{29}C_{2,3}alkenylX^1$ - or $Q^{29}C_{2,3}alkynylX^1$ - wherein Q^{29} and X^1 are as defined in claim 1.

9. A compound according to any one of claims 5, 6 and 7 wherein R^{2a} is methoxy and R^{2b} is selected from one of the five following groups:

- (i) Q^1X^1 wherein Q^1 and X^1 are as defined in claim 1;
- (ii) $Q^{15}W^3$ wherein Q^{15} and W^3 are as defined in claim 1;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1,3}alkylX^1$ - wherein Q^{21} , W^4 and X^1 are as defined in claim 1;
- (iv) $Q^{22}C_{1,3}alkylX^1$ -, $Q^{22}C_{2,3}alkenylX^1$ - or $Q^{22}C_{2,3}alkynylX^1$ - wherein Q^{22} and X^1 are as defined in claim 1; and
- (v) $Q^{29}C_{1,3}alkylX^1$ -, $Q^{29}C_{2,3}alkenylX^1$ - or $Q^{29}C_{2,3}alkynylX^1$ - wherein Q^{29} and X^1 are as defined in claim 1.

10. A compound according to any one of claims 2 to 8 wherein the ring C^a is indol-5-yl, indol-6-yl, 7-azaindol-5-yl, indazol-5-yl or indazol-6-yl.

11. A compound according to claim 5 of the formula IIId:



(IIId)

wherein:

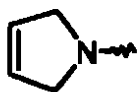
M is -CH- or -N-;

R^{2c} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and methyl;

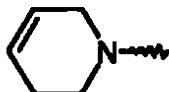
R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and fluoro;

one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is Q¹X¹ wherein X¹ is as defined in claim 1 and Q¹ is selected from one of the following ten groups:

1) Q² (wherein Q² is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,

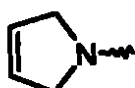


and

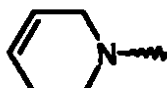


which heterocyclic group bears at least one substituent selected from C₂₋₅alkenyl, C₂₋₅alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl and C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl and which heterocyclic group may optionally bear a further 1 or 2 substituents selected from C₂₋₅alkenyl, C₂₋₅alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl,

carbamoylC₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₆alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)_f(C_{1-4}alkyl)_g ring D$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl));

2) C₁₋₃alkylW¹Q² (wherein W¹ represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- or -NQ⁷- (wherein Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ and Q⁷ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₅alkenyl, C₂₋₅alkynyl or C₁₋₄haloalkyl) and Q² is as defined herein;

3) C₁₋₃alkylQ² (wherein Q² is as defined herein);

4) C₂₋₅alkenylQ² (wherein Q² is as defined herein);

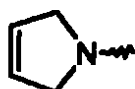
5) C₂₋₅alkynylQ² (wherein Q² is as defined herein);

6) C₁₋₄alkylW²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² represents -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- or -NQ¹²- (wherein Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ and Q¹² each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl, C₂₋₅alkenyl, C₂₋₅alkynyl or C₁₋₄haloalkyl) and Q² is as defined herein);

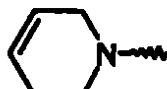
7) C₂₋₅alkenylW²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² and Q² are as defined herein);

8) C₂₋₅alkynylW²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² and Q² are as defined herein);

9) C₁₋₄alkylQ¹³(C₁₋₄alkyl)_j(W²)_kQ¹⁴ (wherein W² is as defined herein, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q¹³ and Q¹⁴ are each independently selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



which heterocyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C₂₋₅alkenyl, C₂₋₅alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋

93
X
J

alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonyl, C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C₁₋₄cyanoalkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄hydroxyalkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulphonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄aminoalkyl, C₁₋₄alkylamino, di(C₁₋₄alkyl)amino, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkoxy, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkoxy and a group $-(O)-(C_{1-4}alkyl)_f ringD$ (wherein f is 0 or 1, g is 0 or 1 and ring D is selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



which heterocyclic group may bear one or more substituents selected from C₁₋₄alkyl), with the proviso that at least one of Q¹³ and Q¹⁴ bears at least one substituent selected from C₂₋₅alkenyl, C₂₋₅alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄fluoroalkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, C₁₋₄alkylsulphonyl and C₁₋₄fluoroalkylsulphonyl); and

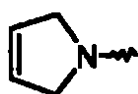
10) C₁₋₄alkylQ¹³C₁₋₄alkanoylQ^{14a} wherein Q¹³ is as defined herein and Q^{14a} is selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



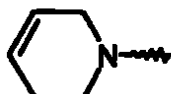
wherein Q^{14a} is linked to C₁₋₄alkanoyl through a nitrogen atom; and additionally wherein any C₁₋₅alkyl, C₂₋₅alkenyl or C₂₋₅alkynyl group in Q¹X¹ which is linked to X¹ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino; or a salt thereof.

12. A compound according to claim 11 wherein one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is Q¹X¹ wherein X¹ is -O- and Q¹ is selected from one of the following four groups:

1) Q^2 (wherein Q^2 is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



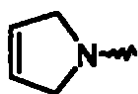
,

which heterocyclic group bears one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl;

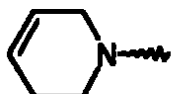
2) C_{1-3} alkyl Q^2 (wherein Q^2 is as defined herein);

3) C_{1-4} alkyl W^2C_{1-4} alkyl Q^2 (wherein W^2 is as defined in claim 11 and Q^2 is as defined herein);

4) C_{1-4} alkyl $Q^{13}(C_{1-4}$ alkyl) $_j(W^2)_kQ^{14}$ (wherein W^2 is as defined in claim 11, j is 0 or 1, k is 0 or 1, and Q^{13} and Q^{14} are each independently selected from pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,



and



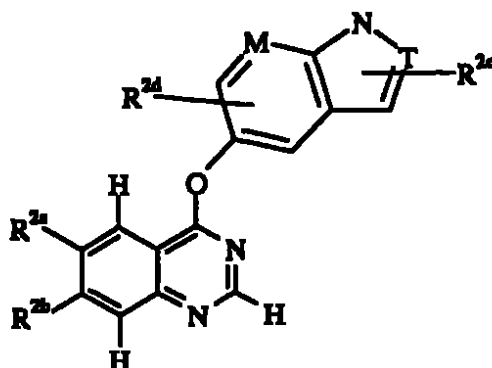
,

which heterocyclic group may bear 1, 2 or 3 substituents selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl, C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl, oxo, hydroxy, halogeno, cyano, C_{1-4} cyanoalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl;

with the proviso that at least one of Q^{13} and Q^{14} bears at least one substituent selected from C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-4} alkanoyl, amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylamino C_{1-4} alkanoyl, di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} fluoroalkanoyl, carbamoyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl, carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylcarbamoyl C_{1-4} alkyl, di(C_{1-4} alkyl)carbamoyl C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkylsulphonyl and C_{1-4} fluoroalkylsulphonyl);

and additionally wherein any C₁₋₃alkyl group in Q¹X¹ which is linked to X¹ may bear one or more substituents selected from hydroxy, halogeno and amino.

13. A compound according to claim 5 of the formula IIh:



(IIh)

wherein:

M and T each independently represents a carbon atom or a nitrogen atom with the proviso that M and T cannot both be nitrogen atoms;

R^{2e} is linked to a carbon atom of the 5-membered ring and is selected from hydrogen and methyl;

R^{2d} is linked to a carbon atom of the 6-membered ring and is selected from hydrogen and fluoro;

either R^{2a} and R^{2b} form 6,7-methylenedioxy or

one of R^{2a} and R^{2b} is methoxy and the other is selected from one of the following four groups:

(a) Q¹X¹;

wherein X¹ is -O- and Q¹ is selected from one of the following three groups:

1) Q² (wherein Q² is a heterocyclic group selected from pyrrolidinyl, piperidinyl and piperazinyl, which heterocyclic group bears one substituent selected from C₂₋₅alkenyl, C₂₋₅alkynyl, C₁₋₄fluoroalkyl, C₁₋₄alkanoyl, aminoC₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylaminoC₁₋₄alkanoyl, di(C₁₋₄alkyl)aminoC₁₋₄alkanoyl, carbamoyl, C₁₋₄alkylcarbamoyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoyl, carbamoylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylcarbamoylC₁₋₄alkyl, di(C₁₋₄alkyl)carbamoylC₁₋₄alkyl and C₁₋₄alkylsulphonyl);

2) C₁₋₃alkylQ² (wherein Q² is as defined herein); and

- 3) $C_{1-4}alkyl/W^2C_{1-4}alkylQ^2$ (wherein W^2 represents -O- and Q^2 is as defined herein); and additionally wherein any $C_{1-3}alkyl$ group in Q^1X^1 which is linked to X^1 may bear one or more substituents selected from hydroxy);
- (b) $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$ (wherein X^1 is -O-, W^4 is NQ^{26} (wherein Q^{26} is hydrogen or $C_{1-3}alkyl$) and Q^{21} is $C_{2-3}alkynyl$);
- (c) $Q^{22}C_{1-3}alkylX^1$ wherein X^1 is -O- and Q^{22} is an imidazolidinyl group which bears two oxo substituents and one $C_{1-4}alkyl$ group which $C_{1-4}alkyl$ group bears a hydroxy substituent on the carbon atom which is linked to the imidazolidinyl group; and
- (d) $Q^{29}C_{1-3}alkylX^1$ wherein X^1 is -O- and Q^{29} is a group 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl;
- or a salt thereof.

14. A compound according to claim 1 selected from:

- 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-methoxy-6-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,
- 6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline,
- 4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-([(2*S*)-1-isobutrylpyrrolidin-2-yl]methoxy)-6-methoxyquinazoline,
- 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[3-(4-carbamoylpiperazin-1-yl)propoxy]quinazoline,
- 6-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline,
- 6-[(1-acetylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline,
- 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline,
- 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-[3-(4-carbamoylmethyl)piperazin-1-yl]propoxy]-6-methoxyquinazoline,
- 4-(7-azaindol-5-yloxy)-7-(2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy)-6-methoxyquinazoline,
- 4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[3-(4-prop-2-yn-1-ylpiperazin-1-yl)propoxy]quinazoline,
- 7-[1-(*N,N*-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol)-5-yloxy]-6-methoxyquinazoline,

45
9/6

and salts thereof.

15. A compound according to claim 1 selected from:

6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline,

7-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline,
4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,

4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-[2-(*N*-methyl-*N*-prop-2-yn-1-ylamino)ethoxy]quinazoline,

4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-methoxy-6-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,

4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxy-7-(3-(4-methylsulphonylpiperazin-1-yl)propoxy)quinazoline,

6-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoroindol-5-yloxy)-7-methoxyquinazoline,

7-[(1-acetylpiperidin-4-yl)methoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,

7-[(2*S*)-1-acetylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,

7-[(2*R*)-1-acetylpyrrolidin-2-ylmethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,

4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[1-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-ylmethoxy]quinazoline,

4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[3-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy]quinazoline,

4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[3-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy]quinazoline,

7-[2-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,

7-[2-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,

4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-[(1-isobutyryl)piperidin-4-yl)methoxy]-6-methoxyquinazoline,
4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-[(2*R*)-1-isobutyrylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-6-methoxyquinazoline,
4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl)methoxy]quinazoline,
4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*S*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy]quinazoline,
4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-[(2*R*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy]quinazoline,
7-[3-(4-allylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-(7-azaindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline,
4-[(4-fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-{3-[4-(2-propynyl)piperazin-1-yl]propoxy}quinazoline,
7-{3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-(1*H*-indol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline,
7-[(2*S*)-1-carbamoylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
7-{3-[4-carbamoylpiperazin-1-yl]propoxy}-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,
7-{3-[2,5-dioxo-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)imidazolidin-1-yl]propoxy}-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline,
6-[(1-acetyl)piperidin-4-yl)oxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxyquinazoline,
4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-methoxy-6-[[1-(methylsulphonyl)piperidin-4-yl]oxy]quinazoline,
4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxy-7-{2-[*N*-methyl-*N*-(2-propynyl)amino]ethoxy}quinazoline,
7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-6-methoxy-4-[(2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]quinazoline,
7-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,

7-[3-(4-carbamoylmethylpiperazin-1-yl)propoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,

7-{3-[4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl]propoxy}-6-methoxy-4-[(2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]quinazoline,

4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-7-[(2*R*)-2-hydroxy-3-[4-prop-2-yn-1-ylpiperazin-1-yl]propoxy]-6-methoxyquinazoline,

7-[(2*R*)-3-[(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)]-2-hydroxypropoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,

7-[(2*R*)-3-[4-acetylpiperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline,

and salts thereof.

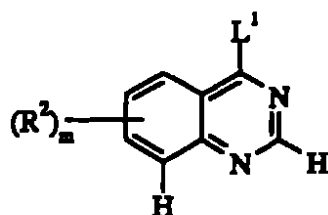
16. A compound according to claim 1 which is 7-(3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy)-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yl)oxy)-6-methoxyquinazoline and salts thereof.

17. A compound according to claim 1 which is 7-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-4-[(4-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinazoline and salts thereof.

18. A compound according to claim 1, claim 2 or claim 5 in the form of a pharmaceutically acceptable salt.

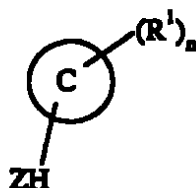
19. A process for the preparation of a compound according to claim 1 of the formula I or salt thereof which comprises:

(a) the reaction of a compound of the formula III:



(III)

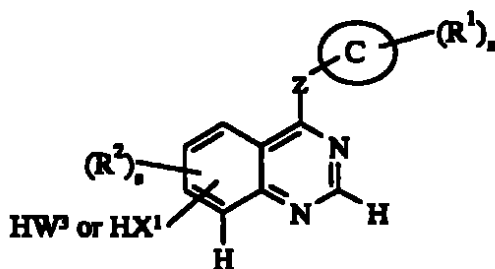
(wherein R^2 and m are as defined in claim 1 and L^1 is a displaceable moiety), with a compound of the formula IV:



(IV)

(wherein ring C, R^1 , Z and n are as defined in claim 1);

(b) a compound of formula I and salts thereof wherein at least one R^2 is R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ or $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$, wherein R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} and W^4 are as defined in claim 1, and X^1 is -O-, -S-, -OC(O)- or -NR¹⁰- (wherein R^{10} independently represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) may be prepared by the reaction of a compound of the formula V:



(V)

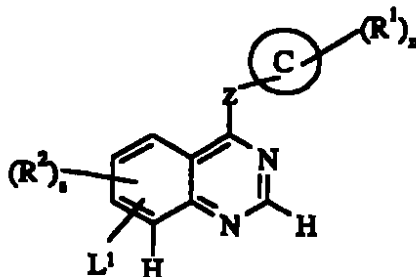
(wherein ring C, Z, W^3 , R^1 , R^2 and n are as defined in claim 1 and X^1 is as defined in this section and s is an integer from 0 to 2) with one of the compounds of the formulae VIa-d:

R^5-L^1	(VIa)
Q^1-L^1	(VIb)
$Q^{15}-L^1$	(VIc)
$Q^{21}-W^4-C_{1-3}alkyl-L^1$	(VI d)

99
92

(wherein R^5 , Q^1 , Q^{15} , Q^{21} and W^4 are as defined in claim 1 and L^1 is as defined herein);

(c) a compound of the formula I and salts thereof wherein at least one R^2 is R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ or $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$, wherein R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} and W^4 are as defined in claim 1, and X^1 is -O-, -S-, -OC(O)- or -NR¹⁰- (wherein R^{10} represents hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$) may be prepared by the reaction of a compound of the formula VII:



(VII)

with one of the compounds of the formulae VIIIa-d:



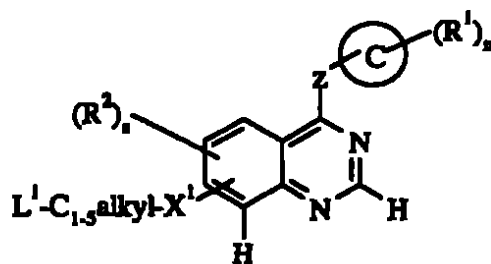
(wherein s and L^1 are as defined herein, R^1 , R^2 , R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} , W^4 , ring C, Z and n are all as defined in claim 1 and X^1 is as defined in this section);

(d) a compound of the formula I and salts thereof wherein at least one R^2 is R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{21}W^4C_{1-3}alkylX^1$, $Q^{22}C_{1-3}alkylX^1$ or $Q^{23}C_{1-3}alkylX^1$ wherein X^1 is as defined in claim 1, R^5 is $C_{1-3}alkylR^{113}$, wherein R^{113} is selected from one of the following nine groups:

1) $X^{19}C_{1-3}alkyl$ (wherein X^{19} represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁴C(O)- or -NR¹¹⁵SO₂- (wherein R^{114} and R^{115} which may be the same or different are each hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$);

2) NR¹¹⁶R¹¹⁷ (wherein R^{116} and R^{117} which may be the same or different are each hydrogen, $C_{1-3}alkyl$ or $C_{1-3}alkoxyC_{2-3}alkyl$);

- 3) $X^{20}C_{1-3}alkylX^5R^{22}$ (wherein X^{20} represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁸C(O)-, -NR¹¹⁹SO₂- or -NR¹²⁰- (wherein R¹¹⁸, R¹¹⁹, and R¹²⁰ which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and X⁵ and R²² are as defined in claim 1);
- 4) R²⁸ (wherein R²⁸ is as defined in claim 1);
- 5) $X^{21}R^{29}$ (wherein X^{21} represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²¹C(O)-, -NR¹²²SO₂-, or -NR¹²³- (wherein R¹²¹, R¹²², and R¹²³ which may be the same or different are each hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined in claim 1); and
- 6) $X^{22}C_{1-3}alkylR^{29}$ (wherein X^{22} represents -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹²⁴C(O)-, -NR¹²⁵SO₂- or -NR¹²⁶- (wherein R¹²⁴, R¹²⁵ and R¹²⁶ each independently represents hydrogen, C₁₋₃alkyl or C₁₋₃alkoxyC₂₋₃alkyl) and R²⁹ is as defined in claim 1);
- 7) R²⁹ (wherein R²⁹ is as defined in claim 1);
- 8) $X^{22}C_{1-4}alkylR^{28}$ (wherein X^{22} and R²⁸ are as defined in claim 1); and
- 9) $R^{54}(C_{1-4}alkyl)_q(X^8)_rR^{55}$ (wherein q, r, X⁸, R⁵⁴ and R⁵⁵ are as defined in claim 1);
- Q¹ is C₁₋₃alkylQ²⁷ wherein Q²⁷ is selected from:
- 10) W¹Q² (wherein W¹ and Q² are as defined in claim 1);
- 11) Q² (wherein Q² is as defined in claim 1);
- 12) W²C₁₋₄alkylQ² (wherein W² and Q² are as defined in claim 1); and
- 13) Q¹³(C₁₋₄alkyl)_j(W²)_kQ¹⁴ (wherein W², j, k, Q¹³ and Q¹⁴ are as defined in claim 1);
- 14) Q¹³(C₁₋₄alkanoyl)Q^{14a} (wherein Q¹³ and Q^{14a} are as defined in claim 1), and
- Q²¹, W⁴, Q²⁸ and Q²⁹ are as defined in claim 1,
- may be prepared by reacting a compound of the formula IX:



(IX)

98
9/11

(wherein L^1 and s are as defined herein, X^1 , R^1 , R^2 , ring C, Z and n are as defined in claim 1) with one of the compounds of the formulae Xa-e:

R^{113} -H	(Xa)
Q^{27} -H	(Xb)
Q^{21} - W^4 -H	(Xc)
Q^{28} -H	(Xd)
Q^{29} -H	(Xe)

(wherein R^{113} and Q^{27} are as defined herein and Q^{21} , W^4 , Q^{28} and Q^{29} are as defined in claim 1);

(e) a compound of the formula I or a salt thereof wherein one or more of the substituents $(R^2)_m$ is represented by $-NR^{127}R^{128}$, where one (and the other is hydrogen) or both of R^{127} and R^{128} are C_{1-3} alkyl, may be effected by the reaction of compounds of formula I wherein the substituent $(R^2)_m$ is an amino group and an alkylating agent; or

(f) a compound of the formula I or a salt thereof wherein X^1 is $-SO-$ or $-SO_2-$ may be prepared by oxidation from the corresponding compound in which X^1 is $-S-$ or $-SO-$;

and when a salt of a compound of formula I is required, reaction of the compound obtained with an acid or base whereby to obtain the desired salt.

20. A pharmaceutical composition which comprises as active ingredient a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 1, claim 2 or claim 5 in association with a pharmaceutically acceptable excipient or carrier.

21. Use of a compound according to claim 1, claim 2 or claim 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the production of an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded animal.

22. A method for producing an antiangiogenic and/or vascular permeability reducing effect in a warm-blooded animal, such as a human being, in need of such

treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound according to claim 1, claim 2 or claim 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The compound 7-benzyloxy-4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-6-methoxyquinazoline or a salt thereof.

24. The compound 4-(4-fluoro-2-methylindol-5-yloxy)-7-hydroxy-6-methoxyquinazoline or a salt thereof.

25. A process for the preparation of 5-bromo-7-azaindole comprising:
step 1: the reduction of 7-azaindole to give 7-azaindoline; followed by
step 2: the bromination of 7-azaindoline to give 5-bromo-7-azaindoline; followed by
step 3: the oxidation of 5-bromo-7-azaindoline to give 5-bromo-7-azaindole.

26. A process for the production of 5-methoxy-7-azaindole comprising mixing a solution of the following materials in relative quantities according to the amounts given herein:

5-bromo-7-azaindole (8.6 g, 44 mmol), copper (I) bromide (12.6 g, 88 mmol) and sodium methoxide (100 g, 1.85 mol) in a mixture of "degassed" DMF (260 ml) and methanol (175 ml);

stirring the resulting mixture at ambient temperature in a nitrogen atmosphere; and then heating the mixture at reflux.

99
1001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB 03/00343

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D403/12 C07D471/04 C07D401/14 C07D491/04 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) IPC 7 C07D 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) 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.
X	WO 00 47212 A (ASTRAZENECA) 17 August 2000 (2000-08-17) cited in the application page 1; claims; examples	1-10, 18-21
X	WO 01 74360 A (ASTRAZENECA) 11 October 2001 (2001-10-11) the whole document	1-10, 18-22
Y	WO 99 35132 A (GLAXO) 15 July 1999 (1999-07-15) claims	1-10, 18-21
Y	WO 96 39145 A (RHONE-POULENC) 12 December 1996 (1996-12-12) page 1; claims; examples	1-10, 18-21
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 (see specification) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 Apr11 2003		Date of mailing of the international search report 24/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patristaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3018		Authorized officer Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/00343

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 15758 A (RHONE-POULENC) 15 June 1995 (1995-06-15) page 1; claims; examples	1-10, 18-21
Y	WO 97 03069 A (GLAXO) 30 January 1997 (1997-01-30) page 1; claims; examples	1-10, 18-21
Y	EP 0 602 851 A (ZENECA) 22 June 1994 (1994-06-22) claims	1-10, 18-21
Y	EP 0 837 063 A (PFIZER) 22 April 1998 (1998-04-22) page 1; claims	1-10, 18-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. No. of application No.
PCT/GB 03/00343

100
10/01

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 22 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB 03/00343

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0047212 A	17-08-2000	AU 2447500 A	29-08-2000
		BR 0008128 A	13-02-2002
		CA 2362715 A1	17-08-2000
		CN 1346271 T	24-04-2002
		CZ 20012889 A3	14-11-2001
		EE 200100409 A	16-12-2002
		EP 1154774 A1	21-11-2001
		WO 0047212 A1	17-08-2000
		HU 0104964 A2	29-04-2002
		JP 2002536414 T	29-10-2002
		NO 20013882 A	09-10-2001
		SK 11402001 A3	07-01-2002
		TR 200102314 T2	21-01-2002
WO 0174360 A	11-10-2001	AU 4438601 A	15-10-2001
		BR 0109729 A	04-02-2003
		EP 1272186 A1	08-01-2003
		WO 0174360 A1	11-10-2001
		NO 20024814 A	12-11-2002
WO 9935132 A	15-07-1999	AU 1978699 A	26-07-1999
		WO 9935132 A1	15-07-1999
WO 9639145 A	12-12-1996	US 5721237 A	24-02-1998
		AU 696456 B2	10-09-1998
		AU 6104496 A	24-12-1996
		BR 9608638 A	29-06-1999
		CA 2223016 A1	12-12-1996
		CN 1187129 A ,B	08-07-1998
		CZ 9703503 A3	18-03-1998
		EA 840 B1	24-04-2000
		EP 0831831 A1	01-04-1998
		HU 9802702 A2	29-03-1999
		JP 11507355 T	29-06-1999
		SI 9620092 A	31-08-1998
		SK 166397 A3	03-06-1998
		WO 9639145 A1	12-12-1996
WO 9515758 A	15-06-1995	US 5480883 A	02-01-1996
		US 5710158 A	20-01-1998
		AU 1305095 A	27-06-1995
		EP 0871448 A1	21-10-1998
		SG 54172 A1	16-11-1998
		WO 9515758 A1	15-06-1995
		US 5795889 A	18-08-1998
		US 5646153 A	08-07-1997
		US 5721237 A	24-02-1998
		US RE37650 E1	09-04-2002
		US 5714493 A	03-02-1998
		US 6057320 A	02-05-2000
		US RE36256 E	20-07-1999
WO 9703069 A	30-01-1997	AU 6613996 A	10-02-1997
		WO 9703069 A1	30-01-1997
		EP 0843671 A1	27-05-1998
		HR 960316 A1	28-02-1998
		JP 11508906 T	03-08-1999
		ZA 9605935 A	12-02-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal application No
PCT/GB 03/00343

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 602851 A	22-06-1994	AT 143956 T	15-10-1996
		AU 664496 B2	16-11-1995
		AU 5072893 A	23-06-1994
		CA 2103383 A1	11-06-1994
		CN 1094043 A	26-10-1994
		CZ 9302651 A3	15-06-1994
		DE 69305310 D1	14-11-1996
		DE 69305310 T2	13-02-1997
		DK 602851 T3	24-03-1997
		EP 0602851 A1	22-06-1994
		ES 2093367 T3	16-12-1996
		FI 935431 A	11-06-1994
		GR 3021326 T3	31-01-1997
		HU 65622 A2	28-07-1994
		IL 107678 A	12-03-1999
		JP 3330706 B2	30-09-2002
		JP 6336481 A	06-12-1994
		MX 9307778 A1	29-07-1994
		NO 934504 A	13-06-1994
		NZ 250218 A	25-06-1996
		US 5580870 A	03-12-1996
		ZA 9308594 A	10-06-1994
EP 837063 A	22-04-1998	BR 9705088 A	20-07-1999
		CA 2218945 A1	17-04-1998
		EP 0837063 A1	22-04-1998
		JP 10152477 A	09-06-1998
		US 6225318 B1	01-05-2001

101
102

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
07 de agosto de 2003 (07.08.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/064413 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 403/12,
471/04, 401/14, 491/04, A61K 31/517, A61P 35/00

AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB03/00343

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual
Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG (GB).

(22) Fecha de Presentación Internacional:
28 de enero de 2003 (28.01.2003)

(28) Idioma de Presentación: Inglés

(28) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
02290242.3 1 de febrero de 2002 (01.02.2002) EP

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE,
GH, GM, GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD,
MK, MN, MW, MX, MZ, NL, NO, NZ, OM, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SZ, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
únicamente): ASTRAZENECA R & D SODERTALJE
[SE/SE]; Sodertalje, S-151 85 (SE).

(51) Países designados (nacionales): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW

(54) Países designados (regionales): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eursalítica (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— con informe de búsqueda internacional

(71) Solicitante (para MG únicamente): ASTRAZENECA UK
LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater
London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores, e
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
HENNEQUIN, Laurent, Francols, Andre [FR/GB];

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase
a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT.

(54) Título: COMPUESTOS DE QUINAZOLINA

(57) Extracto: La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I): en donde anillo C es como se define aquí, por ejemplo indolilo, indazolilo o azaindolilo; Z es -O-, -NH- ó -S-; n es 0-5; m es 0-3; R¹ y R² se definen aquí incluidos grupos: (i) Q¹X¹ en donde Q¹ y X¹ son como se definen aquí; (ii) Q¹⁵W³ en donde Q¹⁵ y W³ son como se definen aquí, (iii) Q²¹W⁴C₁₋₆alquilX¹ en donde Q²¹, W⁴ y X¹ son como se definen aquí, (iv) Q²⁰C₁₋₆alquilX¹, Q²⁰C₂₋₆alqueniX¹ ó Q²⁰C₂₋₆alquiniX¹ en donde Q²⁰ y X¹ son como se definen aquí y (v) Q²⁰C₁₋₆alquilX¹, Q²⁰C₂₋₆alqueniX¹ ó Q²⁰C₂₋₆alquiniX¹ en donde Q²⁰ y X¹ son como se definen aquí; R² puede ser también 6,7-metilen-dioxi ó 6,7-etilendioxo; y sus sales; su uso en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en animales de sangre caliente; procesos para la preparación de tales compuestos; intermedios usados en tales procesos; procesos para elaborar tales intermedios; composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable y métodos de tratar estados patológicos, que implican angiogénesis, administrando un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula I inhiben los efectos de VEGF, una propiedad de utilidad en el tratamiento de un número de estados patológicos, incluidos cáncer y artritis reumatoide.

WO 03/064413 A1

10
X
10

COMPUESTOS DE QUINAZOLINA

La presente invención se refiere a derivados de quinazolina, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo, métodos para el tratamiento de estados patológicos asociados con angiogénesis y/o permeabilidad vascular incrementada, a su uso como medicamentos y a su uso en la manufactura de medicamentos para uso en la producción de efectos angiogénicos y/o reductores de permeabilidad vascular en animales de sangre caliente tales como el hombre.

La angiogénesis normal desempeña un papel importante en una variedad de procesos incluidos desarrollo embrionario, cicatrización de heridas y varios componentes de la función reproductora femenina. La angiogénesis indeseable o patológica se ha asociado con estados patológicos incluidos la retinopatía diabética, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi y hemangioma (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). Se cree que la alteración de la permeabilidad vascular desempeña un papel en procesos fisiológicos normales y patológicos (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Se han identificado varios polipéptidos con actividad promotora de crecimiento de las células del endotelio *in vitro* incluidos factores de crecimientos de fibroblastos ácidos y básicos (aFGF & bFGF) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Debido a la expresión restringida de sus receptores, la actividad del factor de crecimiento VEGF, en contraste con la de los FGFs, es relativamente específica hacia las células del endotelio. La evidencia reciente indica que el VEGF es un estimulador importante de la angiogénesis tanto la normal como la patológica (Jakeman et al, 1993, Endocrinology, 133: 848-859; Kolch et al, 1995, Breast Cancer Research and Treatment, 36:139-155) y permeabilidad vascular (Connolly et al, 1989, J. Biol. Chem. 264: 20017-20024). El antagonismo de la acción VEGF mediante secuestro del VEGF

104
/5/

con anticuerpo puede resultar en la inhibición del crecimiento neoplásico (Kim et al, 1993, Nature 362: 841-844). El FGF básico (bFGF) es un potente estimulador de angiogénesis (e.g. Hayek et al, 1987, Biochem Biophys. Res. Commun. 147: 876-880) y se han encontrado niveles elevados de FGFs en el suero (Fujimoto et al, 1991, Biochem Biophys. Res. Commun. 180: 386-392) y la orina (Nguyen et al, 1993, J. Natl. Cancer. Inst. 85: 241-242) de pacientes con cáncer.

Las tirosina cinasas de receptor (RTKs) son importantes en la transmisión de señales bioquímicas a través de la membrana plasmática de las células. Estas moléculas transmembrana constan típicamente de un dominio de fijación-ligando extracelular conectado a través de un segmento en la membrana plasmática a un dominio de tirosina cinasa intracelular. La fijación del ligando al receptor resulta en la estimulación de la actividad tirosina cinasa asociada con el receptor, que lleva a la fosforilación de residuos de tirosina en el receptor y otras moléculas intracelulares. Estos cambios en la fosforilación de la tirosina inician una cascada señalizadora que lleva a una variedad de respuestas celulares. A la fecha, se han identificado por lo menos diecinueve subfamilias RTK distintas, definidas por homología de secuencia de aminoácidos. Una de estas subfamilias se compone actualmente por el receptor de tirosina cinasa similar a *fms*, Flt-1, el receptor que contiene el dominio de inserción de cinasa, KDR (también denominado Flk-1), y otro receptor de tirosina cinasa similar a *fms*, Flt-4. Se ha demostrado que dos de estos RTKs relacionados, Flt-1 y KDR, fijan VEGF con alta afinidad (De Vries et al, 1992, Science 255: 989-991; Terman et al, 1992, Biochem Biophys. Res. Comm 1992, 187: 1579-1586). La fijación de VEGF a estos receptores expresados en células heterólogas se ha asociado con cambios en el estado de fosforilación de la tirosina de las proteínas celulares y flujos de calcio.

La presente invención se basa en el descubrimiento de compuestos que sorprendentemente inhiben los efectos de VEGF, una propiedad de utilidad en el tratamiento de estados patológicos asociados con angiogénesis y/o permeabilidad vascular incrementada tal como cáncer, diabetes,

105
106
107

psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, linfedema, nefropatías graves y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda, formación excesiva de cicatrices y adhesiones, endometriosis, sangrado uterino disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales incluida la degeneración macular.

El VEGF es un estímulo clave para la vasculogénesis y la angiogénesis. Esta citocina induce un fenotipo de crecimiento vascular induciendo la proliferación de células del endotelio, la expresión y la migración de la proteasa, y la consiguiente organización de células para formar un tubo capilar (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sauzo, K., Warren, T., Feder, I., and Connolly, D.T., *Science* (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., and Charles, S.T., *Microvasc. Res.*, 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. y Vassalli, J.D., *Enzyme Protein*, 49: 138-162, 1996.). Además, el VEGF induce un permeabilidad vascular significativa (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., and Senger, D.R., *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. and Williams, B. *J. Physiol. (Lond.)*, 533: 263-272, 2001), promoviendo la formación de una red vascular inmadura, superpermeable, que es característica de la angiogénesis patológica.

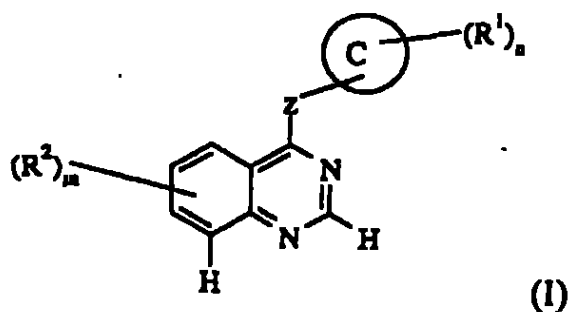
Se ha demostrado que la activación de KDR sola es suficiente para promover la totalidad de las principales respuestas fenotípicas al VEGF, incluidas la proliferación celular endotelial, la migración, y la sobrevivencia, y la inducción de la permeabilidad vascular (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H-J., and Dehio, C, *EMBO J.*, 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. and Mukhopadhyay, D., *J. Biol. Chem.*, 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B, Zioncheck, T.F., Pelletier, N. and Ferrara, N., *J. Biol. Chem.*, 276: 3222-3230, 2001).

106
106

La publicación de solicitud de patente internacional número WO 00/47212 describe inhibidores de tirosina cinasa de receptor VEGF. Los compuestos de WO 00/47212 poseen actividad contra tirosina cinasa de receptor VEGF (RTK) de modo que pueden usarse en una cantidad suficiente para inhibir VEGF RTK sin demostrar simultáneamente actividad significativa contra EGF RTK. Su actividad inhibidora VEGF RTK se debe a la actividad contra KDR y contra Flt-1, pero generalmente son más potentes contra KDR. Por lo general, poseen una farmacocinética plasmática ampliada. Se ha encontrado que algunos inhibidores VEGF RTK actúan como bloqueadores de canales de potasio y son positivos en un análisis hERG; tal actividad puede dar lugar a cambios ECG (electrocardiograma) *in vivo*. Los compuestos de WO 00/47212 tienen predominantemente cadenas laterales básicas.

Sorpresivamente hemos encontrado ahora que los compuestos de la presente invención son inhibidores KDR muy potentes pero que tienen una menor actividad contra Flt-1 que los compuestos de WO 00/47212, que poseen farmacocinética plasmática ampliada que los compuestos de WO 00/47212 y que son inactivos o sólo débilmente activos en un análisis hERG. Los compuestos de la presente invención tienen predominantemente cadenas laterales neutras. Los compuestos de la presente invención tienen un perfil toxicológico benéfico comparados con los compuestos de WO 00/47212.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I:



en donde:

anillo C es una fracción bicíclica o tricíclica de 8, 9, 10, 12 ó 13 miembros,

107
107

la cual fracción puede ser saturada o insaturada, la cual puede ser aromática o no aromática, y la cual, de manera opcional, puede contener 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

Z es -O-, -NH- ó -S-;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2 ó 3; R^2 representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} alquilsulfanilo, $-NR^3R^4$ (en donde R^3 y R^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno o C_{1-3} alquilo), o R^5X^1 (en donde X^1 representa un enlace directo, -O-, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-NR^6C(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$, $-NR^9SO_2-$ ó $-NR^{10}-$ (en donde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo), y R^5 se selecciona de uno de los siguientes veintidos grupos:

1) hidrógeno, oxiranil C_{1-4} alquilo o C_{1-3} alquilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo y amino;

2) C_{1-3} alquil $X^2C(O)R^{11}$ (en donde X^2 representa -O- ó $-NR^{12}-$ (en el cual R^{12} representa hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{11} representa C_{1-3} alquilo, $-NR^{13}R^{14}$ ó $-OR^{15}$ (en donde R^{13} , R^{14} y R^{15} que pueden ser los mismos o diferentes cada uno representa hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo));

3) C_{1-3} alquil X^3R^{16} (en donde X^3 representa -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{17}C(O)-$, $-C(O)NR^{18}-$, $-SO_2NR^{19}-$, $-NR^{20}SO_2-$ o $-NR^{21}-$ (en donde R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{16} representa hidrógeno, C_{1-3} alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo C_{1-3} alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y C_{1-4} alcoxi, y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4}

108
109
110

4aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alcoxi$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alcoxi$ y un grupo $-(O)-(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $C_{1-4}alquilo$));

4) $C_{1-3}alquilX^4C_{1-3}alquilX^5R^{22}$ (en donde X^4 y X^5 que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{23}C(O)-$, $-C(O)NR^{24}-$, $-SO_2NR^{25}-$, $-NR^{26}SO_2-$ o $-NR^{27}-$ (en donde R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} cada uno representa independientemente hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$) y R^{22} representa hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$);

5) R^{28} (en donde R^{28} es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxil, halógeno, ciano, $C_{1-4}cianoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}hidroxialquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonylC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $C_{1-4}aminoalquilo$, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alcoxi$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alcoxi$ y un grupo $-(O)-(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $C_{1-4}alquilo$));

6) $C_{1-3}alquilR^{28}$ (en donde R^{28} es como se define anteriormente);

7) $C_{2-3}alquenilR^{28}$ (en donde R^{28} es como se define anteriormente);

8) $C_{2-3}alquinilR^{28}$ (en donde R^{28} es como se define anteriormente);

9) R^{29} (en donde R^{29} representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, el cual grupo

109
1/1/1

piridona, fenilo o heterocíclico aromático puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, amino, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄hidroxialcoxi, carboxi, trifluorometilo, ciano, -C(O)NR³⁰R³¹, -NR³²C(O)R³³ (en donde R³⁰, R³¹, R³² y R³³, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, C₁₋₄alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y un grupo -(O-)_f(C₁₋₄alquilo)_ganilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo));

- 10) C₁₋₃alquilR²⁹ (en donde R²⁹ es como se define anteriormente);
- 11) C₂₋₃alquenilR²⁹ (en donde R²⁹ es como se define anteriormente);
- 12) C₂₋₃alquinilR²⁹ (en donde R²⁹ es como se define anteriormente);
- 13) C₁₋₃alquilX⁶R²⁹ (en donde X⁶ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- o -NR³⁸- (en donde R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷ y R³⁸ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R²⁹ es como se define anteriormente);
- 14) C₂₋₃alquenilX⁷R²⁹ (en donde X⁷ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- o -NR⁴³- (en donde R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴² y R⁴³ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R²⁹ es como se define anteriormente);
- 15) C₂₋₃alquinilX⁸R²⁹ (en donde X⁸ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- o -NR⁴⁸- (en donde R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ y R⁴⁸ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R²⁹ es como se define anteriormente);
- 16) C₁₋₄alquilX⁹C₁₋₄alquilR²⁹ (en donde X⁹ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- o -NR⁵³- (en donde R⁴⁹, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵² y R⁵³ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R²⁹ es como se define anteriormente);
- 17) C₁₋₄alquilX⁹C₁₋₄alquilR²⁸ (en donde X⁹ y R²⁸ son como se define anteriormente);
- 18) C₂₋₃alquenilo el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más

grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C₁₋₄alquilamino, N,N-di(C₁₋₄alquil)amino, aminosulfonilo, N-C₁₋₄alquilaminosulfonilo y N,N-di(C₁₋₄alquil)aminosulfonilo;

19) C₂₋₃alquinilo el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C₁₋₄alquilamino, N,N-di(C₁₋₄alquil)amino, aminosulfonilo, N-C₁₋₄alquilaminosulfonilo y N,N-di(C₁₋₄alquil)aminosulfonilo;

20) C₂₋₃alquenilX⁹C₁₋₄alquilR²⁸ (en donde X⁹ y R²⁸ son como se define anteriormente);

21) C₂₋₃alquinilX⁹C₁₋₄alquilR²⁸ (en donde X⁹ y R²⁸ son como se define anteriormente); y

22) C₁₋₄alquilR⁵⁴(C₁₋₄alquilo)_q(X⁹)_rR⁵⁵ (en donde X⁹ es como se define anteriormente, q es 0 ó 1, r es 0 ó 1, y R⁵⁴ y R⁵⁵ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C₁₋₃alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo C₁₋₃alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y C₁₋₄alcoxi y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo -(O-)_f(C₁₋₄alquilo)_ganilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo), con la condición que R⁵⁴ no puede ser hidrógeno);

y adicionalmente en donde cualquier grupo C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo o C₂₋₃alquinilo en R⁵X¹-, el cual se enlaza a X¹, puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino);

R¹ representa hidrógeno, oxo, halógeno, hidroxilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquilo, C₁₋

172111

alcoximetilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄haloalquilo, ciano, amino, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₃alcanoiloxi, nitro, C₁₋₄alcanoilamino, C₁₋₄alcoxicarbonilo, C₁₋₄alquilsulfanilo, C₁₋₄alquilsulfinilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, carbamoilo, N-C₁₋₄alquilcarbamoilo, N,N-di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, aminosulfonilo, N-C₁₋₄alquilaminosulfonilo, N,N-di(C₁₋₄alquil)aminosulfonilo, N-(C₁₋₄alquilsulfonilo)amino, N-(C₁₋₄alquilsulfonilo)-N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-di(C₁₋₄alquilsulfonilo)amino, una cadena C₃₋₇alquilenos unida a dos átomos de carbono de anillo C, C₁₋₄alcanoilaminoC₁₋₄alquilo, carboxi o un grupo R⁵⁶X¹⁰ (en donde X¹⁰ representa un enlace directo, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁵⁷C(O)-, -C(O)NR⁵⁸-, -SO₂NR⁵⁹-, -NR⁶⁰SO₂- ó -NR⁶¹- (en donde R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ y R⁶¹ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo), y R⁵⁶ se selecciona de uno de los siguientes veintidós grupos:

- 1) hidrógeno, oxiranilC₁₋₄alquilo o C₁₋₃alquilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo y amino;
- 2) C₁₋₃alquilX¹¹C(O)R⁶² (en donde X¹¹ representa -O- ó -NR⁶³- (en el cual R⁶³ representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁶² representa C₁₋₃alquilo, -NR⁶⁴R⁶⁵ ó -OR⁶⁶ (en donde R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁶ que pueden ser los mismos o diferentes cada uno representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo));
- 3) C₁₋₃alquilX¹²R⁶⁷ (en donde X¹² representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁶⁸C(O)-, -C(O)NR⁶⁹-, -SO₂NR⁷⁰-, -NR⁷¹SO₂- ó -NR⁷²- (en donde R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ y R⁷² cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁶⁷ representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo C₁₋₃alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y C₁₋₄alcoxi, y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxicarbonilo, C₁₋

112
M
H

4aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $-(O)-(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo));

4) C₁₋₃alquilX¹³C₁₋₃alquilX¹⁴R⁷³ (en donde X¹³ y X¹⁴ que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- ó -NR⁷⁸- (en donde R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ y R⁷⁸ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁷³ representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo);

5) R⁷⁹ (en donde R⁷⁹ es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxil, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonylC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $-(O)-(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo));

6) C₁₋₃alquilR⁷⁹ (en donde R⁷⁹ es como se define anteriormente);

7) C₂₋₃alquenilR⁷⁹ (en donde R⁷⁹ es como se define anteriormente);

8) C₂₋₃alquinilR⁷⁹ (en donde R⁷⁹ es como se define anteriormente);

9) R⁸⁰ (en donde R⁸⁰ representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, el cual grupo

113
114

piridona, fenilo o heterocíclico aromático puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, amino, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, C₁₋₄hidroxialcoxi, carboxi, trifluorometilo, ciano, -C(O)NR⁸¹R⁸², -NR⁸³C(O)R⁸⁴ (en donde R⁸¹, R⁸², R⁸³ y R⁸⁴, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, C₁₋₄alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y un grupo $-(O)-(C_{1-4}alquilo)_f$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo));

10) C₁₋₃alquilR⁸⁰ (en donde R⁸⁰ es como se define anteriormente);

11) C₂₋₃alquenilR⁸⁰ (en donde R⁸⁰ es como se define anteriormente);

12) C₂₋₃alquinilR⁸⁰ (en donde R⁸⁰ es como se define anteriormente);

13) C₁₋₃alquilX¹⁵R⁸⁰ (en donde X¹⁵ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸⁵C(O)-, -C(O)NR⁸⁶-, -SO₂NR⁸⁷-, -NR⁸⁸SO₂- ó -NR⁸⁹- (en donde R⁸⁵, R⁸⁶, R⁸⁷, R⁸⁸ y R⁸⁹ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁸⁰ es como se define anteriormente);

14) C₂₋₃alquenilX¹⁶R⁸⁰ (en donde X¹⁶ representa -O-, -S-, -SO-, -O₂-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- ó -NR⁹⁴- (en donde R⁹⁰, R⁹¹, R⁹², R⁹³ y R⁹⁴ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁸⁰ es como se define anteriormente);

15) C₂₋₃alquinilX¹⁷R⁸⁰ (en donde X¹⁷ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- ó -NR⁹⁹- (en donde R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸ y R⁹⁹ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁸⁰ es como se define anteriormente);

16) C₁₋₄alquilX¹⁸C₁₋₄alquilR⁸⁰ (en donde X¹⁸ representa -O-, -S-, -O-, -SO₂-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- ó -NR¹⁰⁴- (en donde R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³ y R¹⁰⁴ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁸⁰ es como se define anteriormente);

17) C₁₋₄alquilX¹⁸C₁₋₄alquilR⁷⁹ (en donde X¹⁸ y R⁷⁹ son como se define anteriormente);

18) C₂₋₃alquenilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C₁₋₄alquilamino, N,N-di(C₁₋₄alquil)amino, aminosulfonilo, N-C₁₋₄alquilaminosulfonilo y N,N-di(C₁₋₄alquil)aminosulfonilo;

19) C₂₋₃alquinilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C₁₋₄alquilamino, N,N-di(C₁₋₄alquil)amino, aminosulfonilo, N-C₁₋₄alquilaminosulfonilo y N,N-di(C₁₋₄alquil)aminosulfonilo;

20) C₂₋₃alquenilX¹⁸C₁₋₄alquilR⁷⁹ (en donde X¹⁸ y R⁷⁹ son como se define anteriormente);

21) C₂₋₃alquinilX¹⁸C₁₋₄alquilR⁷⁹ (en donde X¹⁸ y R⁷⁹ son como se define anteriormente); y

22) C₁₋₄alquilR¹⁰⁵(C₁₋₄alquilo)_x(X¹⁸)_yR¹⁰⁶ (en donde X¹⁸ es como se define anteriormente, x es 0 ó 1, y es 0 ó 1, y R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C₁₋₃alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo C₁₋₃alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y C₁₋₄alcoxi, y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $-(O)-(C_{1-4}alquilo)_f$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo) con la condición que R¹⁰⁵ no puede ser hidrógeno);

y adicionalmente en donde cualquier grupo C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo o C₂₋₃alquinilo en R⁵⁶X¹⁰, el cual se enlaza a X¹⁰, puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino);

11/6/15

con la condición que uno o más R^1 y/o uno o más R^2 se seleccionan de uno o más de los siguientes cinco grupos:

(i) Q^1X^1 -

en donde X^1 es como se define anteriormente y Q^1 se selecciona de uno de los siguientes diez grupos:

1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo y C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo y el cual grupo heterocíclico puede llevar en forma opcional 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo));

2) $C_{1-3}alquilW^1Q^2$ (en donde W^1 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- o -NQ⁷- (en donde Q^3 , Q^4 ,

116

/

Q^5 , Q^6 y Q^7 cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo o C_{1-4} haloalquilo) y Q^2 es como se define anteriormente; C_{1-5} alquil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente); C_{2-3} alquenil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente);

3) C_{1-5} alquil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente);

4) C_{2-3} alquenil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente);

5) C_{2-3} alquinil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente);

6) C_{1-4} alquil W^2C_{1-4} alquil Q^2 (en donde W^2 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- o -NQ¹²- (en donde Q^8 , Q^9 , Q^{10} , Q^{11} y Q^{12} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo o C_{1-4} haloalquilo) y Q^2 es como se define anteriormente);

7) C_{2-3} alquenil W^2C_{1-4} alquil Q^2 (en donde W^2 y Q^2 son como se define anteriormente);

8) C_{2-3} alquinil W^2C_{1-4} alquil Q^2 (en donde W^2 y Q^2 son como se define anteriormente);

9) C_{1-4} alquil $Q^{13}(C_{1-4}$ alquilo)_j(W^2)_k Q^{14} (en donde W^2 es como se define anteriormente, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q^{13} y Q^{14} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C_{1-3} alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo C_{1-3} alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y C_{1-4} alcoxi y el cual grupo cíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo,

C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}$ alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(O-)_f(C_{1-4}$ alquilo) $_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo), con las condiciones que Q^{13} no puede ser hidrógeno y uno o los dos de Q^{13} y Q^{14} tiene que ser un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, como se define anteriormente, el cual grupo heterocíclico lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo y C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo y el cual grupo heterocíclico lleva en forma opcional 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de los definidos anteriormente);

10) C_{1-4} alquil Q^{13} C_{1-4} alcanoil Q^{14n} en donde Q^{13} es como se define anteriormente y no es hidrógeno y Q^{14n} es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y, de manera opcional, un átomo adicional de nitrógeno en donde Q^{14n} se enlaza a C_{1-6} alcanoilo a través de un átomo de nitrógeno y en donde Q^{14n} lleva en forma opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4}

117

alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo);

y adicionalmente en donde cualquier grupo C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo o C₂₋₃alquinilo en Q¹X¹-, el cual se enlaza a X¹, puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino);

(ii) Q¹⁵W³-

en donde W³ representa -NQ¹⁶C(O)-, -C(O)NQ¹⁷-, -SO₂NQ¹⁸-, -NQ¹⁹SO₂- o -NQ²⁰- (en donde Q¹⁶, Q¹⁷, Q¹⁸, Q¹⁹ y Q²⁰ cada uno representa independientemente C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₄haloalquilo), y Q¹⁵ es C₁₋₆haloalquilo, C₂₋₃alquenilo o C₂₋₃alquinilo;

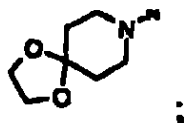
(iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alquilX¹- en donde W⁴ representa -NQ²²C(O)-, -C(O)NQ²³-, -SO₂NQ²⁴-, -NQ²⁵SO₂- o -NQ²⁶- (en donde Q²², Q²³, Q²⁴, Q²⁵ y Q²⁶ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo o C₁₋₄haloalquilo), y Q²¹ representa C₁₋₆haloalquilo, C₂₋₃alquenilo o C₂₋₃alquinilo, y X¹ es como se define anteriormente;

(iv) Q²⁸C₁₋₃alquilX¹-, Q²⁸C₂₋₃alquenilX¹- o Q²⁸C₂₋₃alquinilX¹- en donde X¹ es como se define anteriormente y Q²⁸ es un grupo imidazolidinilo el cual lleva dos sustituyentes oxo y un grupo C₁₋₆alquilo o C₃₋₁₀cicloalquilo el cual grupo C₁₋₆alquilo o C₃₋₁₀cicloalquilo puede llevar un sustituyente hidroxilo en el átomo de carbono, el cual se enlaza al grupo imidazolidinilo, y en donde el C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alquenilo o C₁₋₃alquinilo enlazado a X¹ puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino; y

(v) Q²⁹C₁₋₃alquilX¹-, Q²⁹C₂₋₃alquenilX¹- o Q²⁹C₂₋₃alquinilX¹- en donde X¹ es como se define anteriormente, el C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alquenilo o C₁₋₃alquinilo enlazado a X¹ puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de

119
221

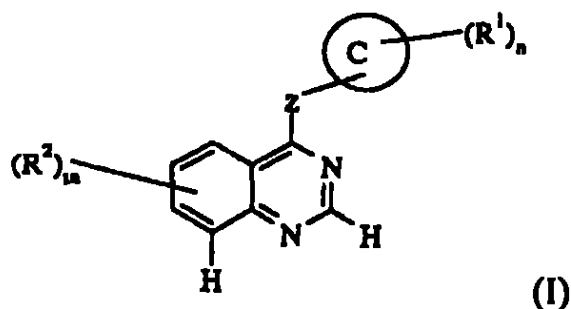
hidroxi, halógeno y amino y Q^{29} es un grupo 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo, el cual puede representarse:



o R^1 puede seleccionarse de cualquiera de los grupos definidos anteriormente y R^2 es 6,7-metilendioxi ó 6,7-etilendioxi;

o una sal de los mismos, o su profármaco por ejemplo un éster o una amida, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en animales de sangre caliente tales como humanos.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I:



en donde:

anillo C es una fracción bicíclica o tricíclica de 8, 9, 10, 12 ó 13 miembros, la cual fracción puede ser saturada o insaturada, la cual puede ser aromática o no aromática, y la cual, de manera opcional, puede contener 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

Z es -O-, -NH- ó -S-;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^2 representa hidrógeno, hidroxi, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} alquilsulfanilo, $-NR^3R^4$ (en donde R^3 y R^4 , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno o C_{1-3} alquilo), o R^5X^1 (en donde X^1 representa un enlace directo, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -

120
1

NR^9SO_2 - ó $-\text{NR}^{10}$ - (en donde R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo), y R^5 se selecciona de uno de los siguientes veintidos grupos:

- 1) hidrógeno, oxiranil C_{1-4} alquilo o C_{1-5} alquilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo y amino;
- 2) C_{1-3} alquil $\text{X}^2\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ (en donde X^2 representa $-\text{O}-$ ó $-\text{NR}^{12}-$ (en el cual R^{12} representa hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{11} representa C_{1-3} alquilo, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ó $-\text{OR}^{15}$ (en donde R^{13} , R^{14} y R^{15} que pueden ser los mismos o diferentes cada uno representa hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo));
- 3) C_{1-3} alquil X^3R^{16} (en donde X^3 representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{NR}^{17}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}-$, $-\text{NR}^{20}\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^{21}-$ (en donde R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{16} representa hidrógeno, C_{1-3} alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo C_{1-3} alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y C_{1-4} alcoxi, y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonyl C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(\text{O})-(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})_g\text{anilloD}$ (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo));
- 4) C_{1-5} alquil X^4C_{1-5} alquil X^5R^{22} (en donde X^4 y X^5 que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{25}-$, $-\text{NR}^{26}\text{SO}_2-$ o $-\text{NR}^{27}-$ (en donde R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y

121
122
123

R^{27} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{22} representa hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo);

5) R^{28} (en donde R^{28} es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxil, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(O)-(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo));

6) $C_{1-3}alquilR^{28}$ (en donde R^{28} es como se define anteriormente);

7) $C_{2-3}alquenalR^{28}$ (en donde R^{28} es como se define anteriormente);

8) $C_{2-3}alquinalR^{28}$ (en donde R^{28} es como se define anteriormente);

9) R^{29} (en donde R^{29} representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, el cual grupo piridona, fenilo o heterocíclico aromático puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxil, halógeno, amino, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} hidroxialcoxi, carboxi, trifluorometilo, ciano, $-C(O)NR^{30}R^{31}$, $-NR^{32}C(O)R^{33}$ (en donde R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y un grupo $-(O)-(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo));

122
22
1

- 10) C_{1-3} alquil R^{29} (en donde R^{29} es como se define anteriormente);
- 11) C_{2-3} alquenil R^{29} (en donde R^{29} es como se define anteriormente);
- 12) C_{2-3} alquinil R^{29} (en donde R^{29} es como se define anteriormente);
- 13) C_{1-3} alquil X^6R^{29} (en donde X^6 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁴C(O)-, -C(O)NR³⁵-, -SO₂NR³⁶-, -NR³⁷SO₂- o -NR³⁸- (en donde R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} y R^{38} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{29} es como se define anteriormente);
- 14) C_{2-3} alquenil X^7R^{29} (en donde X^7 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR³⁹C(O)-, -C(O)NR⁴⁰-, -SO₂NR⁴¹-, -NR⁴²SO₂- o -NR⁴³- (en donde R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} y R^{43} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{29} es como se define anteriormente);
- 15) C_{2-3} alquinil X^8R^{29} (en donde X^8 representa -O-, -S-, -SO-, -O₂-, -NR⁴⁴C(O)-, -C(O)NR⁴⁵-, -SO₂NR⁴⁶-, -NR⁴⁷SO₂- o -NR⁴⁸- (en donde R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} y R^{48} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{29} es como se define anteriormente);
- 16) C_{1-4} alquil X^9C_{1-4} alquil R^{29} (en donde X^9 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁴⁹C(O)-, -C(O)NR⁵⁰-, -SO₂NR⁵¹-, -NR⁵²SO₂- o -NR⁵³- (en donde R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{29} es como se define anteriormente);
- 17) C_{1-4} alquil X^9C_{1-4} alquil R^{28} (en donde X^9 y R^{28} son como se define anteriormente);
- 18) C_{2-3} alquenilo el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C_{1-4} alquilamino, N,N-di(C_{1-4} alquil)amino, aminosulfonilo, N- C_{1-4} alquilaminosulfonilo y N,N-di(C_{1-4} alquil)aminosulfonilo;
- 19) C_{2-3} alquinilo el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C_{1-4} alquilamino, N,N-di(C_{1-4} alquil)amino, aminosulfonilo, N- C_{1-4} alquilaminosulfonilo y N,N-di(C_{1-4} alquil)aminosulfonilo;
- 20) C_{2-3} alquenil X^9C_{1-4} alquil R^{28} (en donde X^9 y R^{28} son como se define anteriormente);
- 21) C_{2-3} alquinil X^9C_{1-4} alquil R^{28} (en donde X^9 y R^{28} son como se define

123
/24

anteriormente); y

22) $C_{1-4}alquilR^{54}(C_{1-4}alquilo)_q(X^9)_rR^{55}$ (en donde X^9 es como se define anteriormente, q es 0 ó 1, r es 0 ó 1, y R^{54} y R^{55} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo $C_{1-3}alquilo$ puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y $C_{1-4}alcoxi$ y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, $C_{1-4}cianoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}hidroxialquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $C_{1-4}aminoalquilo$, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alcoxi$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alcoxi$ y un grupo $-(O-)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $C_{1-4}alquilo$), con la condición que R^{54} no puede ser hidrógeno);

y adicionalmente en donde cualquier grupo $C_{1-5}alquilo$, $C_{2-5}alqueno$ o $C_{2-5}alquinilo$ en R^5X^1 , el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino);

R^1 representa hidrógeno, oxo, halógeno, hidroxilo, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoximetilo$, $C_{1-4}alcanoilo$, $C_{1-4}haloalquilo$, ciano, amino, $C_{2-5}alqueno$, $C_{2-5}alquinilo$, $C_{1-3}alcanoiloxi$, nitro, $C_{1-4}alcanoilamino$, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $C_{1-4}alquilsulfanilo$, $C_{1-4}alquilsulfinilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilo$, carbamoilo, $N-C_{1-4}alquilcarbamoilo$, $N,N-di(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, aminosulfonilo, $N-C_{1-4}alquilaminosulfonilo$, $N,N-di(C_{1-4}alquil)aminosulfonilo$, $N-(C_{1-4}alquilsulfonilo)amino$, $N-(C_{1-4}alquilsulfonilo)-N-(C_{1-4}alquil)amino$, $N,N-di(C_{1-4}alquilsulfonilo)amino$, una cadena $C_{3-7}alquileo$ unida a dos átomos de carbono de anillo C, $C_{1-4}alcanoilaminoC_{1-4}alquilo$, carboxi o un grupo $R^{56}X^{10}$ (en donde X^{10} representa un enlace directo, $-O-$, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{57}C(O)-$, $-C(O)NR^{58}-$, $-SO_2NR^{59}-$, $-NR^{60}SO_2-$ ó

124
/

-NR⁶¹- (en donde R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ y R⁶¹ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo), y R⁵⁶ se selecciona de uno de los siguientes veintidós grupos:

1) hidrógeno, oxiranilC₁₋₄alquilo o C₁₋₃alquilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo y amino;

2) C₁₋₃alquilX¹¹C(O)R⁶² (en donde X¹¹ representa -O- ó -NR⁶³- (en el cual R⁶³ representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁶² representa C₁₋₃alquilo, -NR⁶⁴R⁶⁵ ó -OR⁶⁶ (en donde R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁶ que pueden ser los mismos o diferentes cada uno representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo));

3) C₁₋₃alquilX¹²R⁶⁷ (en donde X¹² representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁶⁸C(O)-, -C(O)NR⁶⁹-, -SO₂NR⁷⁰-, -NR⁷¹SO₂- ó -NR⁷²- (en donde R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ y R⁷² cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁶⁷ representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo C₁₋₃alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y C₁₋₄alcoxi, y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonylC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo -(O-)(C₁₋₄alquilo)_ganilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo));

4) C₁₋₃alquilX¹³C₁₋₃alquilX¹⁴R⁷³ (en donde X¹³ y X¹⁴ que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- ó -NR⁷⁸- (en donde R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ y

125
1

R^{78} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{73} representa hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo);

5) R^{79} (en donde R^{79} es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxil, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo));

6) $C_{1-3}alquilR^{79}$ (en donde R^{79} es como se define anteriormente);

7) $C_{2-3}alquenilR^{79}$ (en donde R^{79} es como se define anteriormente);

8) $C_{2-3}alquinilR^{79}$ (en donde R^{79} es como se define anteriormente);

9) R^{80} (en donde R^{80} representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, el cual grupo piridona, fenilo o heterocíclico aromático puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxil, halógeno, amino, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} hidroxialcoxi, carboxi, trifluorometilo, ciano, $-C(O)NR^{81}R^{82}$, $-NR^{83}C(O)R^{84}$ (en donde R^{81} , R^{82} , R^{83} y R^{84} , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo));

126
f
1

- 10) C_{1-3} alquil R^{80} (en donde R^{80} es como se define anteriormente);
- 11) C_{2-3} alquenil R^{80} (en donde R^{80} es como se define anteriormente);
- 12) C_{2-3} alquinil R^{80} (en donde R^{80} es como se define anteriormente);
- 13) C_{1-3} alquil $X^{15}R^{80}$ (en donde X^{15} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸⁵C(O)-, -C(O)NR⁸⁶-, -SO₂NR⁸⁷-, -NR⁸⁸SO₂- ó -NR⁸⁹- (en donde R^{85} , R^{86} , R^{87} , R^{88} y R^{89} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{80} es como se define anteriormente);
- 14) C_{2-3} alquenil $X^{16}R^{80}$ (en donde X^{16} representa -O-, -S-, -SO-, -O₂-, -NR⁹⁰C(O)-, -C(O)NR⁹¹-, -SO₂NR⁹²-, -NR⁹³SO₂- ó -NR⁹⁴- (en donde R^{90} , R^{91} , R^{92} , R^{93} y R^{94} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{80} es como se define anteriormente);
- 15) C_{2-3} alquinil $X^{17}R^{80}$ (en donde X^{17} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- ó -NR⁹⁹- (en donde R^{95} , R^{96} , R^{97} , R^{98} y R^{99} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{80} es como se define anteriormente);
- 16) C_{1-4} alquil $X^{18}C_{1-4}$ alquil R^{80} (en donde X^{18} representa -O-, -S-, -O-, -SO₂-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- ó -NR¹⁰⁴- (en donde R^{100} , R^{101} , R^{102} , R^{103} y R^{104} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{80} es como se define anteriormente);
- 17) C_{1-4} alquil $X^{18}C_{1-4}$ alquil R^{79} (en donde X^{18} y R^{79} son como se define anteriormente);
- 18) C_{2-3} alquenilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C_{1-4} alquilamino, N,N-di(C_{1-4} alquil)amino, aminosulfonilo, N- C_{1-4} alquilaminosulfonilo y N,N-di(C_{1-4} alquil)aminosulfonilo;
- 19) C_{2-3} alquinilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C_{1-4} alquilamino, N,N-di(C_{1-4} alquil)amino, aminosulfonilo, N- C_{1-4} alquilaminosulfonilo y N,N-di(C_{1-4} alquil)aminosulfonilo;
- 20) C_{2-3} alquenil $X^{18}C_{1-4}$ alquil R^{79} (en donde X^{18} y R^{79} son como se define anteriormente);

127
/ 221

21) $C_{2-3}alquinilX^{18}C_{1-4}alquilR^{79}$ (en donde X^{18} y R^{79} son como se define anteriormente); y

22) $C_{1-4}alquilR^{105}(C_{1-4}alquilo)_x(X^{18})_yR^{106}$ (en donde X^{18} es como se define anteriormente, x es 0 ó 1, y es 0 ó 1, y R^{105} y R^{106} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo $C_{1-3}alquilo$ puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y $C_{1-4}alcoxi$, y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, $C_{1-4}cianoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}hidroxialquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $C_{1-4}aminoalquilo$, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alcoxi$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alcoxi$ y un grupo $-(O)-(C_{1-4}alquilo)_g$ anillo D (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $C_{1-4}alquilo$) con la condición que R^{105} no puede ser hidrógeno);

y adicionalmente en donde cualquier grupo $C_{1-3}alquilo$, $C_{2-3}alquenilo$ o $C_{2-3}alquinilo$ en $R^{56}X^{10}$, el cual se enlaza a X^{10} , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino);

con la condición que uno o más R^1 y/o uno o más R^2 se seleccionan de uno o más de los siguientes cinco grupos:

(i) Q^1X^1 -

en donde X^1 es como se define anteriormente y Q^1 se selecciona de uno de los siguientes diez grupos:

1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de $C_{2-3}alquenilo$, $C_{2-3}alquinilo$, $C_{1-6}fluoroalquilo$, $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}fluoroalcanoilo$, $C_{1-6}alquilsulfonilo$ y $C_{1-6}alquilsulfonilo$);

128
128

₆fluoroalquilsulfonilo y el cual grupo heterocíclico puede llevar en forma opcional 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(-O)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo));

2) $C_{1-3}alquilW^1Q^2$ (en donde W^1 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- o -NQ⁷- (en donde Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ y Q⁷ cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo o C_{1-4} haloalquilo) y Q² es como se define anteriormente; $C_{1-3}alquilQ^2$ (en donde Q² es como se define anteriormente); $C_{2-3}alquenilQ^2$ (en donde Q² es como se define anteriormente);

3) $C_{1-3}alquilQ^2$ (en donde Q² es como se define anteriormente);

4) $C_{2-3}alquenilQ^2$ (en donde Q² es como se define anteriormente);

5) $C_{2-3}alquinilQ^2$ (en donde Q² es como se define anteriormente);

6) $C_{1-4}alquilW^2C_{1-4}alquilQ^2$ (en donde W^2 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- o -NQ¹²- (en donde Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ y Q¹² cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo o C_{1-4} haloalquilo) y Q² es como se define anteriormente);

7) $C_{2-3}alquenilW^2C_{1-4}alquilQ^2$ (en donde W^2 y Q² son como se define anteriormente);

8) $C_{2-3}alquinilW^2C_{1-4}alquilQ^2$ (en donde W^2 y Q² son como se define anteriormente);

129
130

9) $C_{1-4}alquilQ^{13}(C_{1-4}alquilo)_j(W^2)_kQ^{14}$ (en donde W^2 es como se define anteriormente, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q^{13} y Q^{14} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo $C_{1-3}alquilo$ puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxil, halógeno y $C_{1-4}alcoxi$ y el cual grupo cíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de $C_{2-3}alqueno$, $C_{2-3}alquino$, $C_{1-6}fluoroalquilo$, $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}fluoroalcanoilo$, $C_{1-6}alquilsulfonilo$, $C_{1-6}fluoroalquilsulfonilo$, oxo, hidroxil, halógeno, ciano, $C_{1-4}cianoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}hidroxialquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $C_{1-4}aminoalquilo$, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alcoxi$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alcoxi$ y un grupo $-(O-)_f(C_{1-4}alquilo)_ganilloD$ (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $C_{1-4}alquilo$), con las condiciones que Q^{13} no puede ser hidrógeno y uno o los dos de Q^{13} y Q^{14} tiene que ser un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, como se define anteriormente, el cual grupo heterocíclico lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de $C_{2-3}alqueno$, $C_{2-3}alquino$, $C_{1-6}fluoroalquilo$, $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}fluoroalcanoilo$, $C_{1-6}alquilsulfonilo$ y $C_{1-6}fluoroalquilsulfonilo$ y el cual grupo heterocíclico lleva en forma opcional 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de los definidos anteriormente);

y adicionalmente en donde cualquier grupo $C_{1-3}alquilo$, $C_{2-3}alqueno$ o $C_{2-3}alquino$ en Q^1X^1 , el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxil, halógeno y amino);

(ii) $Q^{15}W^3$.

en donde W^3 representa $-NQ^{16}C(O)-$, $-C(O)NQ^{17}-$, $-SO_2NQ^{18}-$, $-NQ^{19}SO_2-$ o

130
131

-NQ²⁰-(en donde Q¹⁶, Q¹⁷, Q¹⁸, Q¹⁹ y Q²⁰ cada uno representa independientemente C₂₋₅alquenilo, C₂₋₅alquinilo, C₁₋₄haloalquilo), y Q¹⁵ es C₁₋₆haloalquilo, C₂₋₅alquenilo o C₂₋₅alquinilo;

(iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alquilX¹- en donde W⁴ representa -NQ²²C(O)-, -C(O)NQ²³-, -SO₂NQ²⁴-, -NQ²⁵SO₂- o -NQ²⁶- (en donde Q²², Q²³, Q²⁴, Q²⁵ y Q²⁶ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₅alquenilo, C₂₋₅alquinilo o C₁₋₄haloalquilo), y Q²¹ representa C₁₋₆haloalquilo, C₂₋₅alquenilo o C₂₋₅alquinilo, y X¹ es como se define anteriormente;

o una sal de los mismos, o su profármaco, por ejemplo un éster o una amida, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en animales de sangre caliente tales como humanos.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo C es una fracción bicíclica aromática de 9-10 miembros que puede contener de manera opcional 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo C es una fracción bicíclica heteroaromática de 9-10 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo C es una fracción bicíclica heteroaromática de 9-10 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo C es indolilo, quinolinilo, indazolilo o azaindolilo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo C es indolilo, indazolilo o azaindolilo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo C es indolilo o azaindolilo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo C es azaindolilo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo C es

131
131

indolilo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo C es indazolilo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo Z es -O- ó -S-.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención anillo Z es -O-.

En una incorporación de la presente invención X^1 representa un enlace directo, -O-, -S-, $-NR^6C(O)-$, $-NR^9SO_2-$ ó $-NR^{10}-$ (en donde R^6 , R^9 y R^{10} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_{1-2} alquilo o C_{1-2} alcoxietilo).

En una incorporación de la presente invención X^1 representa un enlace directo, -O-, -S-, $-NR^6C(O)-$, $-NR^9SO_2-$ (en donde R^6 y R^9 cada uno independientemente representa hidrógeno ó C ó NH).

En una incorporación de la presente invención X^1 representa -O-, -S-, $-NR^6C(O)-$ (en donde R^6 representa hidrógeno ó C_{1-2} alquilo) ó NH.

En una incorporación de la presente invención X^1 representa -O- ó $-NR^6C(O)-$ (en donde R^6 representa hidrógeno ó C_{1-2} alquilo).

En una incorporación de la presente invención X^1 representa -O- ó $-NHC(O)-$.

En una incorporación de la presente invención X^1 representa -O-.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención X^1 representa -O- ó un enlace directo.

En una incorporación de la presente invención R^1 se selecciona de uno de los tres grupos:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
- (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente; y
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1-$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;

y/o R^1 representa oxo, hidroxilo, C_{1-2} alcoximetilo, amino, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alcoxi, trifluorometilo, ciano, nitro, C_{2-3} alcanoilo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención R^1 representa metilo, etilo, trifluorometilo o halógeno.

132
M
M
—

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención R^1 representa metilo, fluoro, cloro o bromo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención R^1 representa metilo o fluoro.

En una incorporación de la presente invención n es 3.

En una incorporación de la presente invención n es 2.

En una incorporación de la presente invención n es 1.

En una incorporación de la presente invención n es 0.

En una incorporación de la presente invención n es 0, 1 ó 2.

En una incorporación de la presente invención m es 1 ó 2.

En una incorporación de la presente invención m es 1.

En una incorporación de la presente invención m es 2.

En una incorporación de la presente invención X^3 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂, -SO₂NR¹⁹- ó -NR²¹- (en donde R¹⁹ y R²¹ cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₂alquilo o C₁₋₂alcoxietilo).

En una incorporación de la presente invención X^3 representa -O- ó -NR²¹- (en donde R²¹ representa hidrógeno ó C₁₋₂alquilo).

En una incorporación de la presente invención X^3 representa -O-.

En una incorporación de la presente invención X^4 y X^5 que pueden ser los mismos o diferentes cada uno representa -O-, -S- ó -KR²⁷- (en donde R²⁷ representa hidrógeno, C₁₋₂alquilo o C₁₋₂alcoxietilo).

En una incorporación de la presente invención X^4 y X^5 que pueden ser los mismos o diferentes cada uno representa -O- ó -NH-.

En una incorporación de la presente invención X^4 y X^5 cada uno representa -O-.

En una incorporación de la presente invención X^6 representa -O-, -S- ó -NR³⁸- (en donde R³⁸ representa hidrógeno, C₁₋₂alquilo o C₁₋₂alcoxietilo).

En una incorporación de la presente invención X^6 representa -O- ó -NR³⁸- (en donde R³⁸ representa hidrógeno ó C₁₋₂alquilo).

En una incorporación de la presente invención X^6 representa -O-.

En una incorporación de la presente invención X^7 representa -O-, -S- ó -NR⁴³- (en donde R⁴³ representa hidrógeno, C₁₋₂alquilo o C₁₋₂alcoxietilo).

133
X
34

En una incorporación de la presente invención X^7 representa -O- ó -NR⁴³- (en donde R⁴³ representa hidrógeno ó C₁₋₂alquilo).

En una incorporación de la presente invención X^7 representa -O-.

En una incorporación de la presente invención X^8 representa -O-, -S- ó -NR⁴⁸- (en donde R⁴⁸ representa hidrógeno, C₁₋₂alquilo o C₁₋₂alcoxietilo).

En una incorporación de la presente invención X^8 representa -O- ó -NR⁴⁸- (en donde R⁴⁸ representa hidrógeno ó C₁₋₂alquilo).

En una incorporación de la presente invención X^8 representa -O-.

En una incorporación de la presente invención X^9 representa -O-, -S- ó -NR⁵³- (en donde R⁵³ representa hidrógeno, C₁₋₂alquilo o C₁₋₂alcoxietilo).

En una incorporación de la presente invención X^9 representa -O- ó -NR⁵³- (en donde R⁵³ representa hidrógeno ó C₁₋₂alquilo).

En una incorporación de la presente invención X^9 representa -O-.

En una incorporación de la presente invención R²⁸ es pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, morfolino o tiomorfolino el cual grupo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₃cianoalquilo, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃hidroxialquilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₂alcoxiC₁₋₃alquilo, C₁₋₂alquilsulfonylC₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo, C₁₋₃alquilamino, di(C₁₋₃alquil)amino, C₁₋₃alquilaminoC₁₋₃alquilo, di(C₁₋₃alquil)aminoC₁₋₃alquilo, C₁₋₃alquilaminoC₁₋₃alcoxi, di(C₁₋₃alquil)aminoC₁₋₃alcoxi y un grupo $-(O)_f(C_{1-3}alquil)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, morfolino y tiomorfolino, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₃alquilo).

En una incorporación de la presente invención R²⁸ es pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, morfolino o tiomorfolino el cual grupo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₃cianoalquilo, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃hidroxialquilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₂alcoxiC₁₋₃alquilo y C₁₋₂alquilsulfonylC₁₋₃alquilo.

En una incorporación de la presente invención R²⁹ es un grupo fenilo, piridilo, imidazolilo, tiazolilo o triazolilo el cual grupo puede llevar 1 ó 2

134

sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxí, halógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxi, ciano y -NR³²C(O)R³³ (en donde R³² y R³³ se seleccionan cada uno independientemente de de hidrógeno y C₁₋₂alquilo).

En una incorporación de la presente invención R³⁴ y R³⁵ se seleccionan cada uno de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, morfolino y tiomorfolino el cual grupo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxí, halógeno, ciano, C₁₋₃cianoalquilo, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃hidroxialquilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₂alcoxiC₁₋₃alquilo, C₁₋₂alquilsulfonylC₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxycarbonilo y un grupo -(O)-(C₁₋₃alquil)_fanilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, morfolino y tiomorfolino, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₃alquilo).

En una incorporación de la presente invención R² se selecciona de uno de los cinco grupos:

- (i) Q¹X¹ en donde Q¹ y X¹ son como se define anteriormente;
- (ii) Q¹⁵W³ en donde Q¹⁵ y W³ son como se define anteriormente;
- (iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alquilX¹- en donde Q²¹, W⁴ y X¹ son como se define anteriormente;
- (iv) Q²⁸C₁₋₅alquilX¹-, Q²⁸C₂₋₅alquenilX¹- ó Q²⁸C₂₋₅alquinilX¹- en donde Q²⁸ y X¹ son como se define anteriormente; y
- (v) Q²⁹C₁₋₅alquilX¹-, Q²⁹C₂₋₅alquenilX¹- ó Q²⁹C₂₋₅alquinilX¹- en donde Q²⁹ y X¹ son como se define anteriormente;

y/o R² representa 6,7-metilendioxi, 6,7-etilendioxi, hidroxí, C₁₋₃alquilo, amino ó R⁵X¹- [en donde X¹ es como se define anteriormente y R⁵ representa metilo, etilo, bencilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(metilsulfonyl)etilo, 2-(etilsulfinil)etilo, 2-(etilsulfonyl)etilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoyl)etilo, 2-(N-metilsulfamoyl)etilo, 2-sulfamoyl etilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(etilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-diethylamino)etilo, 2-(N-metil-N-metilsulfonylamino)etilo, 3-(N-metil-N-metilsulfonylamino)propilo, 2-

morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 2-
 (metilpiperidino)etilo, 2-(etilpiperidino)etilo, 2-((2-
 metoxietil)piperidino)etilo, 2-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)etilo, 3-((2-
 metilsulfonil)etilpiperidino)propilo, (1-cianometilpiperidin-3-il)metilo, (1-
 cianometilpiperidin-4-il)metilo, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etilo, 2-(1-
 cianometilpiperidin-4-il)etilo, 3-(1-cianometilpiperidin-3-il)propilo, 3-(1-
 cianometilpiperidin-4-il)propilo, ((2-metoxietil)piperidin-3-il)metilo, ((2-
 metoxietil)piperidin-4-il)metilo, (1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-3-
 il)metilo, (1-(2-metilsulfoniletil)piperidin-4-il)metilo, 2-((2-
 metilsulfoniletil)piperidin-3-il)etilo, 2-((2-metilsulfoniletil)piperidin-4-
 il)etilo, 3-((2-metilsulfoniletil)piperidin-3-il)propilo, 3-((2-
 metilsulfoniletil)piperidin-4-il)propilo, 2-(piperidin-4-iloxi)etilo, 3-
 (piperidin-4-iloxi)propilo, 2-(1-(cianometil)piperidin-4-iloxi)etilo, 3-(1-
 (cianometil)piperidin-4-iloxi)propilo, 2-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-
 iloxi)etilo, 3-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-iloxi)propilo, 2-(piperazin-1-
 il)etilo, (pirrolidin-2-il)metilo, (2-oxo-tetrahidro-2H-pirrolidin-5-il)metilo,
 5(R)-(2-oxo-tetrahidro-2H-pirrolidin-5-il)metilo, 5(S)-(2-oxo-tetrahidro-2H-
 pirrolidin-5-il)metilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etilo,
 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etilo, 2-(2-
 hidroxietilamino)etilo, 3-(2-metoxietilamino)propilo, 3-(N-(2-metoxietil)-
N-metilamino)propilo, 3-(2-hidroxietilamino)propilo, 2-metiltiazol-4-
 ilmetilo, 2-acetamidotiazol-4-ilmetilo, 1-metilimidazol-2-ilmetilo, 2-
 (imidazol-1-il)etilo, 2-(2-metilimidazol-1-il)etilo, 2-(2-etilimidazol-1-
 il)etilo, 3-(2-metilimidazol-1-il)propilo, 3-(2-etilimidazol-1-il)propilo, 2-
 (1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo,
 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo, 4-piridilmetilo, 2-(4-piridil)etilo, 3-(4-
 piridil)propilo, 2-(4-piridiloxi)etilo, 2-(4-piridilamino)etilo, 2-(4-oxo-1,4-
 dihidro-1-piridil)etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, 3-(2-oxo-
 imidazolidin-1-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolinopropilo, 2-
 (1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-
 metoxietoxi)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(metilsulfinil)propilo, 3-
 (metilsulfonil)propilo, 3-(etilsulfinil)propilo, 3-(etilsulfonil)propilo, 2-(5-

136/35

136
~~27~~
 1

metil-1,2,4-triazol-1-il)etilo, morfolino, 2-((N-(1-metilimidazol-4-ilsulfonil)-N-metil)amino)etilo, 2-((N-(3-morfolinopropilsulfonil)-N-metil)amino)etilo, 3-(4-oxidomorfolino)propilo, 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)etilo, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)propilo, 2-(2-morfolinoetoxi)etilo, 3-(2-morfolinoetoxi)propilo, 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etilo, 3-(tetrahidropiran-4-iloxi)propilo, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinilo, 3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ilo, 1-(2-morfolinoetil)piperidin-4-ilmetilo, 1-(2-tiomorfolinoetil)piperidin-4-ilmetilo, 3-morfolino-2-hidroxipropilo, (2R)-3-morfolino-2-hidroxipropilo, (2S)-3-morfolino-2-hidroxipropilo, 3-piperidin-2-hidroxipropilo, (2R)-3-piperidin-2-hidroxipropilo, (2S)-3-piperidin-2-hidroxipropilo, 3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropilo, (2R)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropilo ó (2S)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropilo].

En una incorporación de la presente invención R^2 se selecciona de uno de los tres grupos:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
- (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente; y
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;

y/o R^2 representa hidroxil, $C_{1-3}alquilo$, amino ó R^5X^1 [en donde X^1 es como se define anteriormente y R^5 representa metilo, etilo, bencilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 2-(etilsulfinil)etilo, 2-(etilsulfonil)etilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo, 2-sulfamoiletilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(etilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)etilo, 3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 2-(metilpiperidino)etilo, 2-(etilpiperidino)etilo, 2-((2-metoxietil)piperidino)etilo, 2-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)etilo, 3-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)propilo, (1-cianometilpiperidin-3-il) metilo, (1-cianometilpiperidin-4-il)metilo, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etilo, 2-(1-

iloxi)etilo, 3-(tetrahidropiran-4-iloxi)propilo, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinilo, 3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ilo, 1-(2-morfolinoetil)piperidin-4-ilmetilo, 1-(2-tiomorfolinoetil)piperidin-4-ilmetilo, 3-morfolino-2-hidroxipropilo, (2R)-3-morfolino-2-hidroxipropilo, (2S)-3-morfolino-2-hidroxipropilo, 3-piperidin-2-hidroxipropilo, (2R)-3-piperidin-2-hidroxipropilo, (2S)-3-piperidin-2-hidroxipropilo, 3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropilo, (2R)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropilo ó (2S)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxipropilo].

En una incorporación de la presente invención R^2 se selecciona de uno de los cinco grupos:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
 - (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente;
 - (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;
 - (iv) $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1$, $Q^{28}C_{2-3}alquenilX^1$ ó $Q^{28}C_{2-3}alquinilX^1$ en donde Q^{28} y X^1 son como se define anteriormente; y
 - (v) $Q^{29}C_{1-3}alquilX^1$, $Q^{29}C_{2-3}alquenilX^1$ ó $Q^{29}C_{2-3}alquinilX^1$ en donde Q^{29} y X^1 son como se define anteriormente;
- y/o R^2 representa 6,7-metilendioxi, 6,7-etilendioxi, hidroxil, C_{1-3} alquilo, amino ó R^5X^1 [en donde X^1 es -O- y R^5 representa metilo, etilo, bencilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 2-(etilsulfinil)etilo, 2-(etilsulfonil)etilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo, 2-sulfamoiletilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(etilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)etilo, 3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propilo, 2-morfolinoetil, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetil, 2-(metilpiperidino)etil, 2-(etilpiperidino)etil, 2-((2-metoxietil)piperidino)etil, 2-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)etil, 3-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)propilo, (1-cianometilpiperidin-3-il)metilo, (1-cianometilpiperidin-4-il)metilo, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etil, 2-(1-cianometilpiperidin-4-il)etil, 3-(1-cianometilpiperidin-3-il)propilo, 3-(1-

137

cianometilpiperidin-4-il)propilo, ((2-metoxietil)piperidin-3-il)metilo, ((2-metoxietil)piperidin-4-il)metilo, (1-(2-metilsulfonietil)piperidin-3-il)metilo, (1-(2-metilsulfonietil)piperidin-4-il)metilo, 2-((2-metilsulfonietil)piperidin-3-il)etilo, 2-((2-metilsulfonietil)piperidin-4-il)etilo, 3-((2-metilsulfonietil)piperidin-3-il)propilo, 3-((2-metilsulfonietil)piperidin-4-il)propilo, 2-(piperidin-4-iloxi)etilo, 3-(piperidin-4-iloxi)propilo, 2-(1-(cianometil)piperidin-4-iloxi)etilo, 3-(1-(cianometil)piperidin-4-iloxi)propilo, 2-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-iloxi)etilo, 3-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-iloxi)propilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, (pirrolidin-2-il)metilo, (2-oxo-tetrahydro-2H-pirrolidin-5-il)metilo, 5(R)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pirrolidin-5-il)metilo, (5S)-(2-oxo-tetrahydro-2H-pirrolidin-5-il)metilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etilo, 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etilo, 2-(2-hidroxietilamino)etilo, 3-(2-metoxietilamino)propilo, 3-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)propilo, 3-(2-hidroxietilamino)propilo, 2-metiltiazol-4-ilmetilo, 2-acetamidotiazol-4-ilmetilo, 1-metilimidazol-2-ilmetilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(2-metilimidazol-1-il)etilo, 2-(2-etilimidazol-1-il)etilo, 3-(2-metilimidazol-1-il)propilo, 3-(2-etilimidazol-1-il)propilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo, 4-piridilmetilo, 2-(4-piridil)etilo, 3-(4-piridil)propilo, 2-(4-piridiloxi)etilo, 2-(4-piridilamino)etilo, 2-(4-oxo-1,4-dihidro-1-piridil)etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(metilsulfinil)propilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 3-(etilsulfinil)propilo, 3-(etilsulfonil)propilo, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etilo, morfolino, 2-((N-(1-metilimidazol-4-ilsulfonil)-N-metil)amino)etilo, 2-((N-(3-morfolinopropilsulfonil)-N-metil)amino)etilo, 3-(4-oxidomorfolino)propilo, 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)etilo, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)propilo, 2-(2-morfolinoetoxi)etilo, 3-(2-morfolinoetoxi)propilo, 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etilo, 3-(tetrahidropiran-4-iloxi)propilo, 2-((2-(pirrolidin-1-

138
29

il)etil)carbamoil)vinilo, 3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ilo, 1-(2-morfolinoetil)piperidin-4-ilmetilo, 1-(2-tiomorfolinoetil)piperidin-4-ilmetilo, 3-morfolino-2-hidroxiopropilo, (2*R*)-3-morfolino-2-hidroxiopropilo, (2*S*)-3-morfolino-2-hidroxiopropilo, 3-piperidin-2-hidroxiopropilo, (2*R*)-3-piperidin-2-hidroxiopropilo, (2*S*)-3-piperidin-2-hidroxiopropilo, 3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxiopropilo, (2*R*)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxiopropilo ó (2*S*)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxiopropilo].

En una incorporación de la presente invención R^2 se selecciona de uno de los tres grupos:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
- (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente; y
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;

y/o R^2 representa hidroxil, $C_{1-3}alquilo$, amino ó R^5X^1 - [en donde X^1 es -O- y R^5 representa metilo, etilo, bencilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxiopropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 2-(etilsulfinil)etilo, 2-(etilsulfonil)etilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo, 2-sulfamoiletilo, 2-(metilamino)etilo, 2-(etilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2-(N-metil-N-metilsulfonilamino)etilo, 3-(N-metil-N-metilsulfonilamino)propilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 2-piperidinoetilo, 2-(metilpiperidino)etilo, 2-(etilpiperidino)etilo, 2-((2-metoxietil)piperidino)etilo, 2-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)etilo, 3-((2-metilsulfonil)etilpiperidino)propilo, (1-cianometilpiperidin-3-il) metilo, (1-cianometilpiperidin-4-il)metilo, 2-(1-cianometilpiperidin-3-il)etilo, 2-(1-cianometilpiperidin-4-il)etilo, 3-(1-cianometilpiperidin-3-il)propilo, 3-(1-cianometilpiperidin-4-il)propilo, ((2-metoxietil)piperidin-3-il)metilo, ((2-metoxietil)piperidin-4-il)metilo, (1-(2-metilsulfoniletíl)piperidin-3-il)metilo, (1-(2-metilsulfoniletíl)piperidin-4-il)metilo, 2-((2-metilsulfoniletíl)piperidin-3-il)etilo, 2-((2-metilsulfoniletíl)piperidin-4-il)etilo, 3-((2-metilsulfoniletíl)piperidin-3-il)propilo, 3-((2-metilsulfoniletíl)

140
171

piperidin-4-il)propilo, 2-(piperidin-4-iloxi)etilo, 3-(piperidin-4-iloxi)propilo, 2-(1-(cianometil)piperidin-4-iloxi)etilo, 3-(1-(cianometil)piperidin-4-iloxi)propilo, 2-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-iloxi)etilo, 3-(1-(2-cianoetil)piperidin-4-iloxi)propilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, (pirrolidin-2-il)metilo, (2-oxo-tetrahidro-2*H*-pirrolidin-5-il)metilo, 5(*R*)-(2-oxo-tetrahidro-2*H*-pirrolidin-5-il)metilo, (5*S*)-(2-oxo-tetrahidro-2*H*-pirrolidin-5-il)metilo, (1,3-dioxolan-2-il)metilo, 2-(1,3-dioxolan-2-il)etilo, 2-(2-metoxietilamino)etilo, 2-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)etilo, 2-(2-hidroxietilamino)etilo, 3-(2-metoxietilamino)propilo, 3-(N-(2-metoxietil)-N-metilamino)propilo, 3-(2-hidroxietilamino)propilo, 2-metiltiazol-4-ilmetilo, 2-acetamidotiazol-4-ilmetilo, 1-metilimidazol-2-ilmetilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(2-metilimidazol-1-il)etilo, 2-(2-etilimidazol-1-il)etilo, 3-(2-metilimidazol-1-il)propilo, 3-(2-etilimidazol-1-il)propilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-2-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo, 4-piridilmetilo, 2-(4-piridil)etilo, 3-(4-piridil)propilo, 2-(4-piridiloxi)etilo, 2-(4-piridilamino)etilo, 2-(4-oxo-1,4-dihidro-1-piridil)etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, 3-(2-oxo-imidazolidin-1-il)propilo, 2-tiomorfolinoetilo, 3-tiomorfolinopropilo, 2-(1,1-dioxotiomorfolino)etilo, 3-(1,1-dioxotiomorfolino)propilo, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 3-(metilsulfinil)propilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 3-(etilsulfinil)propilo, 3-(etilsulfonil)propilo, 2-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)etilo, morfolino, 2-((N-(1-metilimidazol-4-ilsulfonil)-N-metil)amino)etilo, 2-((N-(3-morfolinopropilsulfonil)-N-metil)amino)etilo, 3-(4-oxidomorfolino)propilo, 2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)etilo, 3-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)propilo, 2-(2-morfolinoetoxi)etilo, 3-(2-morfolinoetoxi)propilo, 2-(tetrahidropiran-4-iloxi)etilo, 3-(tetrahidropiran-4-iloxi)propilo, 2-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)vinilo, 3-((2-(pirrolidin-1-il)etil)carbamoil)prop-2-en-1-ilo, 1-(2-morfolinoetil)piperidin-4-ilmetilo, 1-(2-tiomorfolinoetil)piperidin-4-ilmetilo, 3-morfolino-2-hidroxi)propilo, (2*R*)-3-morfolino-2-hidroxi)propilo, (2*S*)-3-morfolino-2-hidroxi)propilo, 3-piperidin-2-hidroxi)propilo, (2*R*)-3-piperidin-2-hidroxi)propilo, (2*S*)-3-piperidin-2-hidroxi)propilo, 3-(1-

metilpiperazin-4-il)-2-hidroxiopropilo, (2*R*)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxiopropilo ó (2*S*)-3-(1-metilpiperazin-4-il)-2-hidroxiopropilo].

En una incorporación de la presente invención los sustituyentes R^2 se encuentran en las posiciones 6 y/o 7 del anillo de quinazolina.

En una incorporación de la presente invención R^2 se selecciona de uno de los cinco grupos:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
 - (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente;
 - (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$ - en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;
 - (iv) $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1$ -, $Q^{28}C_{2-3}alquenilX^1$ - ó $Q^{28}C_{2-3}alquinilX^1$ - en donde Q^{28} y X^1 son como se define anteriormente; y
 - (v) $Q^{29}C_{1-3}alquilX^1$ -, $Q^{29}C_{2-3}alquenilX^1$ - ó $Q^{29}C_{2-3}alquinilX^1$ - en donde Q^{29} y X^1 son como se define anteriormente;
- y/o R^2 representa metoxi, ó R^2 representa 6,7-metilendioxi ó 6,7-etilendioxi.

En una incorporación de la presente invención R^2 se selecciona de uno de los cinco grupos:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
 - (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente;
 - (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$ - en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;
 - (iv) $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1$ -, $Q^{28}C_{2-3}alquenilX^1$ - ó $Q^{28}C_{2-3}alquinilX^1$ - en donde Q^{28} y X^1 son como se define anteriormente; y
 - (v) $Q^{29}C_{1-3}alquilX^1$ -, $Q^{29}C_{2-3}alquenilX^1$ - ó $Q^{29}C_{2-3}alquinilX^1$ - en donde Q^{29} y X^1 son como se define anteriormente;
- y/o R^2 representa metoxi.

En una incorporación de la presente invención R^2 se selecciona de uno de los tres grupos:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
- (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente; y
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$ - en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;

142
 3
 1

y/o R^2 representa metoxi.

En una incorporación de la presente invención R^2 es Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente y/o R^2 representa metoxi.

En una incorporación de la presente invención R^2 es $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente y/o R^2 representa metoxi.

En una incorporación de la presente invención R^2 es $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$ - en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente y/o R^2 representa metoxi.

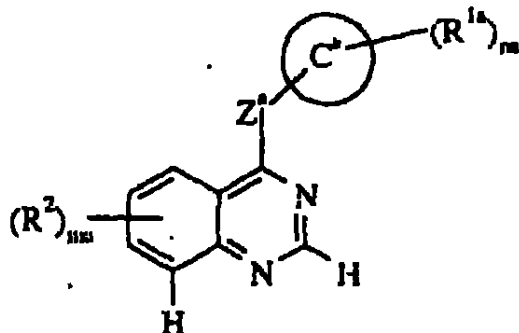
En una incorporación de la presente invención R^2 es $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1$ -, $Q^{28}C_{2-3}alquenilX^1$ - ó $Q^{28}C_{2-3}alquinilX^1$ - en donde Q^{28} y X^1 son como se define anteriormente y/o R^2 representa metoxi.

En una incorporación de la presente invención R^2 es $Q^{29}C_{1-3}alquilX^1$ -, $Q^{29}C_{2-3}alquenilX^1$ - ó $Q^{29}C_{2-3}alquinilX^1$ - en donde Q^{29} y X^1 son como se define anteriormente y/o R^2 representa metoxi.

En una incorporación de la presente invención R^2 es 6,7-metilendioxi ó 6,7-etilendioxi.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula I.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula Ia:



(Ia)

en donde

anillo C^a es indolilo, indazolilo o azaindolilo;

R^{1a} se selecciona de oxo, hidroxilo, $C_{1-2}alcoximetilo$, amino, halógeno, $C_{1-3}alquilo$, $C_{1-3}alcoxi$, trifluorometilo, ciano, nitro, $C_{1-3}alcanoilo$,

(i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente,

143
/44/

(ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente,

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-5}alquilX^1$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;

R^2 es como se define anteriormente;

i es 0, 1, 2 ó 3;

Z^a es -O- ó -S-;

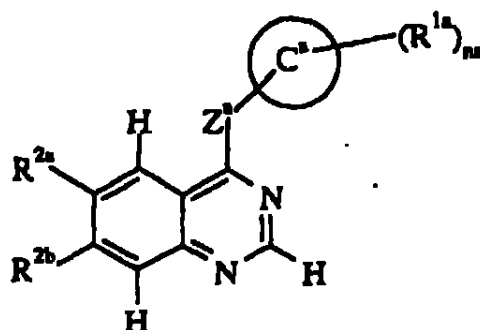
y n_a es 0, 1 ó 2;

con la condición que por lo menos un R^2 se selecciona de (i), (ii), (iii), (iv) o (v) como se define anteriormente en las definiciones de R^2 , y/o R^{1a} se selecciona de (i), (ii) y (iii) como se define anteriormente,

o R^2 es 6,7-metilendioxi ó 6,7-etilendioxi;

y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula II:



(II)

en donde:

anillo C^a es indolilo, indazolilo o azaindolilo;

R^{1a} se selecciona de oxo, hidroxilo, $C_{1-2}alcoximetilo$, amino, halógeno, $C_{1-3}alquilo$, $C_{1-3}alcoxi$, trifluorometilo, ciano, nitro, $C_{1-3}alcanoilo$,

(i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;

(ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente; y

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-5}alquilX^1$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;

R^{2a} y R^{2b} , se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno,

144

hidroxi, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alquilsulfanilo, -NR^{3a}R^{4a} (en donde R^{3a} y R^{4a}, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno o C₁₋₃alquilo),

(i) Q¹X¹ en donde Q¹ y X¹ son como se define anteriormente,

(ii) Q¹⁵W³ en donde Q¹⁵ y W³ son como se define anteriormente,

(iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alquilX¹- en donde Q²¹, W⁴ y X¹ son como se define anteriormente,

(iv) Q²⁸C₁₋₃alquilX¹-, Q²⁸C₂₋₃alquenilX¹- ó Q²⁸C₂₋₃alquinilX¹- en donde Q²⁸ y X¹ son como se define anteriormente ó

(v) Q²⁹C₁₋₃alquilX¹-, Q²⁹C₂₋₃alquenilX¹- ó Q²⁹C₂₋₃alquinilX¹- en donde Q²⁹ y X¹ son como se define anteriormente, ó R^{2a} y R^{2b} juntos forman 6,7-metilendioxi ó 6,7-etilendioxi;

Z^a es -O- ó -S-;

y na es 0, 1 ó 2;

con la condición que por lo menos uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona de (i), (ii),

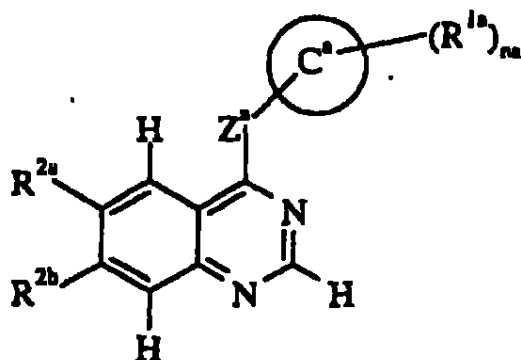
(iii), (iv) o (v) como se define anteriormente y/o R^{1a} se selecciona de (i), (ii)

y (iii) como se define anteriormente, o R^{2a} y R^{2b} juntos forman 6,7-

metilendioxi o 6,7-etilendioxi;

y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula IIa:



(IIa)

[en donde:

145
X6

anillo C^a es indolilo, indazolilo o azaindolilo;

R^{1a} se selecciona de oxo, hidroxilo, C₁₋₂alcóximetilo, amino, halógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcóxi, trifluorometilo, ciano, nitro, C₁₋₃alcanoilo,

(i) Q¹X¹ en donde Q¹ y X¹ son como se define anteriormente;

(ii) Q¹⁵W³ en donde Q¹⁵ y W³ son como se define anteriormente; y

(iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alquilX¹- en donde Q²¹, W⁴ y X¹ son como se define anteriormente;

R^{2a} y R^{2b}, se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcóxi, C₁₋₃alquilsulfanilo, -NR^{3a}R^{4a} (en donde R^{3a} y R^{4a}, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno o C₁₋₃alquilo),

(i) Q¹X¹ en donde Q¹ y X¹ son como se define anteriormente,

(ii) Q¹⁵W³ en donde Q¹⁵ y W³ son como se define anteriormente,

(iii) Q²¹W⁴C₁₋₃alquilX¹- en donde Q²¹, W⁴ y X¹ son como se define anteriormente,

Z^a es -O- ó -S-;

y na es 0, 1 ó 2;

con la condición que por lo menos uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona de (i), (ii) y (iii) como se define anteriormente y/o R^{1a} se selecciona de (i), (ii) y (iii) como se define anteriormente;

y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula IIa como definidos anteriormente en donde por lo menos uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona de (i), (ii) y (iii) como definidos anteriormente.

En una incorporación de la presente invención Z^a es -O-.

En una incorporación de la presente invención C^a es indol-5-ilo, indol-6-ilo, 7-azaindol-5-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo.

En una incorporación de la presente invención C^a es indol-5-ilo, 7-azaindol-5-ilo o indazol-5-ilo.

En una incorporación de la presente invención C^a es indol-5-ilo.

147/16

En una incorporación de la presente invención C^a es 7-azaíndol-5-ilo.

En una incorporación de la presente invención R^{1a} es halógeno ó C_{1-3} alquilo.

En una incorporación de la presente invención R^{1a} es fluoro o metilo.

En una incorporación de la presente invención R^{2a} es metoxi y R^{2b} se selecciona de uno de los cinco de los siguientes grupos:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
- (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1-$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;
- (iv) $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1-$, $Q^{28}C_{2-3}alquenilX^1-$ ó $Q^{28}C_{2-3}alquinilX^1-$ en donde Q^{28} y X^1 son como se define anteriormente; y
- (v) $Q^{29}C_{1-3}alquilX^1-$, $Q^{29}C_{2-3}alquenilX^1-$ ó $Q^{29}C_{2-3}alquinilX^1-$ en donde Q^{29} y X^1 son como se define anteriormente.

En una incorporación de la presente invención R^{2a} es metoxi y R^{2b} se selecciona de uno de los tres siguientes grupos:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
- (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente; y
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1-$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;

En otra incorporación de la presente invención R^{2b} es metoxi y R^{2b} se selecciona de uno de los cinco siguientes grupos:

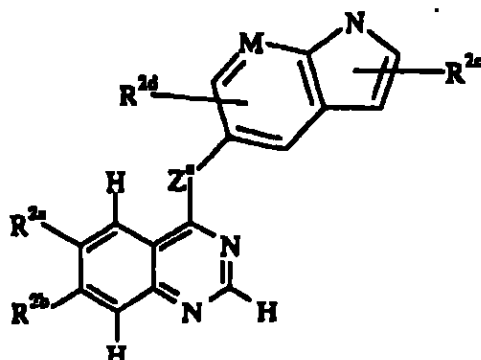
- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
- (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1-$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;
- (iv) $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1-$, $Q^{28}C_{2-3}alquenilX^1-$ ó $Q^{28}C_{2-3}alquinilX^1-$ en donde Q^{28} y X^1 son como se define anteriormente; y
- (v) $Q^{29}C_{1-3}alquilX^1-$, $Q^{29}C_{2-3}alquenilX^1-$ ó $Q^{29}C_{2-3}alquinilX^1-$ en donde Q^{29} y X^1 son como se define anteriormente.

En otra incorporación de la presente invención R^{2b} es metoxi y R^{2a} se selecciona de uno de los tres siguientes grupos:

147
/ 47

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define anteriormente;
(ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define anteriormente;
(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1-$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define anteriormente;

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula IIb:



(IIb)

en donde:

M es -CH- o -N-;

R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se selecciona de hidrógeno y metilo;

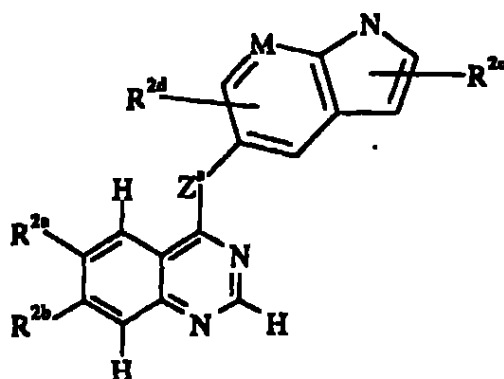
R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

Z^1 , R^{2a} y R^{2b} , son como se define anteriormente;

con la condición que por lo menos uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona de (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como definidos anteriormente;

y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula IIc:



(IIc)

en donde:

M es -CH- ó -N-;

R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se selecciona de hidrógeno y metil;

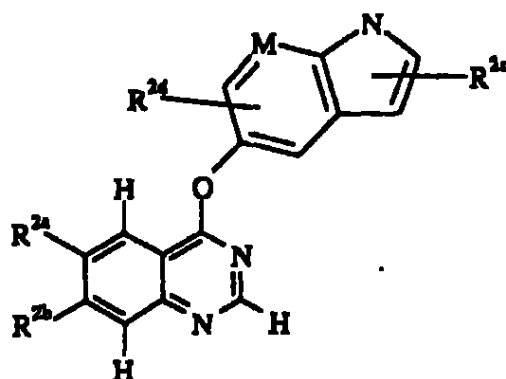
R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

Z^a, R^{2a} y R^{2b}, son como se define anteriormente;

con la condición que por lo menos uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona de (i), (ii) y (iii) como definidos anteriormente;

y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula II d:



(II d)

en donde:

M es -CH- ó -N-;

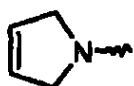
R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se selecciona de hidrógeno y metilo;

149

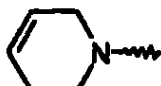
R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

Uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro es Q^1X^1 en donde X^1 es como se define anteriormente y Q^1 se selecciona de uno de los diez grupos siguientes:

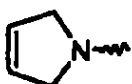
1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



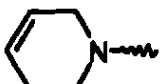
y



el cual grupo heterocíclico lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} fluoroalquilo, C_{1-4} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonilo y C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo y el cual grupo heterocíclico puede llevar en forma opcional 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} fluoroalquilo, C_{1-4} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



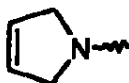
y



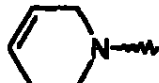
el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo))

150
H
1

- 2) C_{1-3} alquil W^1Q^2 (en donde W^1 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- o -NQ⁷- (en donde Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ y Q⁷ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₂alquilo, C₁₋₂alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo o C₁₋₄haloalquilo) y Q² es como se define anteriormente);
- 3) C_{1-3} alquilQ² (en donde Q² es como se define anteriormente);
- 4) C₂₋₃alquenilQ² (en donde Q² es como se define anteriormente);
- 5) C₂₋₃alquinilQ² (en donde Q² es como se define anteriormente);
- 6) C_{1-4} alquil W^2C_{1-4} alquilQ² (en donde W^2 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- ó -NQ¹²- (en donde Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ y Q¹² cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo o C₁₋₄haloalquilo) y Q² es como se define anteriormente);
- 7) C₂₋₃alquenil W^2C_{1-4} alquilQ² (en donde W^2 y Q² son como se define anteriormente);
- 8) C₂₋₃alquinil W^2C_{1-4} alquilQ² (en donde W^2 y Q² son como se define anteriormente);
- 9) C_{1-4} alquilQ¹³(C₁₋₄alquilo)_j(W^2)_kQ¹⁴ (en donde W^2 es como se define anteriormente, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q¹³ y Q¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



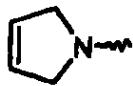
y



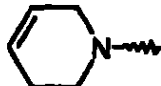
,

el cual grupo heterocíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo, aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₆alcanoilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄fluoroalcanoilo, carbamoilo, C₁₋₄alquilcarbamoilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilcarbamoilC₁₋₆alquilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo, 'oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋

alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anillo D (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,

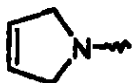


y

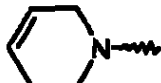


,

el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo) con la condición que por lo menos uno de Q¹³ y Q¹⁴ lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C₂₋₅alquenilo, C₂₋₅alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo, aminoC₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₆alcanoilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄fluoroalcanoilo, carbamoilo, C₁₋₄alquilcarbamoilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilcarbamoilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo y C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo); y
10) C₁₋₄alquilQ¹³C₁₋₄alcanoilQ¹⁴ⁿ en donde Q¹³ es como se define anteriormente y Q¹⁴ⁿ se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



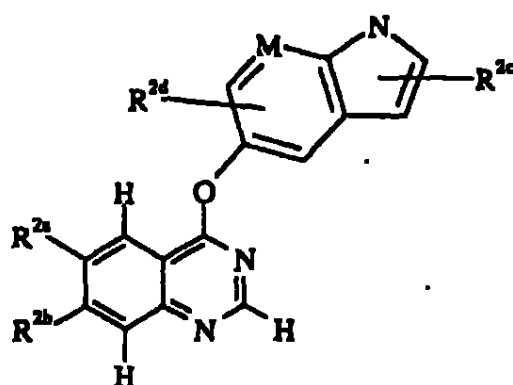
y



,

en donde Q¹⁴ⁿ se enlaza a C₁₋₆alcanoilo a través de un átomo de nitrógeno; y adicionalmente en donde cualquier grupo C₁₋₅alquilo, C₂₋₅alquenilo o C₂₋₅alquinilo en Q¹X¹-, el cual se enlaza a X¹, puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino; y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula IIe:



(IIe)

en donde:

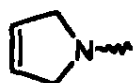
M es -CH- ó -N-;

R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se selecciona de hidrógeno y metilo;

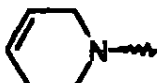
R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

Uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro es Q¹X¹ en donde X¹ es como se define anteriormente y Q¹ se selecciona de uno de los nueve grupos siguientes:

1) Q² (en donde Q² es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



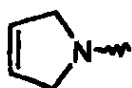
y



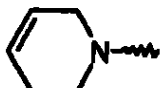
el cual grupo heterocíclico lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄fluoroalcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo y C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo y el cual grupo heterocíclico puede llevar en forma opcional 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄fluoroalcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó

153
H

l y anillo D se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo))

2) C₁₋₃alquilW¹Q² (en donde W¹ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴ -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- o -NQ⁷- (en donde Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ y Q⁷ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₂alquilo, C₁₋₂alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo o C₁₋₄haloalquilo) y Q² es como se define anteriormente;

3) C₁₋₃alquilQ² (en donde Q² es como se define anteriormente);

4) C₂₋₃alquenilQ² (en donde Q² es como se define anteriormente);

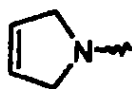
5) C₂₋₃alquinilQ² (en donde Q² es como se define anteriormente);

6) C₁₋₄alquilW²C₁₋₄alquilQ² (en donde W² representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- ó -NQ¹²- (en donde Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ y Q¹² cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo o C₁₋₄haloalquilo) y Q² es como se define anteriormente);

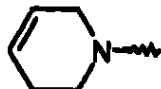
7) C₂₋₃alquenilW²C₁₋₄alquilQ² (en donde W² y Q² son como se define anteriormente);

8) C₂₋₃alquinilW²C₁₋₄alquilQ² (en donde W² y Q² son como se define anteriormente);

9) C₁₋₄alquilQ¹³(C₁₋₄alquilo)_j(W²)_kQ¹⁴ (en donde W² es como se define anteriormente, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q¹³ y Q¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



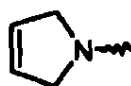
y



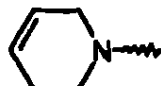
el cual grupo heterocíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄fluoroalcanoilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxí, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋

154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200

$_{4}$ aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alcoxi$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alcoxi$ y un grupo $-(-O-)_{f}(C_{1-4}alquilo)_{g}anilloD$ (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



,

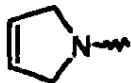
el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo) con la condición que por lo menos uno de Q^{13} y Q^{14} lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de $C_{2-3}alquenoilo$, $C_{2-3}alquinilo$, $C_{1-4}fluoroalquilo$, $C_{1-4}alcanoilo$, $C_{1-4}fluoroalcanoilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilo$ y $C_{1-4}fluoroalquilsulfonilo$);

y adicionalmente en donde cualquier grupo $C_{1-3}alquilo$, $C_{2-3}alquenoilo$ ó $C_{2-3}alquinilo$ en Q^1X^1 el cual se enlaza a X^1 puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino);

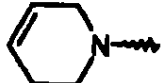
y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

En una incorporación de la presente invención uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro es Q^1X^1 en donde X^1 es $-O-$ y Q^1 se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



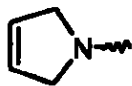
,

el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de $C_{2-3}alquenoilo$, $C_{2-3}alquinilo$, $C_{1-4}fluoroalquilo$, $C_{1-4}alcanoilo$, $aminoC_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-6}alcanoilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}fluoroalcanoilo$, $carbamoilo$, $C_{1-4}alquilcarbamoilo$, $di(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, $carbamoilC_{1-6}alquilo$, $C_{1-4}alquilcarbamoilC_{1-6}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)carbamoilC_{1-6}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilo$ y $C_{1-4}fluoroalquilsulfonilo$;

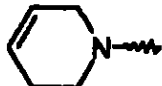
2) $C_{1-3}alquilQ^2$ (en donde Q^2 es como se define anteriormente);

3) $C_{1-4}alquilW^2 C_{1-4}alquilQ^2$ (en donde W^2 y Q^2 son como se define anteriormente);

4) $C_{1-4}alquilQ^{13}(C_{1-4}alquil)_j(W^2)_kQ^{14}$ (en donde W^2 es como se define anteriormente, j es 0 o 1, k es 0 o 1, y Q^{13} y Q^{14} se seleccionan cada uno independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y

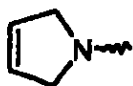


el cual grupo heterocíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de $C_{2-5}alquenoilo$, $C_{2-5}alquinoilo$, $C_{1-4}fluoroalquilo$, $C_{1-4}alcanoilo$, amino $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-6}alcanoilo$, di($C_{1-4}alquil$)amino $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}fluoroalcanoilo$, carbamoilo, $C_{1-4}alquilcarbamoilo$, di($C_{1-4}alquil$)carbamoilo, carbamoil $C_{1-6}alquilo$, $C_{1-4}alquilcarbamoilC_{1-6}alquilo$, di($C_{1-4}alquil$)carbamoil $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilo$, $C_{1-4}fluoroalquilsulfonilo$, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, $C_{1-4}cianoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}hidroxialquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$; con la condición que por lo menos uno de Q^{13} y Q^{14} lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de $C_{2-5}alquenoilo$, $C_{2-5}alquinoilo$, $C_{1-4}fluoroalquilo$, $C_{1-4}alcanoilo$, amino $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-6}alcanoilo$, di($C_{1-4}alquil$)amino $C_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}fluoroalcanoilo$, carbamoilo, $C_{1-4}alquilcarbamoilo$, di($C_{1-4}alquil$)carbamoilo, carbamoil $C_{1-6}alquilo$, $C_{1-4}alquilcarbamoiloC_{1-6}alquilo$, di($C_{1-4}alquil$)carbamoilo $C_{1-6}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilo$ y $C_{1-4}fluoroalquilsulfonilo$);

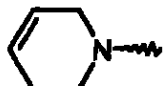
y adicionalmente en donde cualquier grupo $C_{1-3}alquilo$ en Q^1X^1 , el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino;

En una incorporación de la presente invención uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro es Q^1X^1 en donde X^1 es $-O-$ y Q^1 se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



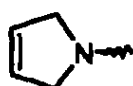
156
1

el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} fluoroalquilo, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} fluoroalcanoilo, C_{1-4} alquilsulfonilo y C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo;

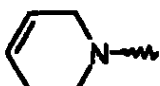
2) C_{1-3} alquil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente);

3) C_{1-4} alquil W^2C_{1-4} alquil Q^2 (en donde W^2 y Q^2 son como se define anteriormente);

4) C_{1-4} alquil $Q^{13}(C_{1-4}$ alquil) $_j(W^2)_kQ^{14}$ (en donde W^2 es como se define anteriormente, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q^{13} y Q^{14} se seleccionan cada uno independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



,

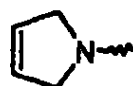
el cual grupo heterocíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} fluoroalquilo, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} fluoroalcanoilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo;

con la condición que por lo menos uno de Q^{13} y Q^{14} lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} fluoroalquilo, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} fluoroalcanoilo, C_{1-4} alquilsulfonilo y C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo);

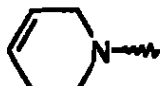
y adicionalmente en donde cualquier grupo C_{1-3} alquilo en Q^1X^1 , el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino;

En una incorporación de la presente invención uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro es Q^1X^1 en donde X^1 es -O- y Q^1 se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



,

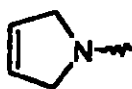
el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} alcanoilo, amino C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4}

C_{1-6} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonilo y C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo;

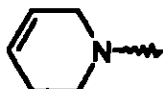
2) C_{1-3} alquil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente);

3) C_{1-4} alquil W^2C_{1-4} alquil Q^2 (en donde W^2 y Q^2 son como se define anteriormente);

4) C_{1-4} alquil $Q^{13}(C_{1-4}$ alquil) $_j(W^2)_kQ^{14}$ (en donde W^2 es como se define anteriormente, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q^{13} y Q^{14} se seleccionan cada uno independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



el cual grupo heterocíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo;

con la condición que por lo menos uno de Q^{13} y Q^{14} lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo C_{1-6} alquilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonilo y C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo);

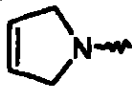
y adicionalmente en donde cualquier grupo C_{1-3} alquilo en Q^1X^1 , el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino).

En una incorporación de la presente invención uno de R^{2a} y R^{2b} es

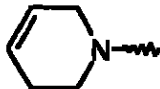
158
1

metoxi y el otro es Q^1X^1 en donde X^1 es -O- y Q^1 se selecciona de uno de los cuatro grupos siguientes:

1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



,

el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de C_{2-5} alquenilo, C_{2-5} alquinilo, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} fluoroalcanoilo, C_{1-4} alquilsulfonilo y C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo;

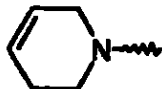
2) C_{1-5} alquil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente);

3) C_{1-4} alquil W^2C_{1-4} alquil Q^2 (en donde W^2 y Q^2 son como se define anteriormente);

4) C_{1-4} alquil $Q^{13}(C_{1-4}$ alquil) $_j(W^2)_kQ^{14}$ (en donde W^2 es como se define anteriormente, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q^{13} y Q^{14} se seleccionan cada uno independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



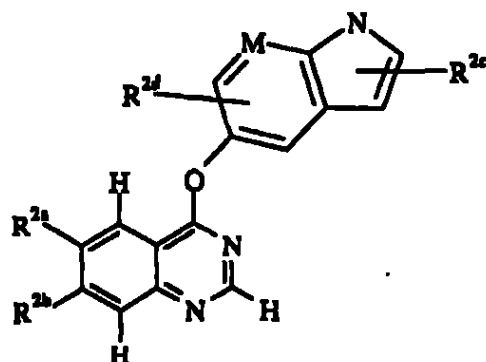
,

el cual grupo heterocíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C_{2-5} alquenilo, C_{2-5} alquinilo, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} fluoroalcanoilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo;

con la condición que por lo menos uno de Q^{13} y Q^{14} lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C_{2-5} alquenilo, C_{2-5} alquinilo, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} fluoroalcanoilo, C_{1-4} alquilsulfonilo y C_{1-4} fluoroalquilsulfonilo);

y adicionalmente en donde cualquier grupo C_{1-5} alquilo en Q^1X^1 , el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula II f:

189
(69)

(II f)

en donde:

M es -CH- ó -N-;

R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se selecciona de hidrógeno y metilo;

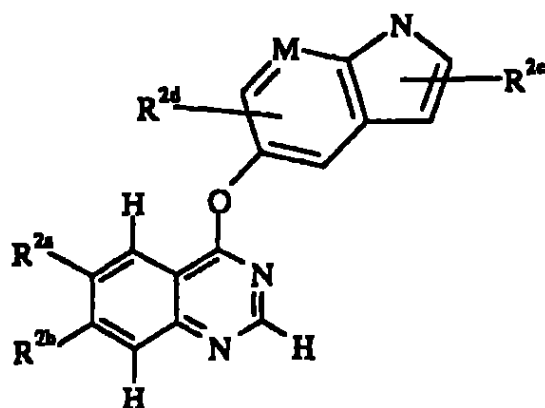
R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

R^{2a} y R^{2b}, se seleccionan cada uno independientemente de metoxi, Q¹⁵W³ (en donde Q¹⁵ y W³ son como se define anteriormente y Q²¹W⁴C₁₋₃alquilX¹- (en donde Q²¹, W⁴ y X¹ son como se define anteriormente;

con la condición que R^{2a} y R^{2b} no pueden ser ambos metoxi;

y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula IIg:



(II g)

[en donde:

M es -CH- ó -N-;

R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se

160
/6

selecciona de hidrógeno y metilo;

R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

R^{2a} y R^{2b} , se seleccionan cada uno independientemente de metoxi;

$Q^{15}W^3$ (en donde W^3 representa $-NQ^{16}C(O)-$, $-C(O)NQ^{17}-$, $-SO_2NQ^{18}-$, $-NQ^{19}SO_2-$ ó $-NQ^{20}-$ (en donde Q^{16} , Q^{17} , Q^{18} , Q^{19} y Q^{20} cada uno independientemente representa C_{2-3} alquenilo ó C_{2-3} alquinilo),

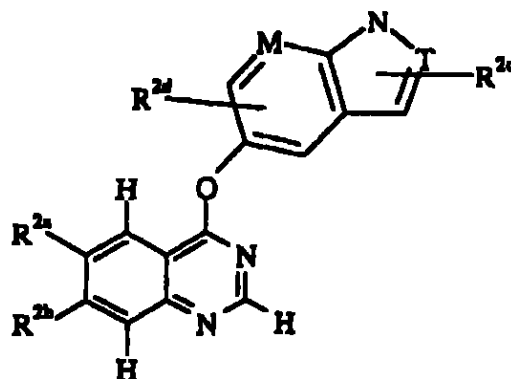
y Q^{15} es C_{2-3} alquenilo ó C_{2-3} alquinilo), y

$Q^{21}W^4C_{1-3}$ alquil X^1 -(en donde W^4 representa $-NQ^{22}C(O)-$, $-C(O)NQ^{23}-$, $-SO_2NQ^{24}-$, $-NQ^{25}SO_2-$ ó $-NQ^{26}-$ (en donde Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} y Q^{26} cada uno independientemente representa hidrógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo ó C_{1-4} haloalquilo), y Q^{21} representa C_{2-3} alquenilo ó C_{2-3} alquinilo, y X^1 es como definido anteriormente);

con la condición que R^{2a} y R^{2b} no pueden ser ambos metoxi;

y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula IIh:



(IIh)

[en donde:

M y T cada uno representa independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno con la condición que M y T no pueden ser ambos átomos de nitrógeno;

161
22
61

R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se selecciona de hidrógeno y metilo;

R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

cualquiera de los dos R^{2a} y R^{2b} forman 6,7-metilendioxi o

uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro se selecciona de uno de los siguientes cuatro grupos:

(a) Q^1X^1 -

en donde X^1 es -O- y Q^1 se selecciona de uno de los siguientes tres grupos:

1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de $C_{2,3}$ alquenilo, $C_{2,3}$ alquinilo, $C_{1,6}$ fluoroalquilo, $C_{1,6}$ alcanoilo, amino $C_{1,6}$ alcanoilo, $C_{1,4}$ alquilamino $C_{1,6}$ alcanoilo, di($C_{1,4}$ alquil)amino $C_{1,6}$ alcanoilo, carbamoilo, $C_{1,4}$ alquilcarbamoilo, di($C_{1,4}$ alquil)carbamoilo, carbamoil $C_{1,6}$ alquilo, $C_{1,4}$ alquilcarbamoil $C_{1,6}$ alquilo, di($C_{1,4}$ alquil)carbamoil $C_{1,6}$ alquilo y $C_{1,6}$ alquilsulfonilo;

2) $C_{1,3}$ alquil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente); y

3) $C_{1,4}$ alquil $W^2C_{1,4}$ alquil Q^2 (en donde W^2 representa -O- y Q^2 es como se define anteriormente);

y adicionalmente en donde cualquier grupo $C_{1,3}$ alquilo en Q^1X^1 -, el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo;

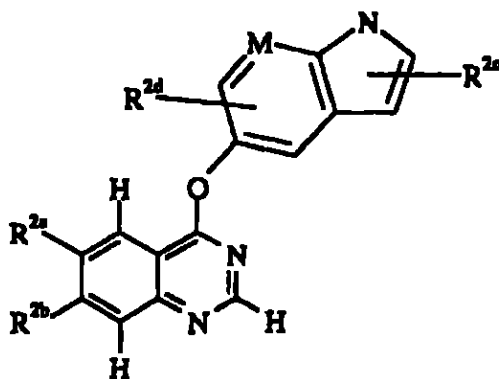
(b) $Q^{21}W^4C_{1,3}$ alquil X^1 - (en donde X^1 es -O-, W^4 es NQ^{26} (en donde Q^{26} es hidrógeno o $C_{1,3}$ alquilo) y Q^{21} es $C_{2,3}$ alquinilo);

(c) $Q^{28}C_{1,3}$ alquil X^1 - en donde X^1 es -O- y Q^{28} es un grupo imidazolidinilo, el cual lleva dos sustituyentes oxo y un grupo $C_{1,6}$ alquilo, el cual grupo $C_{1,6}$ alquilo lleva un sustituyente hidroxilo en el átomo de carbono, el cual se enlaza al grupo imidazolidinilo; y

(d) $Q^{29}C_{1,3}$ alquil X^1 - en donde X^1 es -O- y Q^{29} es un grupo 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo;

y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proveen compuestos de la fórmula Iii:



(Iii)

[en donde:

M es -CH- o -N-;

R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se selecciona de hidrógeno y metilo;

R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro se selecciona de Q¹X¹- (en donde X¹ es -O y Q¹ es C₁₋₃alquilQ² (en donde Q² es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo y C₁₋₄alquilsulfonilo)) y Q²¹W⁴C₁₋₃alquilX¹- (en donde X¹ es -O-, W⁴ es NQ²⁶ (en donde Q²⁶ es hidrógeno ó C₁₋₃alquilo) y Q²¹ es C₂₋₃alquinilo);

y sus sales, y sus profármacos por ejemplo ésteres, amidas y sulfuros, preferiblemente ésteres y amidas.

En una incorporación de la presente invención R^{2a} es metoxi.

En una incorporación de la presente invención R^{2b} se selecciona de uno de los siguientes cuatro grupos:

(a) Q¹X¹-

en donde X¹ es -O- y Q¹ se selecciona de uno de los siguientes tres grupos:

1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alquilsulfonilo;

2) C_{1-3} alquil Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente); y

3) C_{1-4} alquil W^2C_{1-4} alquil Q^2 (en donde W^2 representa -O- y Q^2 es como se define anteriormente);

y adicionalmente en donde cualquier grupo C_{1-3} alquilo en Q^1X^1 -, el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo);

(b) $Q^{21}W^4C_{1-3}$ alquil X^1 - (en donde X^1 es -O-, W^4 es NQ^{26} (en donde Q^{26} es hidrógeno o C_{1-3} alquilo) y Q^{21} es C_{2-3} alquinilo);

(c) $Q^{28}C_{1-3}$ alquil X^1 - en donde X^1 es -O- y Q^{28} es un grupo imidazolidinilo, el cual lleva dos sustituyentes oxo y un grupo C_{1-6} alquilo, el cual grupo C_{1-6} alquilo lleva un sustituyente hidroxilo en el átomo de carbono, el cual se enlaza al grupo imidazolidinilo; y

(d) $Q^{29}C_{1-3}$ alquil X^1 - en donde X^1 es -O- y Q^{29} es un grupo 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo;

En una incorporación de la presente invención R^{2b} se selecciona de Q^1X^1 - (en donde X^1 es -O- y Q^1 es C_{1-3} alquil Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} alcanoilo y C_{1-4} alquilsulfonilo)) y $Q^{21}W^4C_{1-3}$ alquil X^1 - (en donde X^1 es -O-, W^4 es NQ^{26} (en donde Q^{26} es hidrógeno ó C_{1-3} alquilo) y Q^{21} es C_{2-3} alquenilo).

Compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-metoxi-6-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,

6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-

metoxiquinazolina, 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-([(2*S*)-1-

164
1/5
(10)

isobutirilpirrolidin-2-il]metoxi}-6-metoxiquinazolina,
4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(4-carbamoilpiperazin-1-il)propoxi]
quinazolina,
6-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxil-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-
metoxiquinazolina,
6-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-
metoxiquinazolina,
7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-
metoxiquinazolina,
4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-[3-(4-carbamoilmetil)piperazin-1-il)propoxi]-6-
metoxiquinazolina,
4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-{2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}-6-
metoxiquinazolina,
4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(4-prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)
propoxi]quinazolina,
7-[1-(*N,N*-dimetilaminoacetil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-
1*H*-indol)-5-iloxi]-6-metoxiquinazolina,
y sus sales

Compuestos más preferidos de la presente invención incluyen:

6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-
metoxiquinazolina,
7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-
metoxiquinazolina,
4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)
propoxi)quinazolina,
4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[2-(*N*-metil-*N*-prop-2-in-1-ilamino)
etoxi]quinazolina,
4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxi-6-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-
il)propoxi)quinazolina,
4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-
il)propoxi)quinazolina,
6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-7-

166/65

metoxiquinazolina,
7-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-
metoxiquinazolina,
7-[(2*S*)-1-acetilpirrolidin-2-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)
oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-[(2*R*)-1-acetilpirrolidin-2-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-
il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[1-(2,2,2-
trifluometil)piperidia-4-ilmetoxi]quinazolina, .
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{3-[4-(2,2,2-
trifluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{3-[4-(2,2,2-
trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}quinazolina,
7-{2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-
il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-{2-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-
5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-[(1-isobutirilpiperidin-4-il)
metoxi]-6-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-[(2*R*)-1-isobutirilpirrolidin-2-
il]metoxi}-6-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{[1-(metilsulfonyl)
piperidin-4-il]metoxi}quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{[(2*S*)-1-
(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{[(2*R*)-1-
(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina,
7-[3-(4-allilpiperazin-1-il)propoxi]-4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-
metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metilindol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{3-[4-(2-propinil)piperazin-
1-il]propoxi}quinazolina,
7-{3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-

167/166

5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-(1*H*-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina,
7-[(2*S*)-1-carbamoilpirrolidin-2-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-{3-[4-carbamoilpiperazin-1-il]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-{3-[2,5-dioxo-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazolidin-1-il]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina,
6-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxi-6-{[1-(metilsulfonilo) piperidin-4-il]oxi}quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(2-[*N*-metil-*N*-(2-propinil)amino]etoxi}quinazolina,
7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-6-metoxi-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]quinazolina,
7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-[3-(4-carbamoilmetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-{3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxi-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-{(2*R*)-2-hidroxi-3-[4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolina,
7-{(2*R*)-3-[(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)]-2-hidroxi-3-propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-{(2*R*)-3-[4-acetilpiperazin-1-il]-2-hidroxi-3-propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
y sales de las mismas.

62
89
/

Un compuesto particular de la presente invención es 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y sus sales.

Un compuesto particular de la presente invención es 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina y sus sales.

Compuestos de la presente invención incluyen

6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina,

4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-metoxi-6-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,

6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina,

4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[2-(*N*-metil-*N*-prop-2-in-1-ilamino)etoxi]quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxi-6-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,

4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina, y

6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina y sus sales.

Compuestos de la presente invención incluyen

7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina, y

7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y sus sales.

Otros compuestos de la presente invención es 4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-(3-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)propoxi)-6-metoxiquinazolina y sus sales.

Para evitar dudas hay que entender que donde en esta especificación se califica un grupo por 'anteriormente definido' o 'definido anteriormente',

168
/ 6 /

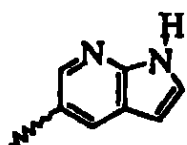
dicho grupo abarca la definición de primera ocurrencia y más amplia, así como cada una y todas las definiciones preferidas para ese grupo.

En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena recta y ramificada, pero referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos de la versión de cadena recta únicamente. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos. A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere ventajosamente a cadenas con 1-6 átomos de carbono, preferiblemente 1-4 átomos de carbono. El término "alcoxi" como se emplea aquí, a menos que se indique lo contrario incluye grupos "alquil"-O- en los cuales "alquilo" es como se define anteriormente. El término "arilo" como se emplea aquí, a menos que se indique lo contrario, incluye referencia a un grupo C_{6-10} arilo el cual, si se desea, puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, trifluorometilo y ciano, (en donde alquilo y alcoxi son como se define anteriormente). El término "ariloxi" como se emplea aquí, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos -O- "arilo" en los cuales "arilo" es como se define anteriormente. El término "sulfoniloxi" como se emplea aquí se refiere a grupos alquilsulfoniloxi y arilsulfoniloxi en los cuales "alquilo" y "arilo" son como se definen anteriormente. El término "alcanoilo" como se emplea aquí, a menos que se indique lo contrario, incluye grupos formilo y alquilC=O en los cuales "alquilo" es como definido anteriormente, por ejemplo C_2 alcanoilo es etanoilo y se refiere a $\text{CH}_3\text{C=O}$, C_1 alcanoilo es formilo y se refiere a CHO . Butanoilo se refiere a $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(O)}$, isobutirilo se refiere a $(\text{CH}_3)_2\text{CH-C(O)}$. En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena recta o ramificada, pero referencias a grupos alquenilo individuales tales como 2-butenilo son específicos de la versión de cadena recta únicamente. A menos que se indique lo contrario, el término "alquenilo" se refiere ventajosamente a cadenas con 2-5 átomos de carbono, preferiblemente 3-4 átomos de carbono. En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo" incluye grupos

169

alquinilo de cadena recta y ramificada, pero referencias a grupos alquinilo individuales tales como 2-butinilo son específicos de la versión de cadena recta únicamente. A menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo" se refiere ventajosamente a cadenas con 2-5 átomos de carbono, preferiblemente 3-4 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, que lleva uno o más grupos halógeno, tales como por ejemplo trifluorometilo.

En esta especificación el término azaindolilo se refiere a la fracción (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo) y una convención análoga se aplica a grupos similares. Por ejemplo 7-azaindol-5-ilo es (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo) y es el grupo:



En la presente invención hay que entender que un compuesto de la fórmula I o su sal puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los croquis de las fórmulas en esta especificación pueden representar únicamente una de las formas tautoméricas posibles. Hay que entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica que inhiba la actividad de tirosina cinasa de receptor VEGF y no hay que limitarla únicamente a una forma tautomérica cualquiera utilizada en los croquis de las fórmulas. Los croquis de las fórmulas en esta especificación pueden representar únicamente una de las formas tautoméricas posibles y hay que entender que la especificación abarca todas la formas tautoméricas posibles de los compuestos esbozados, no precisamente aquellas formas que ha sido posible mostrar gráficamente aquí.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula I o su sal pueden poseer un átomo de carbono asimétrico. Tal átomo de carbono asimétrico está también implicado en el tauomerismo descrito más arriba, y hay que entender que la presente invención abarca cualquier forma quiral (incluidos tanto los enantiómeros puros, como las formas escalémicas y racémicas),

7/170

así como cualquier forma tautomérica que inhiba su actividad de tirosina cinasa de receptor VEGF, y que no se limita meramente a una forma tautomérica cualquiera o quiral utilizada en los croquis de las fórmulas. Hay que entender que la invención abarca todos los ópticos y los diastereómeros que inhiben la actividad de tirosina cinasa de receptor VEGF. Hay que entender además que en las denominaciones de compuestos quirales (*R,S*) denota cualquier mezcla escalémica o racémica mientras que (*R*) y (*S*) denotan los enantiómeros. En la ausencia de (*R,S*), (*R*) o (*S*) en la denominación, hay que entender que la denominación se refiere a cualquier mezcla escalémica o racémica, en donde una mezcla escalémica contiene enantiómeros *R* y *S* en cualesquiera proporciones relativas y una mezcla racémica contiene enantiómeros *R* y *S* en la proporción 50:50.

Hay que entender además que ciertos compuestos de la fórmula I y sus sales pueden existir en formas solvatadas, así como en formas no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que la invención abarca la totalidad de aquellas formas solvatadas que inhiben La actividad de tirosina cinasa de receptor VEGF.

Para evitar cualquier duda, hay que entender que cuando X^1 es, por ejemplo, un grupo de fórmula $-NR^6C(O)-$, es el átomo de nitrógeno que lleva el grupo R^6 el que se une al anillo de quinazolina y el grupo carbonil($C(O)$) se une a R^5 , mientras que cuando X^1 es, por ejemplo, un grupo de fórmula $-C(O)NR^7-$, es el grupo carbonilo el que se une al anillo de quinazolina y el átomo de nitrógeno que lleva el grupo R^7 se une a R^5 . Una convención similar se aplica a los otros dos grupos que enlazan el átomo X^1 tales como $-NR^9SO_2-$ y $-SO_2NR^8-$. Cuando X^1 es $-NR^{10}-$, es el átomo de nitrógeno que lleva el grupo R^{10} el que se enlaza al anillo de quinazolina y a R^5 . Una convención análoga se aplica a los demás grupos. Hay que entender además que cuando X^1 representa $-NR^{10}-$ y R^{10} es $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$ es la fracción $C_{2-3}alquilo$, la que se enlaza al átomo de nitrógeno de X^1 , y una convención análoga se aplica a los demás grupos.

121
22
/

Para evitar cualquier duda, hay que entender que en un compuesto de la fórmula I cuando R^5 es, por ejemplo, un grupo de fórmula $C_{1-3}alquilX^9C_{1-3}alquilR^{29}$, es la fracción $C_{1-3}alquilo$ terminal la que se enlaza a X^1 ; similarmente cuando R^5 es, por ejemplo, un grupo de fórmula $C_{2-3}alquenilR^{28}$, es la fracción $C_{2-3}alquenilo$ la que se enlaza a X^1 , y una convención análoga se aplica a los demás grupos. Cuando R^5 es un grupo 1- R^{29} prop-1-en-3-ilo, es el primer carbono al que el grupo R^{29} se une y es el tercer carbono el cual se enlaza a X^1 , y una convención análoga se aplica a los demás grupos.

Para evitar cualquier duda, hay que entender que en un compuesto de la fórmula I cuando R^5 es, por ejemplo, R^{28} y R^{28} es un anillo pirrolidinilo que lleva un grupo $(-O-)(C_{1-4}alquil)_g$ anilloD, es el -O- ó $C_{1-4}alquilo$ el cual se enlaza al anillo pirrolidinilo, salvo que f y g sean ambos 0 cuando es anillo D el cual se enlaza al anillo pirrolidinilo, y una convención análoga se aplica a los demás grupos.

Para evitar cualquier duda, hay que entender que cuando R^{29} lleva un sustituyente $C_{1-4}aminoalquilo$ es la fracción $C_{1-4}alquilo$ que se une a R^{29} mientras que cuando R^{29} lleva un sustituyente $C_{1-4}alquilamino$ es la fracción amino la que se une a R^{29} , y una convención análoga se aplica a los demás grupos.

Para evitar cualquier duda, hay que entender que cuando R^{28} lleva un sustituyente $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$ es la fracción $C_{1-4}alquilo$ la que se une a R^{28} , y una convención análoga se aplica a los demás grupos.

Para evitar cualquier duda, hay que entender que cuando Q^1 es un grupo $C_{1-3}alquilW^1Q^2$ es el grupo $C_{1-3}alquilo$ el cual se enlaza a X^1 , el que a su vez se enlaza al anillo de quinazolina. Similarmente cuando Q^1 es un grupo $C_{2-3}alquenilQ^2$ es el grupo $C_{2-3}alquenilo$ el que se enlaza a X^1 , el que a su vez se enlaza al anillo de quinazolina. Una convención análoga se aplica a grupos similares.

Para evitar cualquier duda, hay que entender que cuando R^2 es un grupo $Q^{15}W^3$ es el grupo W^3 el cual se enlaza al anillo de quinazolina.

172


Para evitar cualquier duda, hay que entender que cuando R^2 es un grupo $Q^{21}W^4C_{1-5}alquilX^1$ es el grupo X^1 el cual se enlaza al anillo de quinazolina.

Para evitar cualquier duda, hay que entender que cuando R^2 es un grupo $Q^{28}C_{1-5}alquilX^1$ es el grupo X^1 el cual se enlaza al anillo de quinazolina anillo y una convención análoga se aplica a grupos similares.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I como se definen anteriormente, así como a sus sales. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I, como se definen anteriormente, que son suficientemente básicas para formar tales sales. Tales sales de adición de ácido incluyen por ejemplo sales con ácidos orgánicos o inorgánicos que suministran aniones farmacéuticamente aceptables, tales como con halogenuros de hidrógeno (especialmente ácido clorhídrico o bromhídrico, de los cuales se prefiere particularmente el ácido clorhídrico) o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o ácido maleico. Además, donde los compuestos de fórmula I son suficientemente acídicos, las sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse con una base orgánica o inorgánica que suministra un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales con bases orgánicas o inorgánicas incluyen por ejemplo por ejemplo una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Un compuesto de la fórmula I, o su sal, y otros compuestos de la invención (como se definen aquí) pueden prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Tales procesos incluyen, por ejemplo, aquellos ilustrados en

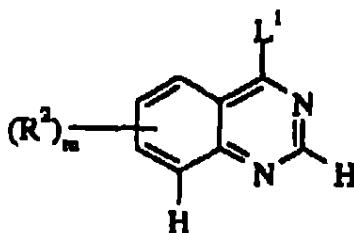
73

la Solicitud de Patente Internacional Número WO 00/47212 y en las Solicitudes de Patente Europea Nos. 0520722, 0566226, 0602851 y 0635498. Tales procesos incluyen además, por ejemplo, síntesis de fase sólida. Tales procesos se contemplan como una característica adicional de la invención y son como se describe más adelante. Materiales iniciales necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales iniciales se describe en los siguientes Ejemplos acompañantes no limitantes. Alternativamente, los materiales iniciales necesarios son obtenibles por procedimientos análogos a los ilustrados, los cuales forman parte de las habilidades ordinarias de un profesional de la química orgánica.

Por lo tanto, los siguientes procesos (a) a (f) y (i) a (vi) constituyen características adicionales de la presente invención.

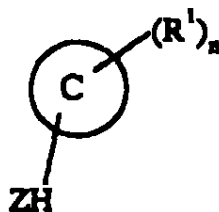
Síntesis de Compuestos de Fórmula I

(a) Compuestos de la fórmula I y sus sales pueden prepararse por la reacción de un compuesto de la fórmula III:



(III)

(en donde R^2 y m son como se define anteriormente y L^1 es una fracción desplazable), con un compuesto de fórmula IV:



(IV)

(en donde anillo C, R^1 , Z y n son como se define anteriormente); para obtener compuestos de la fórmula I y sus sales. Una fracción desplazable conveniente L^1 es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcoxi (preferiblemente

124
45
77

C₁₋₄alcoxi), ariloxi, alquilsulfanilo, arilsulfanilo, alcoxialquilsulfanilo o sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, metilsulfanilo, 2-metoxietilsulfanilo, metanosulfoniloxi o toluen-4-sulfoniloxi.

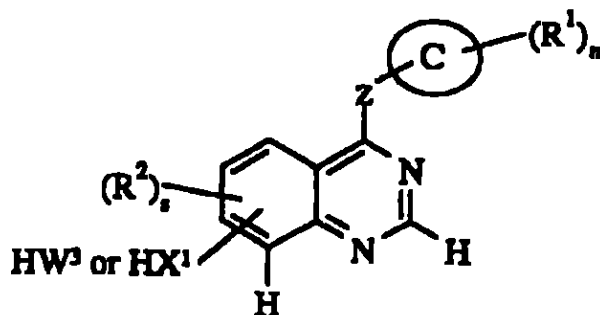
La reacción se efectúa ventajosamente en la presencia de una base. Tal base es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilguanidina o por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente tal base es, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de sodio, o una amida de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo, amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, amida de potasio o bis(trimetilsilil)amida de potasio. La reacción se efectúa preferiblemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte, por ejemplo un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un solvente hidrocarburo aromático tal como tolueno, o un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 150°C, preferiblemente en el rango 20 a 90°C.

Donde R¹ ó R² contiene un anillo heterocíclico con un sustituyente, es posible agregar el sustituyente después del proceso (a) de arriba usando procedimientos estándar de la química orgánica. Así, por ejemplo un compuesto de fórmula III como se define anteriormente, pero en donde R² contiene u anillo heterocíclico no sustituido puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula IV como se define anteriormente para producir un compuesto intermedio en el cual R² contiene un anillo heterocíclico no sustituido. El compuesto intermedio puede sustituirse entonces en el anillo heterocíclico en R² usando técnicas estándar de la química orgánica para producir un compuesto final de fórmula I.

AS
 1/

Cuando se desea obtener la sal de ácido, la base libre puede tratarse con un ácido tal como un halogenuro de hidrógeno, por ejemplo cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, un ácido sulfónico, por ejemplo ácido metano sulfónico, o un ácido carboxílico, por ejemplo ácido acético o cítrico, usando un procedimiento tradicional.

(b) La producción de aquel compuesto de fórmula I y sales del mismo, en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ ó $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$, en donde R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} y W^4 son como se define anteriormente, y X^1 es $-O-$, $-S-$, $-OC(O)-$ o $-NR^{10}-$ (en donde R^{10} representa independientemente hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$), puede lograrse mediante la reacción, convenientemente en la presencia de una base (como se define anteriormente en proceso (a)) de un compuesto de la fórmula V:



(V)

(en donde anillo C, Z, W^3 , R^1 , R^2 y n son como se definen anteriormente y X^1 es como se define anteriormente en esta sección y s es un entero de 0 a 2) con uno de los compuestos de las fórmulas VIa-d:

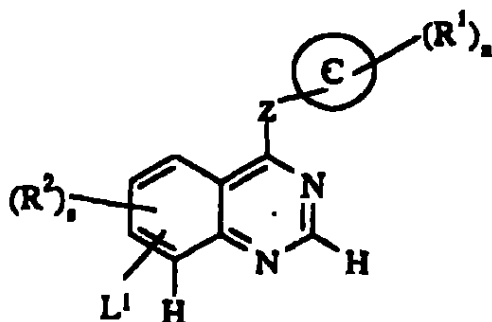


(en donde R^5 , Q^1 , Q^{15} , Q^{21} y W^4 y L^1 son como se definen anteriormente), L^1 es una fracción desplazable, por ejemplo un grupo halógeno o sulfoniloxi tal como un grupo bromo, metanosulfoniloxi o toluen-4-sulfoniloxi, o L^1

126

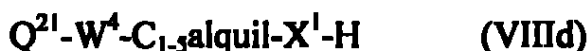
puede generarse *in situ* de un alcohol bajo condiciones estándar de Mitsunobu ("Organic Reacciones", John Wiley & Sons Inc, 1992, vol 42, chapter 2, David L Hughes). La reacción se efectúa preferiblemente en la presencia de una base (como definidos anteriormente en proceso (a)) y ventajosamente en la presencia de un diluyente o solvente inerte (como definidos anteriormente en proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el rango, por ejemplo 10 a 150°C, convenientemente a alrededor de 50°C.

(c) Compuesto de fórmula I y sales del mismo en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ ó $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$, en donde R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} y W^4 son como se define anteriormente, y X^1 es -O-, -S-, -OC(O)- o -NR¹⁰- (en donde R¹⁰ representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula VII:



(VII)

con uno de los compuestos de las fórmulas VIIIa-d:



(en donde L^1 , R^1 , R^2 , R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} , W^4 , anillo C, Z, n y s son todos como se definen anteriormente y X^1 es como se define anteriormente en esta sección). La reacción puede efectuarse convenientemente en la

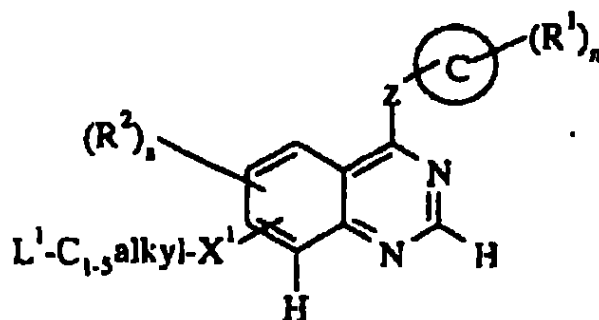
presencia de una base (como se define anteriormente en proceso (a)) y ventajosamente en la presencia de un solvente o diluyente inerte (como se define anteriormente en proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el rango, por ejemplo 10 a 150°C, convenientemente alrededor de 100°C.

(d) Compuesto de fórmula I y sales del mismo en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$, $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1$ ó $Q^{29}C_{1-3}alquilX^1$ en donde X^1 es como se define anteriormente, R^5 es $C_{1-3}alquilR^{113}$, en donde R^{113} se selecciona de uno de los siguientes nueve grupos:

- 1) $X^{19}C_{1-3}alquil$ (en donde X^{19} representa $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{114}C(O)-$ ó $-NR^{115}SO_2-$ (en donde R^{114} y R^{115} que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$);
 - 2) $NR^{116}R^{117}$ (en donde R^{116} y R^{117} que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$);
 - 3) $X^{20}C_{1-3}alquilX^5R^{22}$ (en donde X^{20} representa $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{118}C(O)-$, $-NR^{119}SO_2-$ ó $-NR^{120}-$ (en donde R^{118} , R^{119} , y R^{120} que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$) y X^5 y R^{22} son como se define anteriormente);
 - 4) R^{28} (en donde R^{28} es como se define anteriormente);
 - 5) $X^{21}R^{29}$ (en donde X^{21} representa $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{121}C(O)-$, $-NR^{122}SO_2-$, ó $-NR^{123}-$ (en donde R^{121} , R^{122} , y R^{123} que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$) y R^{29} es como se define anteriormente); y
 - 6) $X^{22}C_{1-3}alquilR^{29}$ (en donde X^{22} representa $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NR^{124}C(O)-$, $-NR^{125}SO_2-$ ó $-NR^{126}-$ (en donde R^{124} , R^{125} y R^{126} cada uno representa independientemente hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$) y R^{29} es como se define anteriormente);
 - 7) R^{29} (en donde R^{29} es como se define anteriormente);
 - 8) $X^{22}C_{1-4}alquilR^{28}$ (en donde X^{22} y R^{28} son como se define anteriormente); y
 - 9) $R^{54}(C_{1-4}alquilo)_q(X^9)_rR^{55}$ (en donde q, r, X^9 , R^{54} y R^{55} son como se define anteriormente);
- Q^1 es $C_{1-3}alquilQ^{27}$ en donde Q^{27} se selecciona de;

H8
~~1~~
~~2~~
~~3~~

- 10) W^1Q^2 (en donde W^1 y Q^2 son como se define anteriormente);
 11) Q^2 (en donde Q^2 es como se define anteriormente);
 12) $W^2C_{1-4}alkylQ^2$ (en donde W^2 y Q^2 son como se define anteriormente);
 13) $Q^{13}(C_{1-4}alkyl)(W^2)_k-Q^{14}$ (en donde W^2 , j , k , Q^{13} y Q^{14} son como se define anteriormente); y
 14) $Q^{13}(C_{1-4}alkanoil)Q^{14n}$ (en donde Q^{13} y Q^{14n} son como se define anteriormente), y Q^{21} , W^4 , Q^{28} y Q^{29} son como se define anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX:



(IX)

(en donde L^1 , X^1 , R^1 , R^2 , anillo C, Z, n y s son como se definen anteriormente) con uno de los compuestos de las fórmulas Xa-e:

$R^{113}-H$	(Xa)
$Q^{27}-H$	(Xb)
$Q^{21}-W^4-H$	(Xc)
$Q^{28}-H$	(Xd)
$Q^{29}-H$	(Xe)

(en donde R^{113} , Q^{27} , Q^{28} , Q^{29} , Q^{21} y W^4 son como se define anteriormente) para producir un compuesto de la fórmula I o su sal. La reacción puede efectuarse convenientemente en la presencia de una base (como se define anteriormente en proceso (a)) y ventajosamente en la presencia de un solvente o diluyente inerte (como definidos anteriormente en proceso (a)), y a una temperatura en el rango, por ejemplo 0 a 150°C, convenientemente a alrededor de 50°C.

129
f82

Procesos (a), (b) y (d) se prefieren sobre proceso (c).

Procesos (a) y (b) son los más preferidos.

(e) La producción de aquellos compuestos de la fórmula I y sus sales en donde uno o más de los sustituyentes $(R^2)_m$ se representa por $-NR^{127}R^{128}$, donde uno (y el otro es hidrógeno) o ambos de R^{127} y R^{128} son C_{1-3} alquilo, puede efectuarse por la reacción de compuestos de fórmula I, en donde el sustituyente $(R^2)_m$ es un grupo amino y un agente alquilante, preferiblemente en la presencia de una base como se define anteriormente. Tales agentes alquilantes son fracciones C_{1-3} alquilo que llevan una fracción desplazable como se define anteriormente tal como halogenuros de C_{1-3} alquilo por ejemplo cloruro, bromuro o yoduro de C_{1-3} alquilo. La reacción se efectúa preferiblemente en la presencia de un solvente o diluyente inerte (como se define anteriormente en proceso (a)) y a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 100°C, convenientemente a alrededor de temperatura ambiente. La producción de compuestos de fórmula I y sus sales en donde uno o más de los sustituyentes R^2 es un grupo amino puede efectuarse mediante la reducción de un compuesto correspondiente de fórmula I en donde el sustituyente(s) en la posición (posiciones) correspondiente(s) del grupo quinazolina es/son un grupo(s) nitro. La reducción puede realizarse convenientemente como se describe en proceso (i) a continuación. La producción de un compuesto de fórmula I y sus sales en donde el (los) sustituyente(s) en la posición (posiciones) correspondiente(s) del grupo quinazolina es/son un grupo(s) nitro puede efectuarse por los procesos descritos anteriormente y más adelante en procesos (a-d) y (i-v) usando un compuesto seleccionado de los compuestos de las fórmulas (I-XXII) en las cuales el sustituyente(s) en la posición (posiciones) correspondiente(s) del grupo quinazolina es/son un grupo(s) nitro.

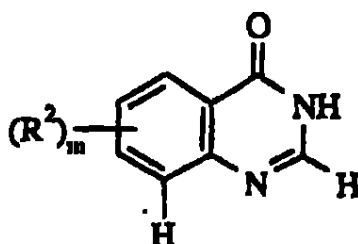
(f) Compuestos de la fórmula I y sus sales en donde X^1 es $-SO-$ ó $-SO_2-$ pueden prepararse mediante la oxidación del compuesto correspondiente en el cual X^1 es $-S-$ ó $-SO-$ (cuando X^1 es $-SO_2-$ se requiere en el producto final). Condiciones tradicionales de oxidación y reactivos para tales reacciones son

18/180

bien conocidas por el químico experto.

Síntesis de Intermedios

- (i) Los compuestos de fórmula III y sus sales en los cuales L^1 es halógeno pueden prepararse, por ejemplo, halogenando un compuesto de la fórmula XI:

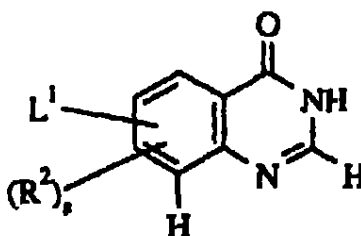


(XI)

en donde R^2 y m son como se definen anteriormente).

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

Los compuestos de fórmula XI y sus sales pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XII:



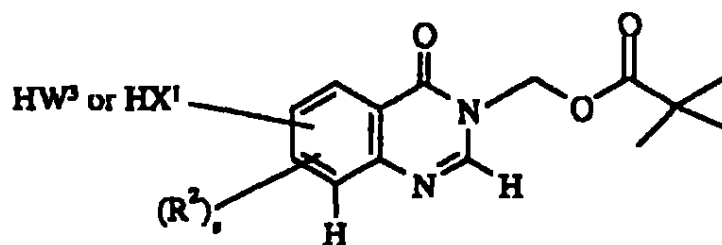
(XII)

(en donde R^2 , s y L^1 son como se definen anteriormente) con uno de los compuestos de fórmulas VIIIa-d como se definen anteriormente. La reacción puede efectuarse convenientemente en la presencia de una base

181

(como se define anteriormente en proceso (a)) y ventajosamente en la presencia de un solvente o diluyente inerte (como se define anteriormente en proceso (a)), ventajosamente a una temperatura en el rango, por ejemplo 10 a 150°C, convenientemente a alrededor de 100°C.

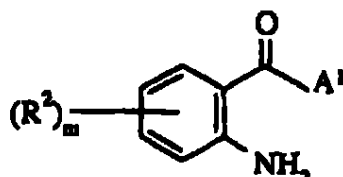
Compuestos de fórmula XI y sus sales en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ ó $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$, en donde R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} y W^4 son como se define anteriormente, y en donde X^1 es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸- ó -NR¹⁰- (en donde R^7 , R^8 y R^{10} cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo), pueden prepararse igualmente por ejemplo mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XIII:



(XIII)

(en donde R^2 , W^3 y s son como se definen anteriormente y X^1 es como se define anteriormente en esta sección) con uno de los componentes de fórmulas VIa-d como se definen anteriormente. La reacción puede efectuarse por ejemplo como se describe por el proceso (b) más arriba en el texto. El grupo pivaloiloximetilo puede entonces escindirse haciendo reaccionar el producto con una base tal como, por ejemplo, amoníaco acuoso, trietilamina en agua, un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo, preferiblemente amoníaco acuoso, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso, en un solvente prótico polar tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el rango 20 a 100°C, preferiblemente en el rango 20 a 50°C.

Los compuestos de fórmula XI y sus sales pueden prepararse asimismo mediante ciclización un compuesto de la fórmula XIV:

182


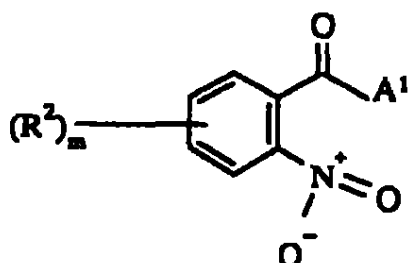
(XIV)

(en donde R^2 y m , son como se define anteriormente, y A^1 es un grupo hidroxilo, alcoxi (preferiblemente C_{1-4} alcoxi) o amino) para formar mediante él un compuesto de fórmula XI o su sal. La ciclización puede efectuarse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XIV, donde A^1 es un grupo hidroxilo o alcoxi, con formamida o su equivalente efectivo para producir la ciclización, mediante lo cual se obtiene un compuesto de fórmula XI o su sal, tal como cloruro de [3-(dimetilamino)-2-azaprop-2-eniliden]dimetilamonio. La ciclización se efectúa convenientemente en la presencia de formamida como solvente o en la presencia de un solvente o diluyente inerte tal como un éter, por ejemplo 1,4-dioxano. La ciclización se efectúa convenientemente a una temperatura elevada, preferiblemente en el rango 80 a 200°C. Los compuestos de fórmula XI pueden prepararse también mediante ciclización de un compuesto de la fórmula XIV, en donde A^1 es un grupo amino, con ácido fórmico o su equivalente, efectivo para producir la ciclización mediante la cual se obtiene un compuesto de fórmula XI o su sal. Los equivalentes de ácido fórmico efectivos para producir la ciclización incluyen por ejemplo un tri- C_{1-4} alcoximetano, por ejemplo trietoximetano y trimetoximetano. La ciclización se efectúa convenientemente en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido anhidro, tal como ácido sulfónico, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, y en la presencia de un solvente o diluyente inerte tal como por ejemplo un solvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, o un solvente hidrocarburo aromático tal como. La ciclización se efectúa convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo 10 a 100°C, preferiblemente en el rango 20 a 50°C.

Compuestos de fórmula XIV y sus sales pueden prepararse por

183
787

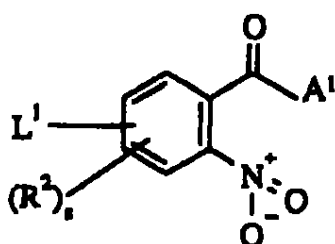
ejemplo mediante la reducción del grupo nitro a un compuesto de la fórmula XV:



(XV)

(en donde R^2 , m y A^1 son como se definen anteriormente) para producir un compuesto de fórmula XIV como se define anteriormente. La reducción del grupo nitro puede efectuarse convenientemente por cualquiera de los procedimientos conocidos para una transformación similar. La reducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, agitando una solución del compuesto nitro bajo hidrógeno a presión de 1 a 4 atmósferas en la presencia de un solvente o diluyente inerte como se definen anteriormente en la presencia de un metal efectivo para catalizar las reacciones de hidrogenación tal como paladio o platino. Un agente reductor adicional es, por ejemplo, un metal activado tal como hierro activado (producido por ejemplo lavando polvo de hierro con una solución diluida de un ácido tal como ácido clorhídrico). Así, por ejemplo, la reducción puede efectuarse calentando el compuesto nitro bajo hidrógeno a 2 atmósferas de presión en la presencia del metal activado y un solvente o diluyente tal como una mezcla de agua y alcohol, por ejemplo metanol o etanol, a una temperatura en el rango, por ejemplo 50 a 150°C, convenientemente a alrededor de 70°C.

Compuestos de la fórmula XV y sus sales pueden prepararse por ejemplo mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XVI:

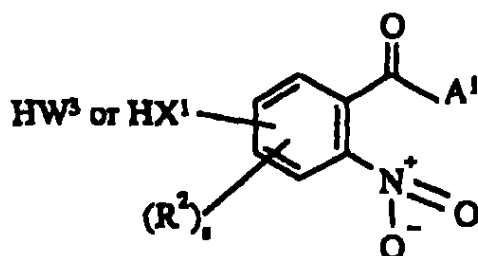


(XVI)

(en donde R^2 , s , L^1 y A^1 son como se definen anteriormente) con uno de los

compuestos de fórmulas VIIIa-d como se define anteriormente para producir un compuesto de la fórmula XV. La reacción de los compuestos de fórmulas XVI y VIIIa-d se efectúa convenientemente bajo condiciones como se describe para proceso (c) más arriba en el texto.

Compuestos de fórmula XV y sus sales en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ ó $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$, en donde R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} y W^4 son como se define anteriormente, y en donde X^1 es $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$ ó $-NR^{10}-$ (en donde R^7 , R^8 y R^{10} cada uno independientemente representa hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$), pueden prepararse también, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula XVII:



(XVII)

(en donde R^2 , s y A^1 son como se definen anteriormente y X^1 es como se define anteriormente en esta sección) con uno de los compuestos de fórmulas VIa-d como se definen anteriormente para producir un compuesto de fórmula XV como se define anteriormente. La reacción de los compuestos de fórmulas XVII y VIa-d se efectúa convenientemente bajo condiciones como se describen para proceso (b) más arriba en el texto.

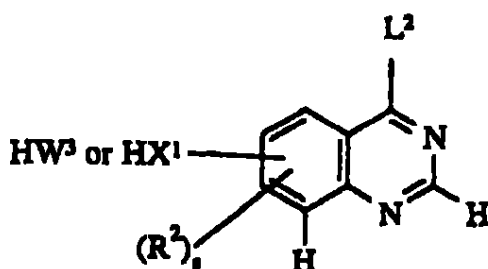
Los compuestos de fórmula III y sus sales en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 y en donde X^1 es $-CH_2-$ pueden prepararse por ejemplo como se describe anteriormente a partir de un compuesto de la fórmula XV (en la cual R^2 es $-CH_3$) ó XIII (en la cual HX^1- es $-CH_3$), mediante bromación radical o cloración para producir un grupo $-CH_2Br$ ó $-CH_2Cl$, el cual puede hacerse reaccionar entonces con un compuesto de la fórmula R^5-H bajo condiciones estándar para tales reacciones de sustitución.

Los compuestos de fórmula III y sus sales en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 y en donde X^1 es un enlace directo pueden prepararse por

ejemplo como se describe anteriormente a partir de un compuesto de la fórmula XI, en donde el grupo R^5 ya se encuentra presente en los compuestos intermedios (por ejemplo en un compuesto de la fórmula XV) usados para preparar el compuesto de fórmula XI.

Los compuestos de fórmula III y sus sales en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 y en donde X^1 es $-NR^6C(O)-$ ó $-NR^9SO_2-$ pueden prepararse por ejemplo a partir de un compuesto de la fórmula XIII, en la cual HX^1- es un grupo $-NHR^6-$ ó $-NHR^9-$ (preparado por ejemplo a partir de una grupo amino (funcionalizado más tarde si es necesario) mediante la reducción de un grupo nitro), el cual se hace reaccionar con un compuesto cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo de la fórmula R^5COCl ó R^5SO_2Cl .

Los compuestos de fórmula III y sus sales en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ ó $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$, en donde R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} y W^4 son como se define anteriormente, y en donde X^1 es $-O-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NR^7-$, $-SO_2NR^8-$ ó $-NR^{10}-$ (en donde R^7 , R^8 y R^{10} cada uno independientemente representa hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquil$), pueden prepararse también, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XVIII:



(XVIII)

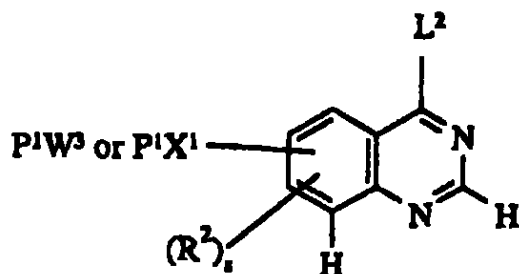
(en donde R^2 , W^3 y s son como se definen anteriormente, X^1 es como se define anteriormente en esta sección y L^2 representa una fracción protectora desplazable) con uno de los compuestos de fórmulas VIa-d como se define anteriormente, para obtener mediante ello un compuesto de fórmula III en la cual L^1 se representa por L^2 .

Se usa convenientemente un compuesto de fórmula XVIII en la cual L^2 representa un grupo fenoxi que, si se desea, puede llevar hasta 5 sustituyentes, preferiblemente hasta 2 sustituyentes, seleccionados de

186
281

halógeno, nitro y ciano. La reacción puede efectuarse convenientemente bajo condiciones como se describe para proceso (b) más arriba en el texto.

Los compuestos de fórmula XVIII y sus sales pueden prepararse, por ejemplo, desprotegiendo un compuesto de la fórmula XIX:



(XIX)

(en donde R^2 , W^3 , s y L^2 son como se definen anteriormente, P^1 es un grupo protector y X^1 es como se define anteriormente en la sección que describe compuestos de la fórmula XVIII). La elección del grupo protector P^1 forma parte del conocimiento estándar de un profesional de la química orgánica, por ejemplo aquellos incluidos en los textos estándar tales como "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene and R.G.M. Wuts, 2nd Ed. Wiley 1991, incluidos derivados de N-sulfonilo (por ejemplo, p-toluenosulfonilo), carbamatos (por ejemplo, carbonilo de t-butilo), derivados de N-alquilo (por ejemplo, 2-cloroetilo, bencilo) y derivados de amino acetal (por ejemplo benciloximetilo). El retiro de tal grupo protector puede efectuarse por cualquiera de los procedimientos conocidos para una transformación similar, incluidas aquellas condiciones de reacción indicadas en textos estándar tales como las indicadas más arriba en el texto, o por un procedimiento estándar. La desprotección puede efectuarse por técnicas bien conocidas en la literatura, por ejemplo donde P^1 representa un grupo bencilo, la desprotección puede efectuarse por hidrogenolisis o por tratamiento con ácido trifluoroacético.

Si se desea, un compuesto de fórmula III puede convertirse en otro compuesto de fórmula III, en la cual la fracción L^1 es diferente. Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula III en la cual L^1 es distinto de halógeno, por ejemplo fenoxi sustituido de manera opcional, puede convertirse en un compuesto de fórmula III, en la cual L^1 es halógeno, por hidrólisis de un

(87)
87
(

compuesto de fórmula III (en la cual L^1 es distinto de halógeno) para producir un compuesto de fórmula XI como se define anteriormente, seguido por la introducción de halogenuro al compuesto de fórmula XI, así obtenido como se define anteriormente, para producir un compuesto de fórmula III en la cual L^1 representa halógeno.

(ii) Compuestos de fórmula IV y sus sales, en la cual anillo C es indolilo pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el arte, tal como por ejemplo aquellos descritos en "Indoles Part I", "Indoles Part II", 1972 John Wiley & Sons Ltd e "Indoles Part III" 1979, John Wiley & Sons Ltd, edited by W. J. Houlihan.

Ejemplos de la preparación de indoles se dan en los Ejemplos 1 y 10 incluidos a continuación.

Compuestos de fórmula IV y sus sales, en la cual anillo C es quinolinilo pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el arte, tales como por ejemplo aquellos descritos en "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinolines Parts I, II and III", 1982 (Interscience publications) John Wiley & Sons Ltd, edited by G. Jones, y en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol II by A. R. Katritzky", 1984 Pergamon Press, edited by A. J. Boulton and A McKillop.

Compuestos de fórmula IV y sus sales en la cual anillo C es indazolilo pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el arte, tales como por ejemplo aquellos descritos en Petitcoles, Bull. Soc. Chim. Fr. 1950, 466 y Davies, J. Chem. Soc. 1955, 2412.

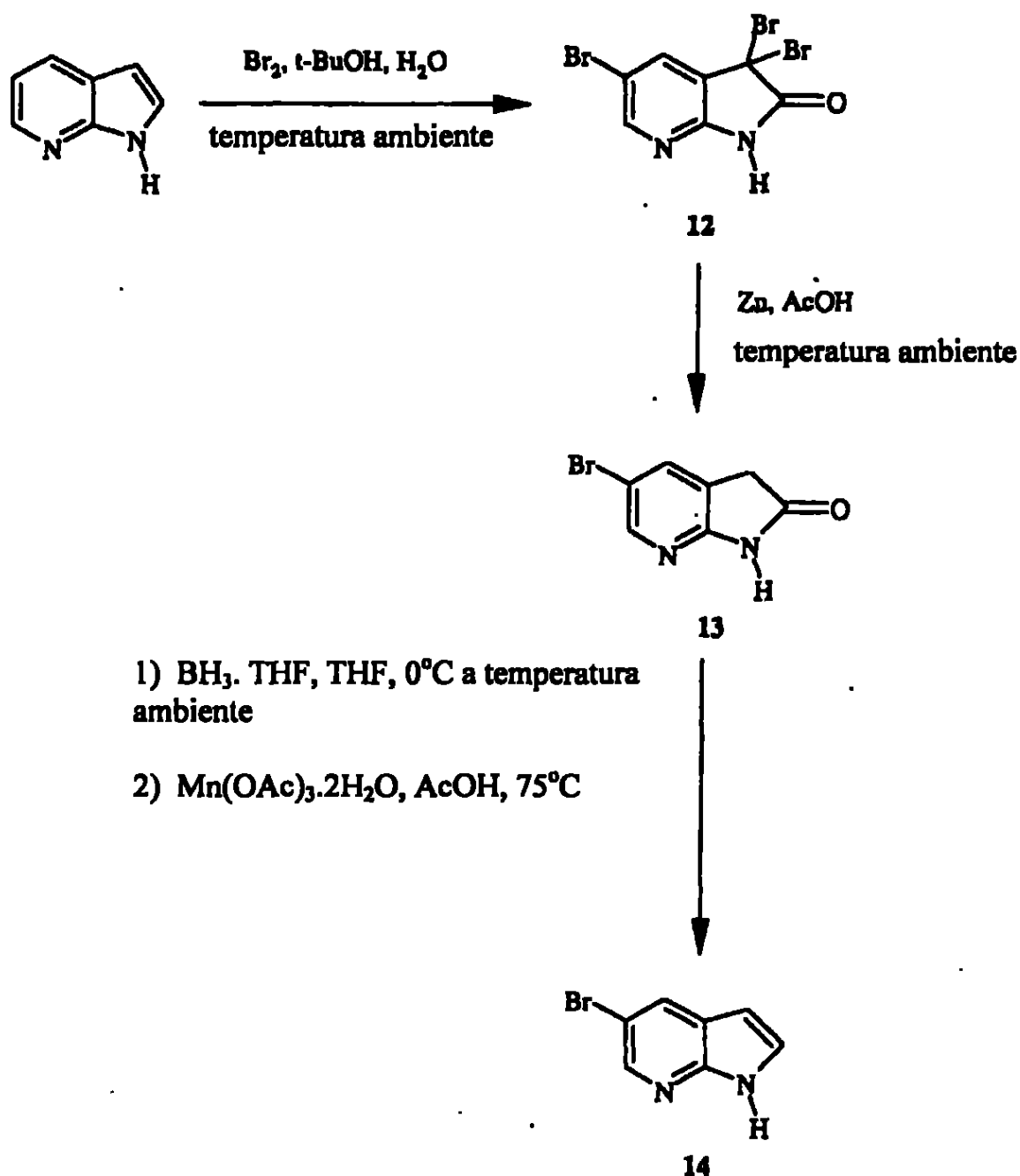
Compuestos de fórmula IV y sus sales en la cual anillo C es azaindolilo pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el arte, tales como por ejemplo aquellos descritos en Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999. También pueden elaborarse de acuerdo con el proceso en el Ejemplo 2 más adelante.

En Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999 se describe un proceso, mostrado en Esquema 1 más adelante, en donde 7-azaindol se halogena para producir 3,3,5-tribromo-2-oxo-1,3-dihidropirrol[2,3-*b*]piridina (12). 12 se trata entonces con cinc en ácido acético para producir 5-bromo-2-oxo-1,3-

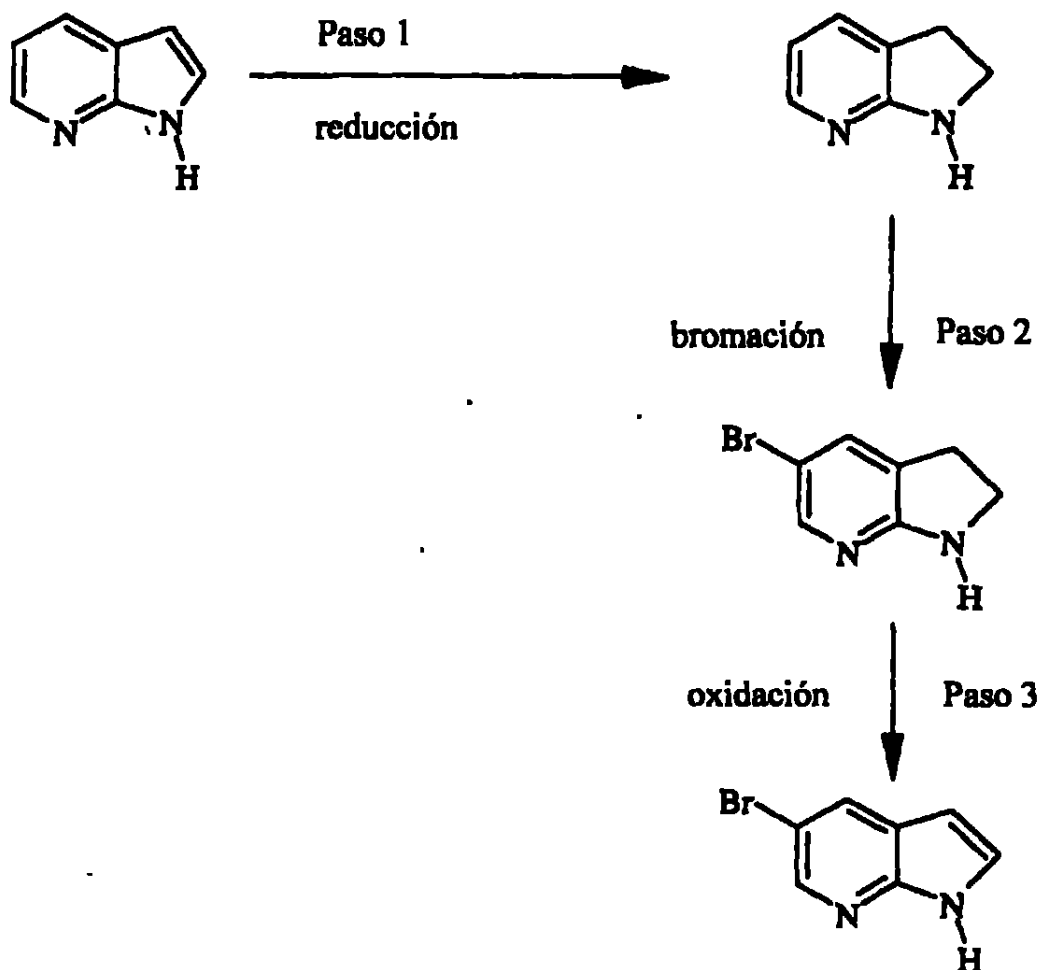
188
9/8/1

dihidropirrolo[2,3-*b*]piridina (13) y 13 se trata luego mediante dos pasos para producir 5-bromo-7-azaindol (14). Esta síntesis se muestra en Esquema 1:

Esquema 1



Sorpresivamente hemos descubierto que es mejor sintetizar el 5-bromo-7-azaindol mediante tres pasos esbozados en Esquema 2:

189
990
996Esquema 2

Esquema 2 es sorprendentemente mejor que Esquema 1. Esquema 2 requiere cantidades menores de reactivo y es más adaptable para manufactura a gran escala porque es más barato, más eficiente y más ecológicamente amigable que Esquema 1.

Paso 1:

La reducción puede llevarse a cabo por cualquiera de los procedimientos conocidos para tal transformación. La reducción puede llevarse a cabo, por ejemplo, tratando una solución de 7-azaindole en un alcohol, por ejemplo etanol, u otro solvente por ejemplo decahidronaftaleno, con níquel de Raney y luego agitando la mezcla en una atmósfera de hidrógeno bajo presión, por ejemplo a 5 atmósferas de presión, a 50 a 150°C, preferiblemente a alrededor de 95°C, durante un período de tiempo, por ejemplo 2 días, para producir, después de la purificación, 7-azaindolina.

190
1971**Paso 2:**

La bromación puede llevarse a cabo por cualquiera de los procedimientos conocidos para tal reacción. La bromación puede llevarse a cabo, por ejemplo, mezclando 7-azaíndolina, monohidrato de ácido p-toluenosulfónico y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en cloruro de metileno y agitando la mezcla a, por ejemplo, temperatura ambiente para un período de tiempo, por ejemplo 3 horas. La extracción y purificación producen 5-bromo-7-azaíndolina.

Paso 3:

La oxidación puede llevarse a cabo por cualquiera de los procedimientos conocidos para tal transformación. La oxidación puede llevarse a cabo, por ejemplo, mezclando 5-bromo-7-azaíndolina y precipitando óxido de manganeso (IV) activo en tolueno, luego calentando la mezcla a 50 a 150°C, preferiblemente a alrededor de 90°C para producir 5-bromo-7-azaíndol.

En Heterocycles 50, (2), 1065-1080, 1999 el 5-bromo-7-azaíndol (986mg, 5.0mmol) se disuelve, bajo una atmósfera inerte, en una mezcla de DMF (32ml) y metanol (20ml). A esta solución se agrega sucesivamente metóxido de sodio (14.3g, 265mmol) y bromuro de cobre (I) (1.43g, 10.0mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 horas para producir, después de la extracción y la purificación, 5-metoxi-7-azaíndol (530mg, 72%).

Hemos descubierto que el rendimiento de esta reacción se aumenta sorprendente y significativamente desde 72% a 97% si los reactivos se usan en cantidades proporcionadamente menores incluyendo, por ejemplo, una mezcla de solvente diferente. Así, en el Ejemplo 2 más adelante:

"Una solución de 5-bromo-7-azaíndol (8.6 g, 44 mmol), bromuro de cobre (I) (12.6 g, 88 mmol) y metóxido de sodio (100 g, 1.85 mol) en una mezcla de DMF "desgasificado" (260 mls) y metanol (175 mls) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y luego se calentó a reflujo durante 3.5 horas."

Luego de la extracción y purificación parcial esto produjo 5-metoxi-

191
426
/

7-azaindol crudo, sólido (6.3 g, 97%), el cual se tomó a través del siguiente paso sin ulterior purificación.

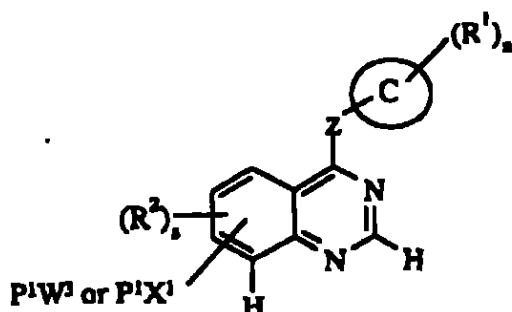
El 5-hidroxi-7-azaindol puede generarse a partir del 5-metoxi-7-azaindol por el proceso siguiente.

Agregar tribromuro de boro en cloruro de metileno a una solución de 5-metoxi-7-azaindol en cloruro de metileno enfriado a alrededor de -30°C. Dejar calentar la mezcla a temperatura ambiente y agitando durante un periodo de tiempo, por ejemplo, durante la noche. Verter la mezcla sobre hielo y agua y ajustar el pH de la fase acuosa a alrededor de 6. Separar la fase orgánica y luego extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Combinar las fases orgánicas lavándolas con salmuera, secarlas, por ejemplo, sobre sulfato de magnesio, y luego evaporarlas. El residuo puede purificarse entonces, por ejemplo, mediante cromatografía de columna eluyendo crecientemente con mezclas polares de cloruro de metileno y metanol para producir 5-hidroxi-7-azaindol.

Alternativamente el 5-metoxi-7-azaindol puede suspenderse en cloruro de metileno, agitado en una atmósfera de nitrógeno, enfriado en un baño de agua fría y una solución 1.0 M de tribromuro de boro en cloruro de metileno agregado gota a gota durante un periodo de tiempo, por ejemplo 30 minutos. La mezcla se deja agita entonces a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo, por ejemplo 4 horas, antes de extinguirse tomando la solución a alrededor de pH 7, por ejemplo por la adición gota a gota de 5N hidróxido de sodio. La mezcla resultante de 2 fases se deja separar y se recoge la fase orgánica y se evapora *in vacuo*. El residuo se puede tratar con la fase acuosa de arriba, la mezcla se ajusta a alrededor de pH 7 una vez más y se somete a una extracción continua con acetato de etilo durante un periodo de tiempo por ejemplo 18 horas. La suspensión resultante de acetato de etilo se evapora luego *in vacuo* para proporcionar un producto, el que puede purificarse, por ejemplo por cromatografía de columna usando gel Kieselgel 60 y solvente cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio 880 (100/8/1) para producir 5-hidroxi-azaindol.

192
192

(iii) Compuestos de fórmula V como se definen anteriormente y sus sales pueden elaborarse desprotegiendo el compuesto de fórmula XX:

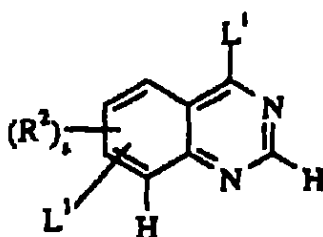


(XX)

(en donde anillo C, Z, R¹, R², P¹, W³, n y s son como se definen anteriormente y X¹ es como se define anteriormente en la sección que describe compuestos de la fórmula V) por un proceso por ejemplo como se describe en (i) más arriba.

Compuestos de la fórmula XX y sus sales pueden elaborarse haciendo reaccionar compuestos de las fórmulas XIX y IV como se definen anteriormente, bajo las condiciones descritas en (a) más arriba en el texto, para producir un compuesto de la fórmula XX o su sal.

(iv) Compuestos de la fórmula VII y sus sales pueden elaborarse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula XXI:



(XXI)

(en donde R², s y cada L¹ son como se definen anteriormente y el L¹ en la posición 4 y el otro L¹ en una posición adicional en el anillo quinazolina pueden ser los mismos o diferentes) con un compuesto de la fórmula IV como se define anteriormente, efectuándose la reacción por ejemplo en un proceso como se describe en (a) más arriba.

(v) Compuestos de formula IX como se define anteriormente y sus sales

193
(4)

pueden prepararse, por ejemplo, por la reacción de compuestos de fórmula V como se define anteriormente con compuestos de la fórmula XXII:



(en donde L^1 es como se define anteriormente) para producir compuestos de fórmula IX o sus sales. La reacción puede efectuarse por ejemplo mediante un proceso como se describe en (b) más arriba.

(vi) Compuestos intermedios en donde X^1 es $-SO-$ ó $-SO_2-$ pueden prepararse por oxidación a partir del compuesto correspondiente en el cual X^1 es $-S-$ ó $-SO-$ (cuando X^1 es $-SO_2-$ se requiere en el producto final). Condiciones tradicionales de oxidación y reactivos para tales reacciones son bien conocidos por el profesional experto en química.

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula I, ésta puede obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de dicho compuesto con, por ejemplo, un ácido usando un procedimiento tradicional, teniendo el ácido un anión farmacéuticamente aceptable.

Muchos de los intermedios definidos aquí son novedosos y éstos se proveen como una característica adicional de la invención. La preparación de estos compuestos es como se describe aquí y/o es por métodos bien conocidos por las personas expertas en el arte de la química orgánica.

Por ejemplo los intermedios 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina, los cuales se describen ambos en Ejemplo 7, son novedosos y cada uno puede usarse en la manufactura de compuestos de la presente invención y de compuestos de WO 00/47212. 7-Benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina pueden usarse cada uno en la manufactura de compuestos que inhiben la angiogénesis y/o la permeabilidad vascular incrementada.

De acuerdo con una incorporación de la presente invención se provee

194
195
196

7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina o su sal.

De acuerdo con una incorporación de la presente invención se provee 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina o su sal.

De acuerdo con una incorporación de la presente invención se provee el uso de 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina o su sal en la manufactura de un compuesto de la presente invención o un compuesto de WO 00/47212.

De acuerdo con una incorporación de la presente invención se provee el uso de 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina o su sal en la manufactura de un compuesto de la presente invención o un compuesto de WO 00/47212.

Es deseable y es objeto de la presente invención la identificación de compuestos que inhiben la angiogenesis y/o permeabilidad vascular incrementada, que inhiben potentemente la actividad de tirosina cinasa asociada con KDR del receptor VEGF y son selectivos para KDR a través de Flt-1; que poseen farmacocinética plasmática menos ampliada y que son inactivos o sólo débilmente activos en el análisis hERG.

Estas propiedades pueden valorarse, por ejemplo, usando uno o más de los procedimientos expuestos a continuación:

(a) Prueba de Inhibición de Tirosina Cinasa de Receptor *In Vitro*

Este análisis determina la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la actividad tirosina cinasa. ADN que codifica dominios citoplásmicos de receptor VEGF, FGF o EGF puede obtenerse por síntesis génica total (Edwards M, International Biotechnology Lab 5(3), 19-25, 1987) o mediante clonado. Éstos pueden expresarse luego en un sistema de expresión adecuado para obtener polipéptido con actividad tirosina cinasa. Por ejemplo se encontró que dominios citoplásmicos de receptor VEGF, FGF o EGF, los cuales se obtuvieron por expresión de proteína recombinante en células de insecto, despliegan actividad intrínseca tirosina cinasa. En el caso de del receptor Flt-1 de VEGF (número de acceso al banco de genes X51602), un fragmento de ADN de 1.7kb que codificaba la mayoría del dominio citoplásmico, comenzando con metionina 783 e

195
10
1

incluyendo el codón de terminación, descrito por Shibuya et al (Oncogene, 1990, 5: 519-524), se aisló de cADN y se clonó en un vector de transposición baculovirus (por ejemplo pAcYM1 (véase The Baculovirus Expression System: A Laboratory Guide, L. A. King and R. D. Possee, Chapman and Hall, 1992) o pAc360 o pBlueBacHis (disponible de Invitrogen Corporation)). Este constructor recombinante se co-transfectó en células de insecto (por ejemplo *Spodoptera frugiperda* 21(Sf21)) con ADN viral (por ejemplo Pharmingen BaculoGold) para preparar baculovirus recombinant3. (Los detalles de los métodos para ensamblar moléculas de ADN recombinante y la preparación y el uso de baculovirus recombinante pueden hallarse en textos estándar por ejemplo Sambrook et al, 1989, Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbour Laboratory Press and O'Reilly et al, 1992, Baculovirus Expression Vectors - A Laboratory Manual, W. H. Freeman and Co, New York). Para otras tirosina cinasas para uso en análisis, fragmentos citoplásmicos iniciando a partir de metionina 806 (KDR, cytoplasmic L04947), metionina 668 (EGF receptor, número de acceso al banco de datos X00588) y metionina 399 (receptor FGF R1, número de acceso al banco de datos X51803) pueden clonarse y expresarse de manera similar.

Para la expresión de actividad tirosina cinasa cFIt-1, las células Sf21 se infectaron con virus recombinante cFIt-1 con retiro de placas positivas con una multiplicidad de infección de 3 y se cosecharon 48 horas después. Las células cosechadas se lavaron con solución salina helada tamponada con fosfato (PBS) (10mM fosfato de sodio pH 7.4, 138mM cloruro de sodio, 2.7mM cloruro de potasio) luego se resuspendió en HNTG/PMSF helado (20mM Hepes pH7.5, 150mM cloruro de sodio, 10% v/v glicerol, 1% v/v Triton X100, 1.5mM cloruro de magnesio, 1mM etilen glicol-bis(β-aminoetiléter) ácido N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 1mM PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo); el PMSF se agrega justo antes del uso de una solución 100mM recién preparada en metanol) utilizando 1ml HNTG/PMSF por 10 millones de células. La suspensión se centrifugó durante 10 minutos a 13.000 rpm a 4°C, se retiró el sobrenadante (enzima

196
/

patrón) y se almacenó en alícuotas a -70°C . Cada nuevo lote de enzima patrón se valoró en el análisis mediante dilución con diluyente de enzima (100mM Hepes pH 7.4, 0.2mM ortovanadato de sodio, 0.1% v/v Triton X100, 0.2mM ditiotritol). Para un lote típico, la enzima patrón se diluye 1 en 2000 con diluyente de enzima y 50 μl de enzima diluida se usa para cada pozo de análisis.

Un patrón de solución sustrato se preparó de un copolímero aleatorio que contenía tirosina, por ejemplo Poly (Glu, Ala, Tyr) 6:3:1 (Sigma P3899), se almacenó como 1 mg/ml de patrón en PBS a -20°C y se diluyó en 1 en 500 con PBS para recubrimiento de la placa.

El día antes del análisis se dispensó 100 μl de la solución sustrato diluida en todos los pozos de las placas de análisis (inmunoplasacas de 96 pozos maxisorp) las cuales se sellaron y se dejaron durante la noche a 4°C .

El día del análisis la solución sustrato se eliminó y se lavaron una vez los pozos de las placas de análisis con PBST (PBS que contenía 0.05% v/v Tween 20) y una vez con 50mM Hepes pH7.4.

Los compuestos de prueba se diluyeron con 10% dimetilsulfóxido (DMSO) y 25 μl del compuesto diluido se transfirieron a pozos en las placas de ensayo lavadas. Los pozos de control "total" contenían 10% DMSO en vez del compuesto. Veinticinco microlitros de 40mM cloruro de manganeso (II) que contenía 8 μM adenosina-5'-trifosfato (ATP) se agregaron a todos los pozos de ensayo, con excepción de los pozos de control "blanco" que contenían cloruro de manganeso (II) sin ATP. Para iniciar las reacciones se agregaron 50 μl de enzima recién diluida a cada pozo y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación se eliminó el líquido y los pozos se lavaron dos veces con PBST. Cien microlitros de anticuerpo anti-fosfotirosina IgG de ratón (Upstate Biotechnology Inc. producto 05-321), diluido en 1 en 6000 con PBST que contenía 0.5% p/v albúmina de suero de bovino (BSA), se agregaron a cada pozo y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de eliminar el líquido y lavar los pozos dos veces con PBST. Se agregaron cien microlitros de anticuerpo Ig anti-ratón

19A
P
/

oveja enlazado con peroxidasa de rábano (HRP) (Producto Amersham ONXA 931), diluido 1 en 500 con PBST que contenía 0.5% p/v BSA, y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente antes de eliminar el líquido y lavar los pozos dos veces con PBST. Se agregaron a cada pozo cien microlitros de solución de ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenztiazolin-6-sulfónico) (ABTS), recién preparada usando una tableta de 50mg ABTS (Boehringer 1204 521) en 50ml de 50mM tampón citrato-fosfato recién preparado pH5.0 + 0.03% perborato de sodio (elaborado con 1 cápsula tampón de citrato fosfato con perborato de sodio (PCSB) (Sigma P4922) por 100ml agua destilada). Seguidamente se incubaron las placas durante 20-60 minutos a temperatura ambiente hasta que el valor de densidad óptica de los pozos de control "total", medida a 405nm usando un espectrofotómetro de lectura de placa, fue de aproximadamente 1.0. Se usaron valores de control "blanco" (sin ATP) y "total" (sin compuesto) para determinar el rango de dilución del compuesto de prueba que produjo 50% de inhibición de la actividad de la enzima.

(b) Análisis de Proliferación HUVEC *In Vitro*

Este análisis determina la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la proliferación estimulada por el factor de crecimiento de células del endotelio de la vena umbilical humana (HUVEC).

Células HUVEC se aislaron en MCDB.131 (Gibco BRL) + 7.5% v/v suero fetal bovino (FCS) y se distribuyeron sobre placas (en el pasaje 2 a 8), en MCDB 131 + 2% v/v FCS + 3µg/ml heparina + 1µg/ml hidrocortisona, con una concentración de 1000 células/pozo en placas de 96 pozos. Después de un mínimo de 4 horas se dosificaron con el factor de crecimiento apropiado (es decir VEGF 3ng/ml, EGF 3ng/ml ó b-FGF 0.3ng/ml) y compuesto. A continuación se incubaron los cultivos durante 4 días a 37°C con 7.5% CO₂. El día 4 los cultivos se pulsaron con 1µCi/pozo de timidina tritiada (producto Amersham TRA 61) y se incubaron durante 4 horas. Las células se cosecharon usando un cosechador de placas de 96 pozos (Tomtek) y luego se analizaron para detectar la incorporación de

199/198

tritio con un contador de placas Beta. La incorporación de radioactividad en las células, expresada como cpm, se usó para medir la inhibición de proliferación celular estimulada por el factor de crecimiento por los compuestos.

(c) Modelo Patológico de Tumor Sólido *In Vivo*

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

Xenoinjertos de tumor CaLu-6 se establecieron en el flanco de ratones hembra Swiss *nu/nu* atímicos, mediante inyección subcutánea de 1×10^6 células/ratón CaLu-6 en 100 μ l de una solución 50% (v/v) de Matrigel en medio de cultivo libre de suero. Diez días después del implante celular, los ratones se asignaron en grupos de 8-10, con el fin de obtener volúmenes medios de grupo comparables. Los tumores se midieron usando calibres vernier y se calcularon los volúmenes como: $(l \times w) \times \sqrt{l \times w} \times (\pi/6)$, donde l es el diámetro más largo y w el diámetro perpendicular al más largo. Los compuestos de prueba se administraron oralmente una vez al día durante un mínimo de 21 días, y los animales de control recibieron diluyente del compuesto. Los tumores se midieron dos veces por semana. El nivel de inhibición del crecimiento se calculó por comparación del volumen de tumor medio del grupo de control versus el grupo de tratamiento usando una prueba t de Student y/o una prueba de suma de rango Mann-Whitney. El efecto inhibidor del tratamiento con compuesto se consideró significativo cuando $p < 0.05$.

(d) Prueba de Inhibición de Canal de Potasio codificado por hERG

Este análisis determina la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la corriente de cola que fluye a través del canal de potasio codificado por el gen humano relacionado eter-a-go-go- (hERG).

Células renales embrionarias humanas (HEK) que expresan el canal codificado por hERG se cultivaron en Minimum Essential Medium Eagle (EMEM; Sigma-Aldrich catálogo número M2279), suplementado con 10% Suero Fetal Bovino (Labtech International; producto número 4-101-500), 10% M1 suplemento libre de suero (Egg Technologies; producto número

199
200

70916) y 0.4 mg/ml Geneticin G418 (Sigma-Aldrich; catálogo número G7034). Uno o dos días antes de cada experimento, las células se desprendieron de los matraces de cultivo de tejido con Accutase (TCS Biologicals) usando métodos de cultivo de tejido estándar. Luego se pusieron sobre cubiertas de vidrio apoyadas en los pozos de una placa de 12 pozos y se cubrieron con 2 ml del medio de cultivo.

Para cada célula registrada, se puso una cubierta de vidrio que contenía las células en la base de una cámara Perspex que contenía solución de baño (ver más adelante) a temperatura ambiente ($\sim 20^\circ\text{C}$). Esta cámara se fijó a la plataforma de un microscopio invertido de contraste de fase. Inmediatamente después de poner la cubierta de vidrio en la cámara, se irrigó solución de baño en la cámara desde un reservorio alimentado por gravedad durante 2 minutos con un caudal de ~ 2 ml/min. Transcurrido este tiempo, se detuvo la irrigación.

Una pipeta de conexión hecha de tubo de vidrio de borosilicato (GC120F, Harvard Apparatus) usando un generador de micropipeta P-97 (Sutter Instrument Co.) se llenó con solución para pipetas (ver más adelante). La pipeta estaba conectada a la placa de toma del amplificador de pinchamiento de membrana (Axopatch 200B, Axon Instruments) mediante un alambre de cloruro de plata/plata. La masa de la placa de toma estaba conectada al electrodo a tierra. Ésta consistía de un alambre de cloruro de plata/plata empotrado en 3% de agar compuesto con 0.85% de cloruro de sodio.

La célula se registró en toda la configuración celular de la técnica de pinchamiento de membrana. Luego de la "poración" "*break-in*", la cual se hizo con un potencial de sostenimiento de -80 mV (fijado por el amplificador), y ajuste apropiado de resistencia en serie y controles de capacitancia, se utilizó software de electrofisiología (*Clampex*, Axon Instruments) para fijar un potencial de sostenimiento (-80 mV) y para proporcionar un protocolo de voltaje. Este protocolo se aplicó cada 15 segundos y constó de un paso de 1 s a +40 mV seguido por un paso de 1 s a -50 mV. La respuesta de corriente a cada protocolo de voltaje impuesto se

2007

filtró con pasabajos por el amplificador a 1 kHz. Se adquirió entonces la señal filtrada se, en línea, digitalizando esta señal análoga del amplificador con un convertidor análogo a digital. La señal digitalizada se capturó luego en un computador que ejecutaba software *Clampex* (Axon Instruments). Durante el potencial de sostenimiento y el paso a + 40 mV la corriente se muestreó a 1 kHz. La tasa de muestreo se fijó seguidamente a 5 kHz para el resto del protocolo de voltaje.

Las composiciones, pH y osmolaridad del baño y la solución para las pipetas se tabulan a continuación.

Sal	Pipeta	Baño (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
glucosa	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

Parámetro	Pipeta	Baño
pH	7.18-7.22	7.40
Ajuste pH con	1M KOH	1M NaOH
Osmolaridad (mOsm)	275-285	285-295

La amplitud de la corriente de cola del canal de potasio codificado por hERG luego del paso de +40 mV a -50 mV se registró en línea mediante software *Clampex* (Axon Instruments). Luego de la estabilización de la amplitud de la corriente de cola, se aplicó a la célula solución de baño que contenía el vehículo para la sustancia de prueba. Previendo que la aplicación de vehículo no tuviera un efecto significativo sobre la amplitud de la corriente de cola, se construyó entonces una curva de efecto de concentración acumulativa al compuesto.

El efecto de cada concentración del compuesto de prueba se cuantificó expresando la amplitud de la corriente de cola en la presencia de

201

una concentración dada de compuesto de prueba como porcentaje de él en la presencia de vehículo.

La potencia del compuesto de prueba (IC_{50}) se determinó ajustando los valores de inhibición porcentual que conformaban el efecto de concentración a una ecuación Hill de cuatro parámetros usando un paquete estándar de ajuste de datos. Si el nivel de inhibición observado en la concentración máxima de prueba no excedía el 50%, no se producía valor de potencia y se citaba un valor de inhibición porcentual a esa concentración.

La farmacocinética del plasma puede evaluarse midiendo la vida media del plasma *in vivo*. A mayor vida media del plasma *in vivo*, más extendida era la farmacocinética del plasma.

Los compuestos de la presente invención poseen una farmacocinética del plasma menos extendida que los compuestos de WO 00/47212. Los compuestos de la presente invención tienen vidas medias más cortas *in vivo* que los compuestos de WO 00/47212.

La vida media del plasma *in vivo* puede determinarse por métodos estándar que son bien conocidos en el arte de la farmacocinética del plasma. Puede usarse cualquier especie y determinarse la vida media del plasma por una metodología estándar, por ejemplo, la vida media del plasma puede medirse en rata, perro, mono o humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I como se define anteriormente o su sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición puede estar en una forma apropiada para administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para inyección parenteral (incluidas intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) por ejemplo como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración local, por ejemplo como un ungüento o crema o para administración rectal, por ejemplo como un supositorio. En general, las composiciones anteriores pueden prepararse en una manera tradicional

usando excipientes tradicionales.

Las composiciones de la presente invención se presentan ventajosamente en formulación unitaria. Normalmente el compuesto se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria en el rango 5-5000mg por m² área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0.1-100mg/kg. Se prevé una dosis unitaria en el rango, por ejemplo, 1-100mg/kg, preferiblemente 1-50mg/kg y ésta, normalmente, provee una dosis terapéuticamente efectiva. Una formulación unitaria tal como una tableta o cápsula contendrá habitualmente, por ejemplo 1-250mg de ingrediente activo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de la fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente para uso en un método de tratamiento del cuerpo animal o humano mediante terapia.

Hemos descubierto que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de tirosina cinasa de receptor VEGF y son, por lo tanto, de interés por sus efectos angiogénicos y/o su capacidad de producir una reducción en la permeabilidad vascular.

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

Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional de la invención se provee un método para producir un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente tal como un ser

203
203

humano, necesitado de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente.

Como ya se indicó más arriba el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de un estado patológico particular variará necesariamente en función del anfitrión tratado, la vía administración y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Preferiblemente se emplea una dosis en el rango de 0.1-50mg/kg. No obstante la dosis diaria variará necesariamente en función del anfitrión tratado, la vía particular de administración y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. En consecuencia, la pauta posológica óptima puede determinarse por el médico que está tratando cualquier paciente particular.

El tratamiento antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido más arriba en el texto puede aplicarse como una terapia única o puede incluir, aparte de un compuesto de la invención, una o más sustancias y/o tratamientos distintos. Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En el campo de la oncología médica constituye una práctica normal para usar una combinación de diferentes formas tratamiento para tratar cada paciente con cáncer. En la oncología médica el(los) otro(s) componente(s) de tal tratamiento conjunto adicional al tratamiento antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular definido más arriba en el texto puede(n) ser: cirugía, radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede cubrir tres categorías principales de agente terapéutico:

(i) otros agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo de factor de crecimiento de células del endotelio anti-vascular bevacizumab [Avastin™], y aquellos que operan por mecanismos diferentes de los definidos más arriba en el texto (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha v \beta 3$, angiostatina, razoxina, talidomida), e incluidos agentes de direccionamiento vascular (por ejemplo fosfato de

204
f

combretastatina y compuestos divulgados en las Solicitudes de Patente Internacional WO00/40529, WO 00/41669, WO 1/92224, WO02/04434 y WO02/08213 y los agentes de lesión vascular descritos en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 99/02166 cuya divulgación entera del documento se incorpora aquí por referencia, (por ejemplo N-acetilcolquinol-O-fosfato));

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno), reguladores por disminución de receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano), antiprogestógenos, antiandrógenos (por ejemplo flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona), agonistas y antagonistas LHRH (por ejemplo acetato de goserelina, luprolida, buserelina), inhibidores de 5 α -reductasa (por ejemplo finasteride), agentes anti-invasivos (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función de receptor activador de plasminógeno tipo urocinasa) e inhibidores de la función de factor de crecimiento, (tales factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de hepatocitos), tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento, (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina cinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)) e inhibidores de serina/treonina cinasa); y

(iii) medicamentos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, como se usan en la oncología médica, tales como antimetabolitos (por

205


ejemplo antifolatos como metotrexato, fluoropirimidinas como 5-fluorouracil, tegafur, análogos de purina y adenosina, citarabina); antibióticos antineoplásicos (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina e idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina, mitramicina); derivados de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (por ejemplo mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo antineoplásicos como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, y taxoides como taxol, taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, camptotecina y también irinotecán); asimismo enzimas (por ejemplo asparaginasa); e inhibidores de timidilato sintasa (por ejemplo raltitrexed);

y tipos adicionales de agente quimioterapéutico incluyen:

(iv) modificadores de respuesta biológica (por ejemplo interferón);

(v) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab);

(vi) terapias complementarias, por ejemplo aquellas dirigidas a las dianas enumeradas más arriba, tales como ISIS 2503, una complementaria anti-ras;

(vii) enfoques de terapia génica, incluidos por ejemplo enfoques para reemplazar genes aberrantes tales p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2, aberrantes, enfoques GDEPT (terapia de conversión de un profármaco con enzima direccionada por genes) tales como aquellos que emplean citosina desaminasa, timidita cinasa o enzima nitroreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia tales como terapia génica multirresistente; y

(viii) enfoques de inmunoterapia, incluidos por ejemplo enfoques *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células neoplásicas del paciente, tales como transfección con citocinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias macrófago-granulocito, enfoques para disminuir la energía de los linfocitos T, enfoques que utilizan inmunocitos transfectados tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que emplean estirpes celulares neoplásicas transfectadas



con citocinas y enfoques que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.

Por ejemplo tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultáneas, secuencial o separada de un compuesto de fórmula I como se define anteriormente, y un agente direccionante vascular descrito en WO 99/02166 tal como N-acetilcolquinol-O-fosfato (Ejemplo 1 de WO 99/02166).

Se conoce de WO 01/74360 que los antiangiogénicos pueden combinarse con antihipertensores. Un compuesto de la presente invención puede administrarse asimismo en combinación con un antihipertensor. Un antihipertensor es un agente que reduce la presión sanguínea, véase WO 01/74360 la cual se incorpora aquí por referencia.

Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención se provee un método de tratamiento de un estado patológico asociado con angiogénesis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de una combinación de un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable y un agente anti-hipertensor a un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se provee el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable y un agente anti-hipertensor para uso en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico asociado con angiogénesis en un mamífero de sangre caliente (sic), tal como un ser humano.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable y un agente anti-hipertensor para el tratamiento de un estado patológico asociado con angiogénesis en un mamífero de sangre caliente, tal como un ser humano.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un método para producir un efecto anti-angiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad

efectiva de una combinación de un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable y un agente anti-hipertensor.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable y un agente anti-hipertensor para la manufactura de un medicamento para producir un efecto anti-angiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un mamífero de sangre caliente, tal como un ser humano.

Agentes anti-hipertensores preferidos con bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de enzima de la conversión de angiotensina (inhibidores ACE), antagonistas de receptor de angiotensina II (antagonistas A-II), diuréticos, bloqueadores de receptor beta-adrenérgico (bloqueadores β), vasodilatadores y bloqueadores de receptor alfa-adrenérgico (bloqueadores α). Agentes anti-hipertensivos particulares son bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de enzima de la conversión de angiotensina (inhibidores ACE), antagonistas de receptor de angiotensina II (antagonistas A-II) y bloqueadores de receptor beta-adrenérgico (bloqueadores β), especialmente bloqueadores de canales de calcio.

Como se indica más arriba, los compuestos definidos en la presente invención son de interés por sus efectos antiangiogénicos y/o reductores de la permeabilidad vascular. Se espera que tales compuestos de la invención sean útiles en una amplia gama de estados patológicos incluidos cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, linfoedema, nefropatías graves y crónicas, ateroma, restenosis arterial, enfermedades autoinmunitarias, inflamación aguda, formación excesiva de cicatrices y adhesiones, endometriosis, sangrado uterino disfuncional y enfermedades oculares con proliferación de vasos retinales, incluida la degeneración macular relacionada con la edad. El cáncer puede afectar cualquier tejido e incluye leucemia, mieloma múltiple y linfoma. En particular, se espera que tales compuestos de la invención retrasan ventajosamente el crecimiento de de tumores sólidos primarios y recurrentes de, por ejemplo, el colon, mama, próstata, pulmones y piel.

208
208

Más particularmente, se espera que tales compuestos de la invención inhiban cualquier forma de cáncer asociado con VEGF, incluidos leucemia, mieloma múltiple y linfoma y además, por ejemplo, el crecimiento de aquellos tumores sólidos primarios y recurrentes, que se asocian con VEGF, especialmente aquellos tumores que son significativamente dependientes de VEGF por su crecimiento y difusión, incluidos por ejemplo, ciertos tumores del colon, mama, próstata, pulmón, vulva y piel.

Aparte de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de actividad de tirosina cinasa de receptor VEGF en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

Hay que entender que en cualquier parte donde se emplea el término "éter" en esta especificación, éste se refiere a éter dietílico.

La invención se ilustrará ahora en los siguientes Ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se indique lo contrario: -

(i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria in vacuo y los procedimientos de preparación se realizaron después del retiro de los sólidos residuales tales como agentes de secado mediante filtración;

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

(iii) cromatografía de columna (mediante el procedimiento de destello) y cromatografía líquida a media presión (MPLC) se realizaron en sílice Merck Kieselgel (Art. 9385) o Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) sílice de fase reversa obtenido de E. Merck, Darmstadt, Alemania;

(iv) los rendimientos se dan para ilustración únicamente y no son necesariamente el máximo alcanzable;

(v) los puntos de fusión no se corrigieron y se determinaron usando un aparato automático de punto de fusión Mettler SP62, un aparato en baño

de aceite o un aparato de placa caliente Koffler.

(vi) las estructuras de los productos finales de la fórmula I se confirmaron por resonancia magnética nuclear (generalmente de protones) (NMR) y técnicas de espectros de masas; los valores de cambio químico de resonancia magnética de protones se midieron en la escala delta y los múltiplos de los picos se muestran como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; br, amplio; q, cuartete, quin, quintete;

(vii) por lo general los intermedios no se caracterizaron completamente y la pureza se evaluó mediante cromatografía de capa delgada (TLC), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), análisis infra-rojo (IR) o NMR;

(viii) HPLC se efectuaron bajo 2 condiciones diferentes:

- 1) en una columna TSK Gel super ODS 2 μ M 4.6mm x 5cm, eluyendo con una gradiente de metanol en agua (que contenía 1% ácido acético) 20 a 100% en 5 minutos. Caudal 1.4 ml/minuto. Detección: U.V. a 254 nm y detecciones de dispersión de luz;
- 2) en una columna TSK Gel super ODS 2 μ M 4.6mm x 5cm, eluyendo con una gradiente de metanol en agua (que contenía 1% ácido acético) 0 a 100% en 7 minutos. Caudal 1.4 ml/minuto. Detección: U.V. a 254 nm y detecciones de dispersión de luz.

(ix) éter de petróleo se refiere a aquella fracción que hierve entre 40-60°C

(x) se han utilizado las siguientes abreviaturas:-

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

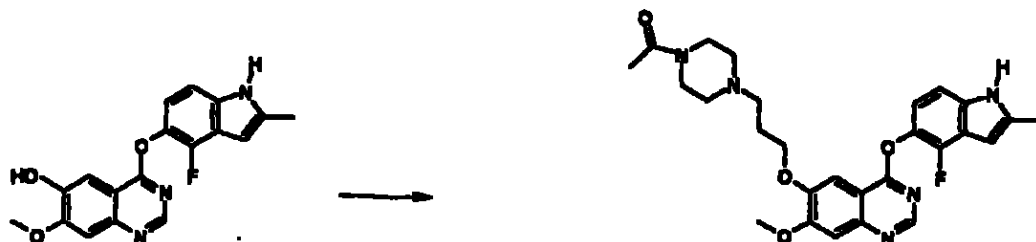
DEAD dietilazodicarboxilato

DMA dimetilacetamida

DMAPI 4-dimetilaminopiridina

LC/MS HPLC acoplada a espectrometría de masas

210

Ejemplo 1

Azodicarboxilato dietílico (0.178 g, 1.02 mmol) se agregó a una solución de 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.267g, 0.787 mmol), trifenilfosfina (0.31g, 1.18mmol) y 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (0.176g, 0.945 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Luego de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se agregaron más trifenilfosfina (0.062mg, 0.236 mmol) y azodicarboxilato dietílico (0.041mg, 0.3mmol). Luego de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una columna de sílice y se eluyó con mezclas crecientemente polares de acetato de etilo y cloruro de metileno seguidos por cloruro de metileno y metanol. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró bajo éter dietílico y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío para producir 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina 0.210g, 60%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO- d_6 , CF_3COOD) 2.1 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (dd, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.45 (dd, 2H), 4.55 (d, 1H), 6.3 (s, 0.3 H, intercambiado parcialmente), 7.05 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 9.2(s, 1H)

MS-ESI: 508.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una suspensión de 1-acetilpiperazina (3.85g, 30 mmol), carbonato de potasio (8.3g, 60 mmol) y 3-bromo-1-propanol (4ml, 45 mmol) en acetonitrilo (30ml) se calentó y se agitó a 80°C durante 5 horas. Luego de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó

por cromatografía de columna, eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y etanol. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron para producir 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (3.15g, 56%).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3): 1.7 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.6 (dd, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.6 (dd, 2H), 3.78 (dd, 2H), 4.6 (br s, 1H)

MS-ESI: 187 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Una solución de 6-benciloxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0.39g, 1.3mmol), (EP153920 ejemplos de producción 28-30), 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (0.24g, 1.43mmol) y carbonato de cesio (1.2g, 4mmol) en DMF (4ml) se agitó a 95°C durante 45 minutos. Luego de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y acetato de etilo para producir 6-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (0.213g, 37%).

Espectro ^1H NMR: ($\text{DMSO } d_6$) 2.42 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.3 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.35-7.6 (m, 6H), 7.8 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)

MS-ESI: 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Una solución de 6-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (1.32g, 3mmol), formato de amonio (1.94g, 30mmol) y 10% paladio sobre carbono (0.2g) en DMF (15ml) que contenía agua (2ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró bajo éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico seguido por agua y se secó bajo vacío sobre P_2O_5 de un día para otro para producir 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1g, 100%).

Espectro ^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$) 2.35 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)

MS-ESI: 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$

A una solución de 2-fluoro-4-nitroanisol (9.9 g, 58 mmol) y 4-clorofenoxiacetonitrilo (10.7 g, 64 mmol) en DMF (50 ml) enfriado a -15°C

211
212
213

212
213

se agregó *tert*-butoxido de potasio (14.3 g, 127 mmol) en DMF (124 ml). Luego de agitar durante 30 minutos a -15°C, la mezcla se vertió en 1N ácido clorhídrico enfriado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1N hidróxido de sodio, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en etanol (180 ml) y ácido acético (24 ml) que contenía 10 % paladio sobre carbón (600 mg) y la mezcla se hidrogenó bajo presión de 3 atmósferas durante 2 horas. La mezcla se filtró, y los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se porcionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, y se lavó con carbonato hidrogenado de sodio saturado seguido por salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno para producir una mezcla de 4-fluoro-5-metoxiindol y 6-fluoro-5-metoxiindol (5.64 g, 59 %) en una proporción 1/2.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 3.85 (s, 3H); 6.38 (s, 1H, 6-fluoro); 6.45 (s, 1H; 4-fluoro); 6.9-7.4 (m, 3H)

Una solución de 4-fluoro-5-metoxiindol y 6-fluoro-5-metoxiindol en una proporción 1/2 (496 mg, 3 mmol), bicarbonato de di-*tert*butilo (720 mg, 3.3 mmol) en acetonitrilo (12 ml) que contenía DMAP (18 mg, 0.15 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con 1N ácido clorhídrico, seguido por agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para producir una mezcla de 4-fluoro-5-metoxi-1-*tert*-butoxicarbonilindol y 6-fluoro-5-metoxi-1-*tert*-butoxicarbonilindol en una proporción 1/2 (702 mg, 88 %).

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.65 (s, 9H); 3.9 (s, 3H); 6.6 (d, 1H, 6-fluoro); 6.72 (d, 1H, 4-fluoro); 7.2 (t, 1H, 6-fluoro); 7.4 (d, 1H, 4-fluoro); 7.62 (d, 1H, 6-fluoro); 7.68 (d, 1H, 4-fluoro); 7.78 (s, 1H, 4-fluoro); 7.85 (s, 1H, 6-fluoro)

A una solución de 4-fluoro-5-metoxi-1-*tert*-butoxicarbonilindol y 6-

213
X
X
X

fluoro-5-metoxi-1-*tert*-butoxicarbonilindol en una proporción 1/2 (8.1 g, 30.5 mmol) en THF (100 ml) enfriada a -65°C se agregó *tert*-butillitio (1.7 M) (23 ml, 35.7 mmol). Luego de agitar durante 4 horas a -70°C, se agregó yoduro de metilo (8.66 g, 61 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó y se usó directamente en el siguiente paso.

El producto crudo se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y se agregó TFA (25 ml). Luego de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con 1N hidróxido de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) para producir 6-fluoro-5-metoxi-2-metilindol (1.6 g) y 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol (0.8 g, 48%).

6-fluoro-5-metoxi-2-metilindol:

MS-ESI: 180[MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 7.1 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 10.8 (s, 1H)

4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol:

MS-ESI: 180 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.15 (s, 1H); 6.9 (t, 1H); 7.05 (d, 1H); 11.0 (s, 1H)

A una solución de 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol (709 mg, 3.95 mmol) en cloruro de metileno (9 ml) enfriada a -30°C se agregó una solución de tribromuro de boro (2.18 g, 8.7 mmol) en cloruro de metileno (1 ml). Luego de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se diluyó con cloruro de metileno. Se ajustó el pH de la capa acuosa a 6. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) para producir 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (461 mg, 70 %). MS-ESI: 166 [MH]⁺

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.35 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 6.65 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H); 8.75 (s, 1H); 10.9 (s, 1H)

Espectro ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 13.5; 94.0; 106.0; 112; 118.5; 132; 136; 136.5; 142.5

Alternativamente el 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol puede prepararse como sigue:

A una suspensión de hidruro de sodio (5.42 g, 226 mmol) (prelavado con pentano) en THF (100 ml) enfriada a 10°C se agregó acetoacetato de etilo (29.4 g, 226 mmol) manteniendo simultáneamente la temperatura por debajo de 15°C . Concluida la adición, la mezcla se agitó aún más durante 15 minutos y se enfrió a 5°C . Se agregó una solución de 1,2,3-trifluoro-4-nitrobenceno (20 g, 113 mmol) en THF (150 ml) manteniendo simultáneamente la temperatura por debajo de 5°C . La mezcla se dejó entonces calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y 2N ácido clorhídrico acuoso. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (650 ml) y ácido acético (600 ml) y la mezcla se hizo refluir durante 15 horas. Luego de enfriar, los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se porcionó entre carbonato hidrogenado de sodio acuoso (5 %) y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con carbonato hidrogenado de sodio, agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (75/25) para producir 3-acetilmetil-1,2-difluoro-4-nitrobenceno (17.5 g, 72 %).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.4 (s, 3H); 4.25 (s, 2H); 7.25 (dd, 1H); 8.0 (dd, 1H)

Una solución de 3-acetilmetil-1,2-difluoro-4-nitrobenceno (500 mg, 2.3 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) que contenía montmorilonita K10 (1 g) y ortoformato de trimetilo (5 ml) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con cloruro de metileno y el filtrado se evaporó para producir 1,2-difluoro-3-(2,2-dimetoxipropil)-4-

27/6/25

nitrobenceno (534 mg, 88 %).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1.2 (s, 3H); 3.2 (s, 6H); 3.52 (s, 2H); 7.18 (dd, 1H); 7.6 (m, 1H)

A una solución de alcohol bencílico (221 mg, 2.05 mmol) en DMA (1.5 ml) se agregó 60% hidruro de sodio (82 mg, 2.05 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 1,2-difluoro-3-(2,2-dimetoxipropil)-4-nitrobenceno (534 mg, 2.05 mmol) en DMA (1.5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 1N ácido clorhídrico (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se evaporó y el residuo se disolvió en THF (2 ml) y se agregó 6N ácido clorhídrico (0.3 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y los solventes se retiraron bajo vacío. El residuo se porcionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El sólido se trituroó con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío para producir 3-acetilmetil-1-benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenceno (350 mg, 56 %).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.35 (s, 3H); 4.25 (s, 2H); 5.25 (s, 2H); 7.0 (dd, 1H); 7.32-7.5 (m, 5H); 8.0 (dd, 1H)

Una solución de 3-acetilmetil-1-benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenceno (300 mg, 0.99 mmol) en etanol (10 ml) y ácido acético (1 ml) que contenía 10 % paladio sobre carbón (30 mg) se hidrogenó a una presión de 2 atmósferas durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con carbonato hidrogenado de sodio acuoso, salmuera y se evaporó para producir 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) para producir 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (63 mg, 30%).

Datos analíticos iguales a los de arriba.

Alternativamente el 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol puede prepararse como sigue:

Una solución de metóxido de sodio (recién preparada de sodio (1.71g)

216
J

y metanol (35ml)) se agregó a una solución de 1,2-difluoro-3-(2,2-dimetoxipropil)-4-nitrobenceno (16.2 g, 62 mmol), (preparado como se describe más arriba), en metanol (200ml) enfriado a 5°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y 2N ácido clorhídrico (1ml). La capa orgánica se concentró a un volumen total de 100ml y se agregaron THF (100ml) y 6N ácido clorhídrico (25ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se porcionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) para producir 3-acetilmetil-2-fluoro-1-metoxi-4-nitrobenceno (12.7 g, 90%).

MS-ESI: 250 [MNa]⁺

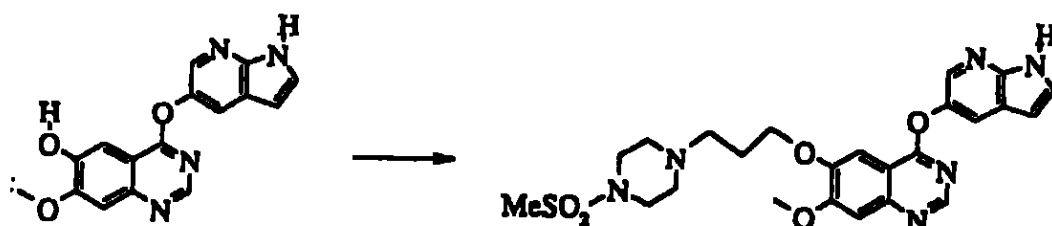
Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 2.38 (s, 3H); 4.0 (s, 3H); 4.25 (s, 2H); 7.0 (dd, 1H); 8.05 (d, 1H)

A una solución de 3-acetilmetil-2-fluoro-1-metoxi-4-nitrobenceno (11.36g, 50 mmol) en acetona (200ml) se agregó 4M acetato de amonio acuoso (700ml) seguido por una solución de tricloruro de titanio (15% en agua, 340ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con 0.5N hidróxido de sodio acuoso seguido por agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno para producir 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol 8.15g, 90%).

Espectro ¹H NMR: (DMSO) 2.35 (s, 3H); 3.8 (s, 3H); 6.1 (s, 1H); 6.85 (dd, 1H); 7.02 (d, H)

El seccionamiento de 4-fluoro-5-metoxi-2-metilindol con tribromuro de boro para producir 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol se describe anteriormente.

Ejemplo 2



Azodicarboxilato dietílico (0.09g, 0.518mmol) se agregó gota a gota a una solución de 4-(7-azaindol-5-iloxy)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.133g, 0.432mmol), trifenilfosfina (0.17g, 0.647mmol) y 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propan-1-ol (0.115g, 0.519mmol) en DMF (4ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna usando mezclas crecientemente polares de acetato de etilo y cloruro de metileno seguido por cloruro de metileno y metanol. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El sólido se purificó una vez más por LC/MS preparativa eluyendo con acetonitrilo/agua (que contenía 1% ácido acético). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en carbonato hidrogenado de sodio acuoso y cloruro de metileno. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se trituró bajo éter dietílico, se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío sobre P₂O₅ para producir 4-(7-azaindol-5-iloxy)-7-metoxi-6-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina (0.09, 40%).

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆, CF₃COOD) 2.3 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4 (dd, 2H), 3.7 (d, 2H), 3.8 (d, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H)

MS-ESI: 513 [M+H]⁺

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Cloruro de metanosulfonilo (2.28ml) se agregó gota a gota a una solución de 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazina (5g) en cloruro de metileno

218
218

(90ml) que contenía trietilamina (4.5ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se vertió en agua fría y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir *tert*-butil 4-(metilsulfonyl)piperazino-1-carboxilato (7g).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1.45 (s, 9H), 2.75 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.5 (m, 4H)

Una solución de 4-(metilsulfonyl)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (7g) a cloruro de metileno (150ml) que contenía TFA (35ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo resultante se porcionó entre cloruro de metileno y 2N hidróxido de sodio acuoso. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 1-(metilsulfonyl)piperazina (2.18g).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.9 (s, 3H), 3.0 (m, 4H), 3.2 (m, 2H)

Una suspensión de 1-(metilsulfonyl)piperazina (3g, 18.3mmol), 3-bromopropan-1-ol (3.3g, 23.8mmol) y carbonato de potasio (3.28g, 23.8mmol) en acetonitrilo (20ml) se agitó a 70°C durante 4 horas. Luego de enfriar, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de metanol y cloruro de metileno para producir 3-(4-metilsulfonylpiperazin-1-il)propan-1-ol (2.93g, 72%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1.72 (m, 2H), 2.55-2.7 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 3.75 (dd, 2H)

MS-ESI: 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Una solución de 7-azaindol (20.0g, 169mmol) en etanol (200ml) se trató con níquel de Raney húmedo (4g, 50% agua) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a una presión de 5 atmósferas a 95°C durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de tierras de diatomeas y el filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo seguido por mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y metanol (saturado con amoníaco) para

219
PCT

producir 7-azaindolina (12.1 g, 79%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 3.06 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 4.48 (br s, 1H), 6.50 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.81 (d, 1H)

Una solución de 7-azaindolina (22.7 g, 189 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (2.95 g, 15 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (27.4 g, 96 mmol) en cloruro de metileno (1500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Seguidamente la solución de reacción se decantó de un material polimérico negro; se lavó con 0.2 M tiosulfato de sodio (4 x 250 mls) seguido por salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se evaporó bajo vacío para producir un sólido negro, el cual se extrajo con acetato de etilo en ebullición (2 x 800 mls y 2 x 500 mls). Los extractos combinados se calentaron a reflujo durante unos cuantos minutos con carbón descolorizante, se filtraron y se evaporaron bajo vacío para producir 5-bromo-7-azaindolina (16.6 g, 44%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 3.07 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 4.52 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.84 (d, 1H)

Una mezcla de 5-bromo-7-azaindolina (15.6g, 78. mmol) y óxido de manganeso (IV) activo, precipitado (21.9 g, 252 mmol) en tolueno (300 mls) se calentó a 90°C durante 1 hora y la solución caliente se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Los residuos de tierra de diatomeas y manganeso se lavaron con acetona y estos lavados se agregaron al filtrado de tolueno. La evaporación del filtrado bajo vacío produjo 5-bromo-7-azaindol (12.1 g, 78%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 6.47 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)

Una solución de 5-bromo-7-azaindol (8.6 g, 44 mmol), bromuro de cobre (I) (12.6 g, 88 mmol) y metóxido de sodio (100 g, 1.85 mol) en una mezcla de DMF "desgasificado" (260 mls) y metanol (175 mls) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y luego se calentó a reflujo durante 3.5 horas. La mezcla se concentró a aproximadamente la mitad de su volumen original, se enfrió en un baño de agua fría y se trató gota a gota con agua causando una exotermia. La suspensión resultante se

22/220

evaporó bajo vacío para producir un sólido marrón, el cual se trató luego con agua seguida por hidróxido de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con hidróxido de amonio diluido hasta que no se observó color azul en los lavados acuosos. La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó bajo vacío. Este sólido crudo, 5-metoxi-7-azaindol (6.3 g, 97%), a tomó a través del siguiente paso sin purificación adicional.

Tribromuro de boro (0.506 μl , 5.35 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se agregó a una solución de 5-metoxi-7-azaindol (0.36 g, 2.43 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) enfriado a -30°C . La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó de un día para otro. La mezcla se vertió sobre hielo y agua y el pH de la fase acuosa se ajustó a 6. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo aún más con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y metanol para producir 5-hidroxi-7-azaindol (0.23 g, 71%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 6.25 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.05 (brs, 1H)

MS-ESI: 135 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Una solución de 6-benciloxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0.449 g, 1.49 mmol), (EP1153920 ejemplos de producción 28-30), 5-hidroxi-7-azaindol (0.22 g, 1.64 mmol) y carbonato de potasio (0.28 g, 2.02 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 95°C durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó y se secó de un día para otro bajo vacío. El residuo se trituró bajo cloruro de metileno y acetato de etilo y el sólido se filtró y se secó bajo vacío para producir 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-benciloxi-7-metoxiquinazolina (0.36 g, 60%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6): 4.05 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.35-7.5 (m, 4H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.8 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H) MS-ESI: 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Una solución de 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-benciloxi-7-

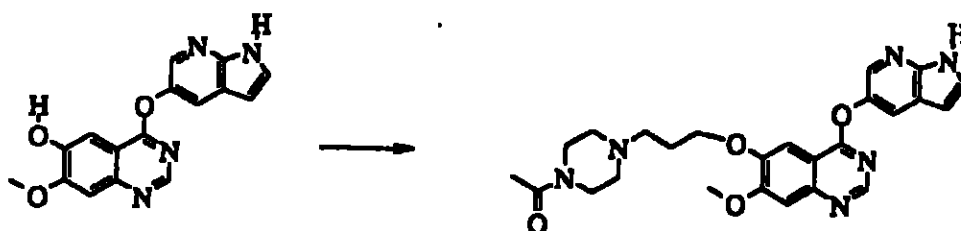
221

metoxiquinazolina (0.36g, 0.873 mmol), formato de amonio (0.55g, 8.73 mmol) y 10% paladio sobre carbono (0.05g) en DMF (7 ml) que contenía agua (0.3ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se trituro bajo éter dietílico y el sólido se filtró, se lavó con éter y se secó bajo vacío. El sólido se trituro bajo agua, se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío sobre P_2O_5 para producir 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.26g, 85%).

Espectro 1H NMR: ($DMSO-d_6$) 4.05 (s, 3H), 6.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)

MS-ESI: 307 $[M-H]^-$.

Ejemplo 3



Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 2, 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.133g, 0.432mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), se hizo reaccionar con 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (0.097, 0.51mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 1 ó Ejemplo 7), para producir 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (0.11g, 53%).

Espectro 1H NMR: ($DMSO-d_6$, CF_3COOD) 2.08 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.1-3.25 (m, 1H), 3.35 (dd, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.6 (d, 2H), 4.0-4.05 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 4.5 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)

MS-ESI: 477 $[M+H]^+$

Ejemplo 4

222

Una solución de 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-cloro-6-metoxiquinazolina (0.285g, 0.753mmol), 5-hidroxi-7-azaindol (0.11g, 0.828mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), y carbonato de potasio (0.114g, 0.828mmol) en DMF (1.6ml) se agitó y se calentó a 95°C bajo nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y metanol (saturado con amoníaco). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron y el residuo se trituró bajo éter dietílico, se filtraron y se secaron bajo vacío para producir 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (0.225g, 62%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.98 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.35 (dd, 2H), 2.4 (dd, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (dd, 2H), 6.47 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.5 (s, 1H)

MS-ESI: 477.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una mezcla de 2-amino-4-benciloxi-5-metoxibenzamida (10g, 0.04mol), (J. Med. Chem. 1977, vol 20, 146-149), y reactivo de Gold (7.4g, 0.05mol) en dioxano (100ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se agregaron acetato de sodio (3.02g, 0.037mol) y ácido acético (1.65ml, 0.029mol) a la mezcla de reacción y ésta se calentó durante 3 horas más.

La mezcla se evaporó, se agregó agua al residuo, el sólido se extrajo por filtración, se lavó con agua y se secó (MgSO_4). La recrystalización a partir de ácido acético produjo 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (8.7g, 84%).

10% Paladio sobre carbono (8.3g) se agregó a una suspensión de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (50 g, 0.177 mol) en dimetilformamida (800 ml) bajo nitrógeno. A continuación se agregó formato de amonio (111.8 g, 1.77 mol) en porciones durante 5 minutos. La



mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, luego se calentó a 80°C durante una hora más. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de tierras de diatomeas y los residuos se lavaron con dimetilformamida. El filtrado se concentró entonces y el residuo se suspendió en agua. Se ajustó el pH a 7.0 usando 2M hidróxido de sodio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo produciendo 7-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona como un sólido blanco (20.52 g, 60%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 3.85 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)

MS-ESI: 193 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Piridina (20 ml) se agregó a una suspensión de 7-hidroxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (20.5 g, 107 mmol) en anhídrido acético (150 ml, 1.6 mol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante tres horas, tiempo durante el cual el sólido se disolvió. La mezcla de reacción se dejó enfriar, luego se vertió en agua helada (900 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora, luego el sólido se retiró por filtración y se secó sobre pentóxido de fósforo produciendo 7-acetoxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona como un sólido blanco (20.98 g, 84%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.25 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)

MS-ESI: 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$

7-Acetoxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (1 g, 4.3 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (10.5 ml). Se agregó una gota de dimetilformamida y la reacción se calentó a 80°C durante dos horas, tiempo durante el cual el sólido se disolvió. La mezcla de reacción se enfrió y el cloruro de tionilo se retiró *in vacuo*. El residuo se destiló a temperatura constante con tolueno antes de suspenderse en cloruro de metileno. Se agregó una solución de 10% amoníaco en metanol (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 minutos. Luego de enfriar los solventes se retiraron *in vacuo* y el residuo se redisolvió en agua (10 ml) y

224

se ajustó el pH a 7.0 con 2M ácido clorhídrico. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó con pentóxido de fósforo produciendo 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina como un sólido blanco (680 mg, 75%). Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 4.00 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)

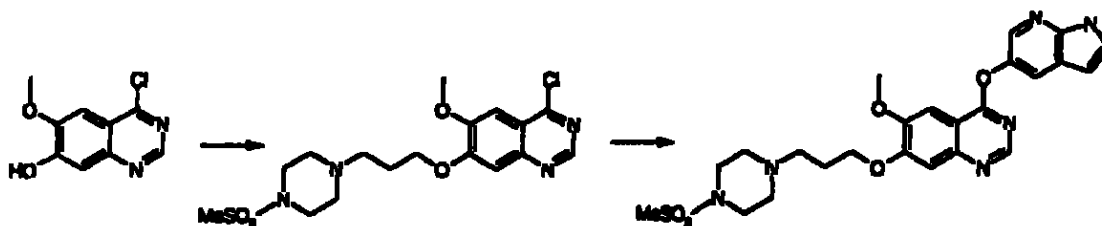
MS-ESI: 211-213 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Azodicarboxilato dietílico (0.243g, 1.396mmol) se agregó gota a gota a una solución de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (0.245g, 1.16mmol), trifenilfosfina (0.396g, 1.51mmol) y 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (0.238g, 1.28mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 1 ó Ejemplo 7). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se vertió en sílice y se eluyó con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y metanol para producir 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-cloro-6-metoxiquinazolina (0.29g, 66%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.0 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.35 (dd, 2H), 2.4 (dd, 2H), 2.5 (dd, 2H), 3.45 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.3 (dd, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)

MS-ESI: 379-381 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 5



Una suspensión de 4-cloro-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina (0.25g, 0.6mmol), 5-hidroxi-7-azaindol (0.089g, 0.663mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), y carbonato de potasio (0.091g, 0.66mmol) en DMF (3ml) se agitó a 85°C durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por LC/MS preparativa eluyendo con acetonitrilo/agua (que contenía 1%

ácido acético). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con 0.5N amoníaco acuoso seguido por salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se trituró bajo éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para producir 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina (0.138g, 45%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.02 (m, 2H), 2.52 (m, 6H), 2.9 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.3 (dd, 2H), 6.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)

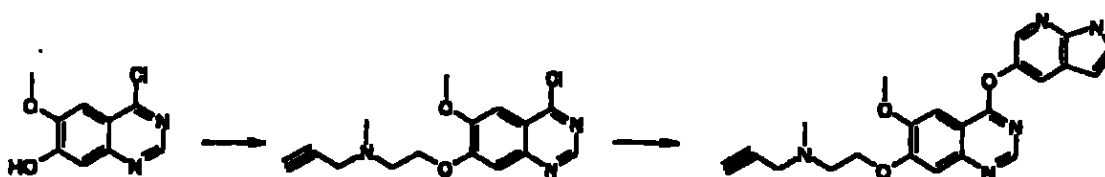
MS-ESI: 513.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material inicial en Ejemplo 4, 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (0.25g, 1.19mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), se hizo reaccionar con 3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propan-1-ol (0.29g, 1.3 mmol), (preparado como se describe en Ejemplo 2), para producir 4-cloro-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina (0.339g, 69%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.0 (m, 2H), 2.5 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.1 (m 4H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (dd, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.85 (s, 1H) MS-ESI: 415-417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 6



Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 5, 4-cloro-6-metoxi-7-[2-(*N*-metil-*N*-prop-2-in-1-ilamino)etoxi]quinazolina (0.25g, 0.817mmol) se hizo reaccionar con 5-hidroxi-7-azaindol (0.12g, 0.899mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), para producir 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-

226
2

metoxi-7-[2-(*N*-metil-*N*-prop-2-in-1-ilamino)etoxi]quinazolina (0.156g, 47%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.35 (s, 3H), 2.9 (dd, 2H), 3.2 (dd, 1H), 3.45 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.31 (dd, 2H), 6.5 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.52 (s, 1H)

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

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

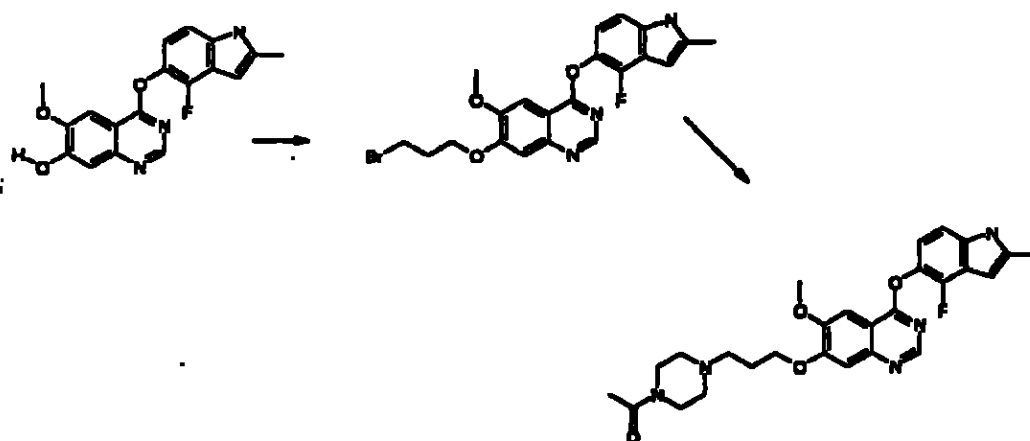
6N hidróxido de sodio acuoso (4.2ml) se agregó a una solución de 2-(metilamino)etanol (1.42g, 18.9mmol), bromuro de propargilo en tolueno (1.5g, 12.6mmol; 1.6ml) en dioxano (8ml). Luego de agitar de un día para otro a temperatura ambiente, la mezcla se porcionó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y metanol para producir 2-(*N*-metil-*N*-prop-2-in-1-ilamino)etanol (0.794g, 56%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.2 (dd, 1H), 2.3 (s, 3H), 2.58 (dd, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.6 (dd, 2H)

Azodicarboxilato dietílico (0.297g, 1.71mmol) se agregó a una solución de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (0.3g, 1.42mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), trifenilfosfina (0.485g, 1.85mmol) y 2-(*N*-metil-*N*-prop-2-in-1-ilamino)etanol (0.177g, 1.56mmol) en cloruro de metileno (8ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se vertió en una columna de sílice y se eluyó con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y acetato de etilo seguido por acetato de etilo para producir 4-cloro-6-metoxi-7-[2-(*N*-metil-*N*-prop-2-in-1-ilamino)etoxi]quinazolina (0.341g, 78%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.33 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 3.17 (t, 1H), 3.44 (d, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.33 (t, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)

227

Ejemplo 7

Una solución de 7-(3-bromopropoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (0.25g, 0.543mmol) y 1-acetilpiperazina (0.208g, 1.63mmol) en DMF (4ml) se agitó a 80°C durante 2.5 horas. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y metanol. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró bajo éter dietílico y el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (0.25g, 0.543mmol).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.98 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.4 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 3.45 (dd, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.98 (br s, 1H)

MS-ESI: 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una mezcla de 7-benciloxi-6-metoxi-3,4-dihidroquinazolin-4-ona (2.82g, 0.01mol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), cloruro de tionilo (40ml) y DMF (0.28ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se evaporó, el residuo se tomó en tolueno y se evaporó a sequedad para producir clorhidrato de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3.45g).

Clorhidrato de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3.35g) se

228
228

disolvió en cloruro de metileno (250ml) y se lavó con carbonato hidrogenado de sodio acuoso hasta que el pH de la solución acuosa se ajustó a pH 8. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para producir base libre de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (2.9g, 96%).

Una suspensión de base libre de 7-benciloxi-4-cloro-6-metoxiquinazolina (10g, 33.2 mmol), 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (5.9g, 35.7 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 1), y carbonato de potasio (9.2g, 66.6 mmol) en NMP (100ml) se agitó a 95°C durante 1 hora. Luego de enfriar, la mezcla se porcionó entre acetato de etilo y carbonato hidrogenado de sodio acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó bajo vacío. El residuo se trituroó bajo acetonitrilo y la suspensión se enfrió. El precipitado se filtró y se secó bajo vacío para producir 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (8.2g, 57%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6): 2.4 (s, 3H), 4.0 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.3-7.55 (m, 6H), 7.51 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)

Una suspensión de 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (8.2g, 19.1 mmol), formato de amonio (12g, 190 mmol) en DMF (50 ml) que contenía 10% paladio sobre carbono (2g) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre tierra de diatomeas. Un sólido se precipitó del filtrado. El sólido se extrajo por filtración. El filtrado se lavó con carbonato hidrogenado de sodio acuoso, seguido por salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Los volátiles se retiraron bajo vacío. El sólido residual se combinó con el sólido previamente aislado del filtrado y luego se trituroó con acetonitrilo bajo enfriamiento. El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo seguido por éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (6.48g, cantidad).

29b

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.4 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)

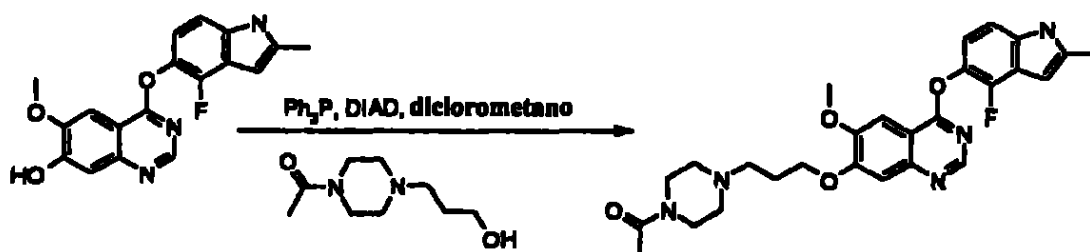
Azodicarboxilato dietílico (557 μl , 3.53 mmol) se agregó a una solución de 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1g, 2.95mmol), trifenilfosfina (1.15g, 4.42mmol) y 3-bromo-1-propanol (293 μl , 3.24mmol) en cloruro de metileno (25ml).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y metanol. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró bajo éter dietílico y el sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se evaporó para producir 7-(3-bromopropoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (1.35g, 100%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.4 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.75 (dd, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (dd, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.0 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.0 (br s, 1H)

MS-ESI: 460-462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Alternativamente 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina puede prepararse como sigue:



4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (14g, 41.3mmol), (preparada como se describe para el material inicial en este ejemplo más arriba en el texto), 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (9.2g, 49.5mmol) y trifenilfosfina (12.9g, 49.5mmol) se agitaron juntos en cloruro de metileno (210ml). Se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (9.75ml, 49.5mmol) y se usó un baño de

hielo/agua para mantener la temperatura de la mezcla de reacción entre 15 y 18°C. Concluida la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida y el aceite viscoso resultante se disolvió en acetona (280ml) y se agitó durante 45 minutos. El sólido que se formó se extrajo por filtración y se secó bajo vacío. El sólido se purificó por cromatografía eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (96/4) para producir 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il) oxi]-6-metoxiquinazolina (12.5g, 60%) como un sólido blanco.

Los detalles MS y NMR se dan más arriba en el texto.

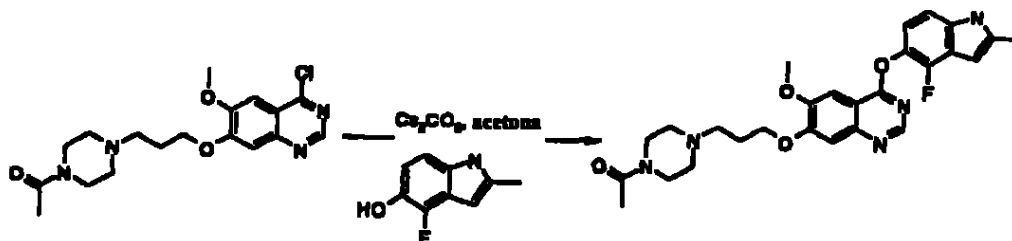
El material inicial se preparó en la siguiente forma:

1-Acetilpiperazina (15.0g, 117mmol) se disolvió en acetonitrilo (200ml) y se agregó carbonato de potasio (40.4g, 293mmol) seguido por 3-bromo-1-propanol (10.6ml, 117mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2.5 horas, se enfrió, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El aceite viscoso resultante se enfrió en hielo durante 3 horas y el producto cristalino que se formó se suspendió en éter dietílico y se extrajo por filtración. El sólido hidróscopico se secó bajo vacío (P_2O_5) de un día para otro para producir 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (17.3g, 90%) como un sólido amarillo pálido.

Espectro 1H NMR: ($CDCl_3$) 1.75 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 2.51 (m, 4H); 2.65 (t, 2H); 3.47 (br t, 2H); 3.64 (br t, 2H); 3.82 (t, 2H)

MS-ESI: 187 $[M+H]^+$

Alternativamente 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina puede prepararse como sigue:



231
23

Una mezcla de 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (20.0g, 52.3mmol), 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (10.5g, 63.3mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 1), y carbonato de cesio (34.4g, 106mmol) en acetona (500ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se dejó reposar de un día para otro. La mezcla se filtró y el sólido se suspendió en agua y se volvió a filtrar y se secó bajo vacío. El sólido se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (95/5) para producir 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (20.4g, 77%) como un sólido blanco.

Los detalles de MS y NMR se dan más arriba en el texto.

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

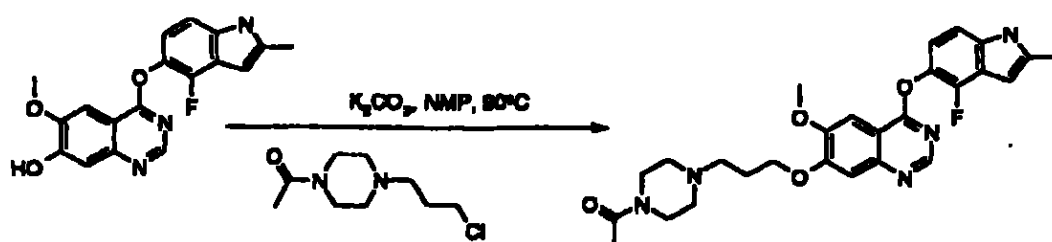
4-Cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (3g, 14.2mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (3.2g, 17.1mmol), (preparado como se describe para el material inicial en este ejemplo más arriba en el texto), y trifenilfosfina (4.5g, 17.1mmol) se agitaron juntos en diclorometano (140ml). Se agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (3.4ml, 17.1mmol) y se usó un baño hielo/agua para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10°C. Luego de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó de un día para otro. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Cromatografía de columna del residuo (2:1 iso-hexano:acetato de etilo, luego 3% - 5% metanol/diclorometano) produjo 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (3.96g, 74%) como un sólido blanco.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.98 (m, 5H); 2.34 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.46 (t, 2H); 3.43 (m, 4H); 4.01 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.40 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 8.87 (s, 1H)

MS-ESI 379.1 y 381.1 [MH]⁺

Alternativamente 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina puede prepararse como sigue:

232



4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (250mg, 0.74mmol), (preparada como se describe para el material inicial en este ejemplo más arriba en el texto), y carbonato de potasio (112mg, 0.81mmol) se agitaron juntos en *N*-metilpirrolidinona (3ml). Se agregó 1-acetil-4-(3-cloropropoxi)piperazina (166mg, 0.81mmol) en *N*-metilpirrolidinona (1ml) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (97/3) para producir 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (268mg, 71%) como un sólido blanco.

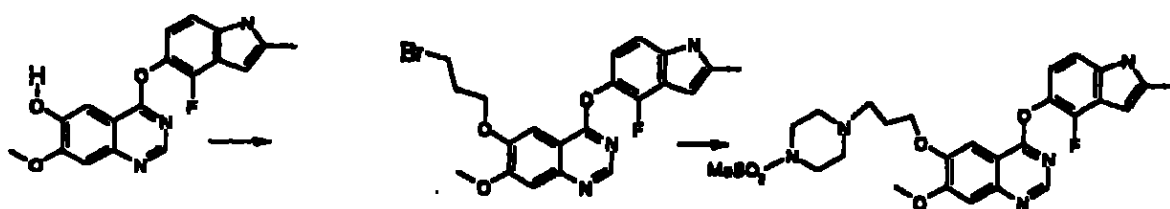
Los detalles de MS y NMR se dan más arriba en el texto.

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una mezcla de 1-acetilpiperazina (1.0g, 7.8mmol), 1-bromo-3-cloropropano (772μl, 7.8mmol) y carbonato de potasio (2.7g, 19.5mmol) en acetonitrilo (150ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2) para producir 1-acetil-4-(3-cloropropoxi)piperazina (656mg, 41%) como un aceite incoloro.

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.95 (m, 2H); 2.08 (s, 3H); 2.42 (m, 4H), 2.51 (t, 2H); 3.46 (t, 2H); 3.61 (t, 4H)

Ejemplo 8



233
X
2
2

Una solución de 6-(3-bromopropoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (0.3g, 0.652mmol) y 1-(metilsulfonil)piperazina (0.322g, 1.95mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), en DMP (4ml) se agitó a 80°C durante 2.5 horas. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y metanol. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituro bajo éter dietílico y el sólido resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxi-6-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina (0.08g, 23%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 y CF_3COOD) 2.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4 (dd, 2H), 3.7 (d, 2H), 3.8 (d, 2H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 6.25 (s, 0.2H, intercambiado parcialmente), 7.0 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)

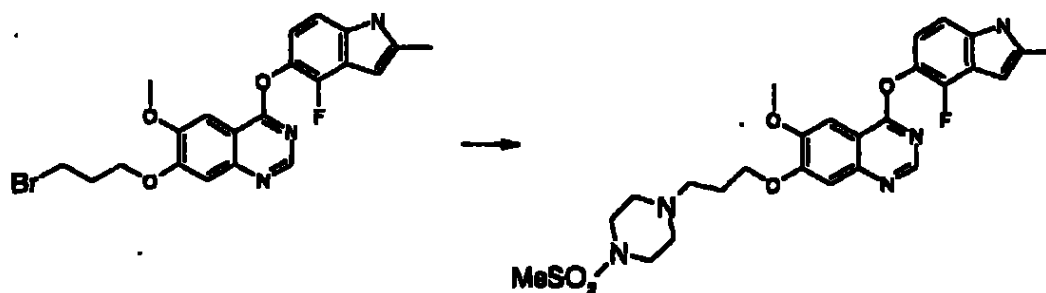
MS-ESI: 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Azodicarboxilato dietílico (0.847g, 4.86mmol) se agregó a una solución de 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1.5g, 4.42mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 1), trifenilfosfina (1.74g, 6.63mmol) y 3-bromo-1-propanol (0.923g, 6.63mmol) en cloruro de metileno. Luego de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, trifenilfosfina (1.16g) y DEAD (0.770g) se agregó. Luego de agitar durante 30 minutos, los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y acetato de etilo para producir 6-(3-bromopropoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (1.5g, 73%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.4 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.75 (dd, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.32 (dd, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.02 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)

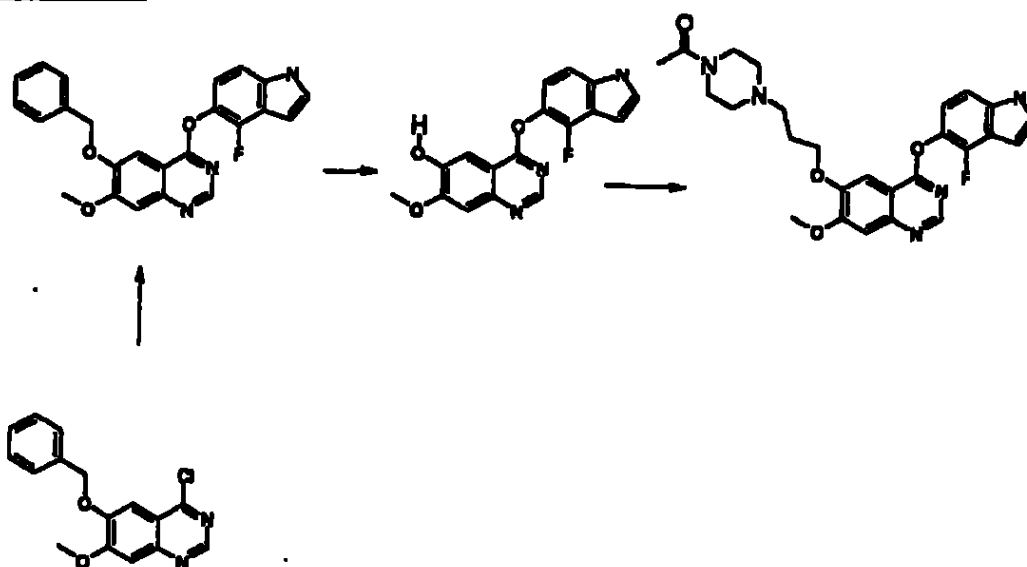
MS-ESI: 460-462 $[\text{M}+\text{H}]^+$

23A
1/2**Ejemplo 9**

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 8, 7-(3-bromopropoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (0.25g, 0.54mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), se hizo reaccionar con 1-metilsulfonilpiperazina (0.268g, 1.63mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), en DMF para producir 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina (0.14g, 47%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 2.35 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4 (dd, 2H), 3.7 (d, 2H), 3.8 (d, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 6.25 (s, 0.2H, intercambiado parcialmente), 7.0 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 9.1 (s, 1H)

MS-ESI: 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 10

235
↓

Azodicarboxilato dietílico (117 μ l, 0.738mmol) se agregó gota a gota a una solución de 4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.2g, 0.615mmol), trifenilfosfina (0.242g, 0.92mmol) y 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (0.137g, 0.738mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 1 o Ejemplo 7), en cloruro de metileno (5ml). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se agregaron trifenilfosfina (0.032g), 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (0.022g) y azodicarboxilato dietílico (20 μ l). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y acetato de etilo seguido por cloruro de metileno y metanol. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El residuo se volvió a purificar por LC/MS preparativa eluyendo con mezclas crecientemente polares de acetonitrilo y agua (que contenía 1% ácido acético). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron. El residuo se trituró bajo éter dietílico y pentana y el residuo se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para producir 6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (0.057g, 19%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 , CF_3COOD) 2.05 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.35 (dd, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.6 (d, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.1 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 4.5 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 9.12 (s, 1H)

MS-ESI: 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una mezcla de 6-benciloxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (0.88g, 2.9 mmol), (EP1153920 ejemplos de producción 28-30), 4-fluoro-5-hidroxiindol (0.53g, 3.5mmol) y carbonato de potasio (0.607g, 4.39mmol) en DMF (18ml) se agitó a 95°C durante 2 horas. Luego de enfriar, la mezcla se filtró y los volátiles se retiraron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y acetato de etilo para producir 6-benciloxi-

236
X
M
2

4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (0.8g, 67%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 4.05 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.35-7.5 (m, 5H), 7.55 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 11.5 (br s, 1H)

MS-ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416

6-Benciloxi-4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (0.75g, 1.8mmol), formato de amonio (1.14g, 18mmol) y 10% paladio sobre carbono (115mg) en DMF (8ml) que contenía agua (1.5ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó. El residuo se trituró bajo éter dietílico, se filtró, se lavó con agua, seguida por éter dietílico y se secó de un día para otro sobre P_2O_5 para producir 4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.471g, 80%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 4.02 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)

MS-ESI: 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Una mezcla de 2-fluoro-4-nitrofenol (15gr, 95.5 mmol) y bromuro de bencilo (18g, 105 mmol) en acetona (125 ml) que contenía carbonato de potasio (26.5 gr, 190 mmol) se calentó a reflujo durante 2 horas. Los volátiles se retiraron y el residuo se porcionó entre 2N ácido clorhídrico y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y los volátiles se retiraron bajo vacío. El sólido se trituró con éter de petróleo para producir 2-fluoro-4-nitro-benciloxibenceno (23g, 97%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 5.3 (s, 2H); 7.1 (t, 1H); 7.35-7.55 (m, 5H); 8.0 (m, 2H)

A una solución de *tert*-butóxido de potasio (1.72g, 15.4 mmol) en DMF (15 ml) enfriada a -30°C , se agregó gota a gota una solución de 2-fluoro-4-nitro-benciloxibenceno (1.73g, 7 mmol) y 4-clorofenoxiacetonitrilo (1.29 g, 7.7 mmol) manteniendo simultáneamente la temperatura por debajo de -25°C . Concluida la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a -20°C y luego se vertió en una mezcla de 1N ácido

237
232

clorhídrico frío y éter. La capa orgánica se separó, se lavó con 1N hidróxido de sodio, seguido por agua, salmuera, se secó (MgSO_4). Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/éter de petróleo (3/1) para producir una mezcla de 3-cianometil-2-fluoro-4-nitrobenciloxibenceno y 5-cianometil-2-fluoro-4-nitrobenciloxibenceno (1.2 g, 60%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 4.22 (s, 2H, isómero de 3-cianometilo); 4.3 (s, 2H, isómero de 5-cianometilo); 5.32 (s, 2H, isómero de 5-cianometilo); 5.36 (s, 2H, isómero de 3-cianometilo); 7.3-7.7 (m, 6H); 8.1 (d, 1H, isómero de 3-cianometilo); 8.2 (d, 1H, isómero de 5-cianometilo).

Una solución de una mezcla de 3-cianometil-2-fluoro-4-nitrobenciloxibenceno y 5-cianometil-2-fluoro-4-nitrobenciloxibenceno (23g, 80.4 mmol) en etanol (220ml) y ácido acético (30ml) que contenía 10% paladio sobre carbón (600mg) se hidrogenó bajo una presión de 3 atmósferas hasta que cesó la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó en cromatografía de columna usando un equipo Prochrom® eluyendo con cloruro de metileno/éter de petróleo (20/80) para producir 4-fluoro-5-hidroxiindol (2.48g) y 6-fluoro-5-hidroxiindol (3.5 g).

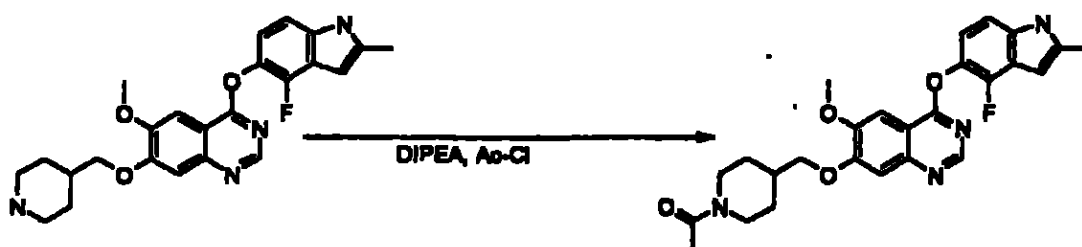
4-fluoro-5-hidroxiindol:

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 6.32 (s, 1H); 6.75 (dd, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.28 (dd, 1H); 8.8 (br s, 1H); 11.05 (br s, 1H)

6-fluoro-5-hidroxiindol:

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 6.25 (s, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.2 (dd, 1H); 9.0 (br s, 1H)

Ejemplo 11



238

4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (150mg, 0.34mmol) se suspendió en cloruro de metileno (5ml), y se agregaron diisopropiletilamina (72μl, 0.41mmol) y cloruro de acetilo (29μl, 0.41mmol). La mezcla se agitó durante media hora a temperatura ambiente, se lavó con solución de carbonato hidrogenado de sodio saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El sólido se suspendió en metanol se extrajo por filtración para producir 7-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (117mg, 71%).

MS-ESI: 479.5 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.22 (m, 2H); 1.83 (m, 2H); 1.99 (s, 3H); 2.13 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 3.06 (m, 1H), 3.85 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.08 (d, 2H); 4.40 (m, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.38 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Manteniendo simultáneamente la temperatura en el rango 0-5°C, una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (41.7g, 0.19mol) en acetato de etilo (75ml) se agregó en porciones a una solución de 4-piperidinocarboxilato de etilo (30g, 0.19mol) en acetato de etilo (150ml) enfriado a 5°C. Luego de agitar durante 48 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (300ml). La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua (200ml), 0.1N ácido clorhídrico acuoso (200ml), carbonato hidrogenado de sodio saturado (200ml) y salmuera (200ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para producir 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidino)carboxilato de etilo (48g, 98%).

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.25(t, 3H); 1.45(s, 9H); 1.55-1.70(m, 2H); 1.8-2.0(d, 2H); 2.35-2.5(m, 1H); 2.7-2.95(t, 2H); 3.9-4.1(br s, 2H); 4.15 (q, 2H)

Una solución de 1M hidruro de aluminio de litio en THF (133ml, 0.133mol) se agregó en porciones a una solución de 4-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidino)carboxilato de etilo (48g, 0.19mol) en THF seco (180ml) enfriado a 0°C. Luego de agitar a 0°C durante 2 horas, se agregó agua (30ml) seguida por 2N hidróxido de sodio (10ml). El precipitado se

retiró por filtración a través de tierras de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó para producir 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina (36.3g, 89%).

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

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

Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo ($139\mu\text{l}$, 0.71mmol) a una mezcla de 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (200mg, 0.59mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), trifenilfosfina (186mg, 0.71mmol) y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroximetilpiperidina, (también conocida como 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo), (152mg, 0.71mmol) en cloruro de metileno (3ml), enfriado en un baño de hielo/agua. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó de un día para otro. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con 1% metanol/cloruro de metileno y 0.1% trietilamina para producir 4-[(4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (293mg que contenía 13.5mol% de óxido de trifenilfosfina, 86%). MS-ESI: 537.6 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.22 (m, 2H); 1.39 (s, 9H); 1.78 (m, 2H); 2.04 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.76 (m, 2H); 3.97 (m, 5H); 4.07 (d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 2H); 7.37 (s, 1H); 7.69 [m, 3.3H (1H + Ph_3PO)]]; 8.47 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

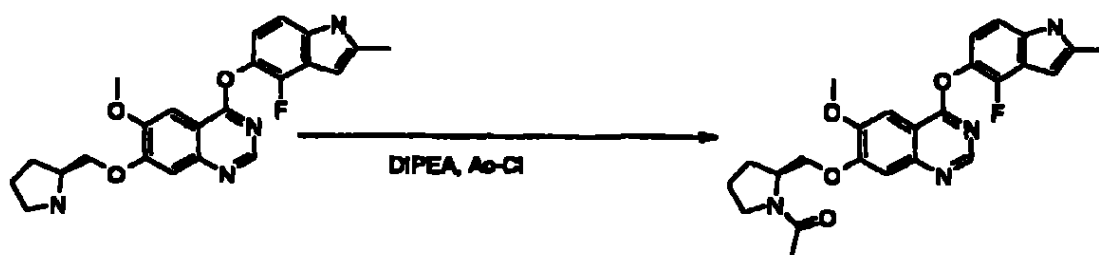
4-[(4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)metil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo [285mg (que contenía 13.5% óxido de trifenilfosfina), 0.49mmol] se disolvió en 4M cloruro de hidrógeno en dioxano (5ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y el sólido se suspendió en cloruro de metileno y se extrajo por filtración. El sólido se disolvió en metanol y se adsorbió en una columna Isolute SCX, la cual se lavó con

metanol y, seguidamente, el producto se eluyó con 7N amoníaco en metanol. La concentración de las fracciones produjo 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (185mg, 86%).

MS-ESI: 437.5 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.34 (m, 2H); 1.85-2.20 (m, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.68 (m, 2H); 3.15 (m, 2H); 4.05 (m, 5H); 6.32 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.11 (d, 1H); 7.30 (s, 1H) 7.63 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 9.08 (br s, 1H)

Ejemplo 12



Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 11, 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*S*)-pirrolididin-2-ilmetoxi]quinazolina (120mg, 0.28mmol) se hizo reaccionar con cloruro de acetilo (24μl, 0.34 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con metanol / cloruro de metileno (2/98) para producir 7-[(2*S*)-1-acetilpirrolididin-2-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (76mg, 58%).

MS-ESI: 465.6 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (100°C, DMSO-d₆) 2.02 (m, 7H); 2.41 (s, 3H); 3.50 (m, 2H); 4.00 (s, 3H), 4.29 (m, 3H); 6.22 (s, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material inicial en Ejemplo 11, (2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (142mg, 0.71mmol) se hizo reaccionar con 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (200mg, 0.59mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo

24/2/21

7), y el producto se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (1/9) que contenía 0.1% trietilamina para producir (2*S*)-2-[(4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolin-7-iloxi) metil]pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (178mg, 58%).

MS-ESI: 523.3 [MH]⁺

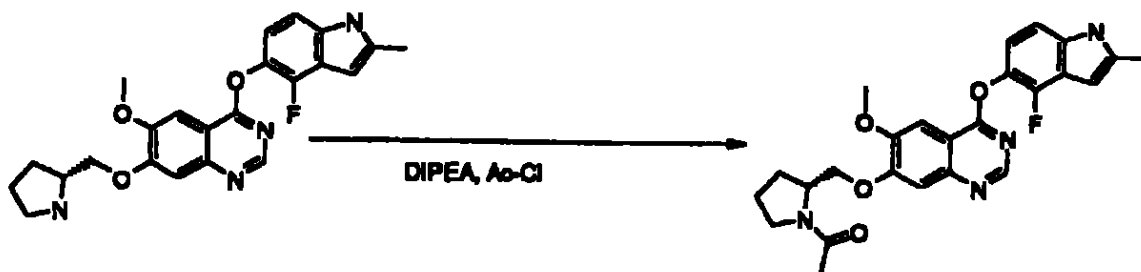
Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H); 1.80 (m, 1H); 1.98 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.19 (m, 3H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.43 (br s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material inicial en Ejemplo 11, (2*S*)-2-[(4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)metil]pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (170mg, 0.33mmol) se hizo reaccionar con cloruro de hidrógeno en dioxano. El sólido se disolvió en metanol y se adsorbió en una columna Isolute SCX, la cual se lavó concienzudamente con y luego el producto se eluyó con 7N amoníaco en metanol para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (128mg, 93%).

MS-ESI: 423.5 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.53 (m, 1H); 1.71 (m, 2H); 1.88 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.84 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.30 (br s, 1H)

Ejemplo 13



Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 11, 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*R*)-

242

pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (160mg, 0.38mmol) se hizo reaccionar con cloruro de acetilo (32 μ l, 0.46mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con metanol/cloruro de metileno (2/98) para producir 7-[(2*R*)-1-acetilpirrolidin-2-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (82mg, 46%). MS-ESI: 465.6 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (100°C, DMSO-d₆) 2.02 (m, 7H); 2.41 (s, 3H); 3.50 (m, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.29 (m, 3H); 6.22 (s, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material inicial en Ejemplo 11, (2*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (1.48g, 7.37 mmol) se hizo reaccionar con 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1.0g, 2.95 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), y el producto se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (1/9) que contenía 0.1% trietilamina para producir (2*R*)-2-[(4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolin-7-iloxi) metil]pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (970mg, 62%).

MS-ESI: 523.3 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H); 1.80 (m, 1H); 1.98 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.19 (m, 3H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.43 (br s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

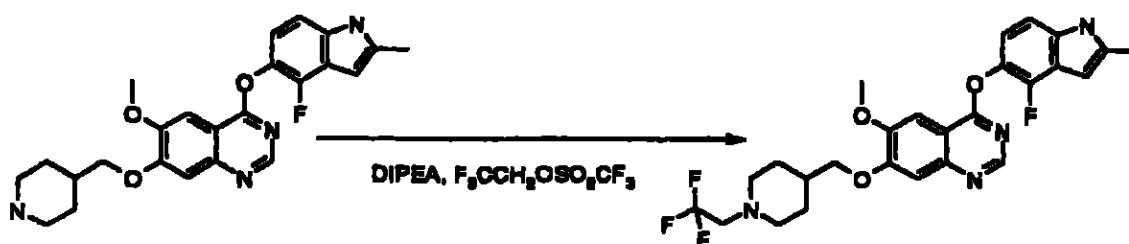
Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material inicial en Ejemplo 11, (2*R*)-2-[(4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)metil]pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (960mg, 1.84mmol) se hizo reaccionar con cloruro de hidrógeno en dioxano. El sólido se disolvió en metanol y se adsorbió en una columna Isolute SCX, la cual se lavó concienzudamente con metanol y luego el producto se eluyó con 7*N* amoníaco en metanol para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*R*)-pirrolidin-2-

ilmetoxi]quinazolina (480mg, 62%).

MS-ESI: 423.5 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.53 (m, 1H); 1.71 (m, 2H); 1.88 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.84 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 3.98 (s, 3H); 4.04 (d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.30 (br s, 1H)

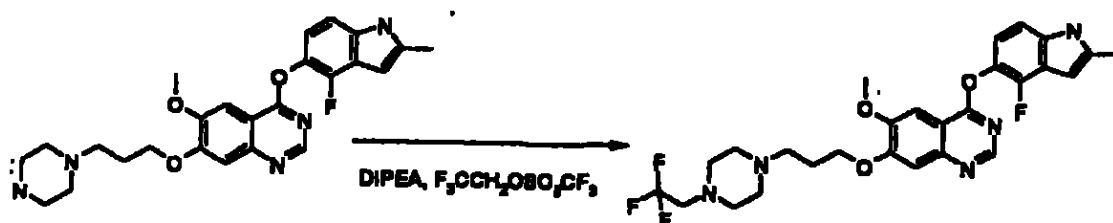
Ejemplo 14



4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (180mg, 0.41mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 11), se suspendió en tetrahidrofurano (15ml), y se agregaron diisopropiletilamina (108μl, 0.45mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (98mg, 0.62mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Se agregaron diisopropiletilamina (36μl, 0.21mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (45mg, 0.21mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas más. La mezcla se concentró bajo presión reducida y la cromatografía de columna del residuo, eluyendo con 1 % metanol/cloruro de metileno produjo un sólido pegajoso. Éste se trituró con éter dietílico y se filtró para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilmetoxi] quinazolina (93mg, 44%).

MS-ESI: 519.1 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.40 (m, 2H); 1.80 (m, 3H); 2.36 (m, 5H); 2.95 (br d, 2H); 3.14 (m, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.06 (d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (brs, 1H)

Ejemplo 15

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 14, 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolina (250mg, 0.54mmol) se hizo reaccionar con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (128mg, 0.59mmol) y se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con 5% metanol/cloruro de metileno para producir un sólido pegajoso. El sólido pegajoso se disolvió en metanol y se adsorbió en una columna Isolute SCX. La columna se lavó con metanol y se eluyó con 7N amoníaco en metanol. El producto se trituró en éter/isohexano y se filtró para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}quinazolina (130mg, 44%).

MS-ESI: 548.6 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.95 (m, 2H); 2.40 (m, 9H); 2.62 (m, 4H); 3.12 (q, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una mezcla de 1-*tert*-butoxicarbonilpiperazina (1.0g, 5.37mmol), 3-bromo-1-propanol (0.49ml, 5.37mmol) y carbonato de potasio (1.86g, 13.4mmol) se calentó a reflujo en acetonitrilo (10ml) durante 1.5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y la cromatografía de columna del residuo, eluyendo con 2% metanol/cloruro de metileno, produjo 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(3-hidroxipropil)piperazina (1.2g, 91%).

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.46 (s, 9H); 1.74 (m, 2H); 2.46 (m, 4H); 2.61 (t, 2H); 3.43 (m, 4H); 3.80 (t, 2H)

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material inicial en Ejemplo 11, 1-*tert*-butoxicarbonil-4-(3-

hidroxipropil)piperazina (432mg, 1.77mmol) se hizo reaccionar con 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (500mg, 1.47mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7). El producto se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con 2%-5% metanol/cloruro de metileno para producir 4-[3-(4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)propil]piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (582mg, 70%). LC-MS (ESI) 1.67min, 100%, 566.7 [MH]⁺

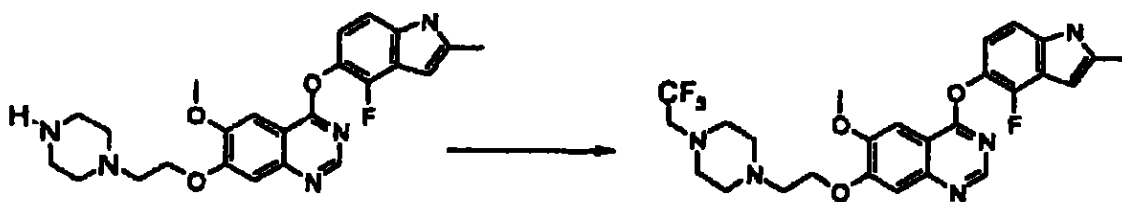
Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.38 (s, 9H); 1.97 (m, 2H); 2.24-2.35 (m, 6H); 2.46 (s, 3H); 3.31 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material inicial en Ejemplo II, 4-[3-(4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolin-7-iloxi)propil] piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo se hizo reaccionar con cloruro de hidrógeno en dioxano. El producto crudo se adsorbió en una columna Isolute SCX, lavando con metanol y eluyendo con 7N amoníaco en metanol para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolina (96%) como una espuma anaranjado pálido.

MS-ESI 466.5 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.96 (m, 2H); 2.30 (m, 4H); 2.40 (m, 5H); 2.69 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.37 (1H, s); 7.58 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 11.32 (br s, 1H)

Ejemplo 16



Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 14, trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo se hizo reaccionar con 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(2-piperazin-1-iletoxi)quinazolina. El producto se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con 5% metanol/cloruro de metileno para producir a sólido pegajoso. El sólido pegajoso se disolvió en metanol y se adsorbió en una columna Isolute SCX, se lavó con metanol y se eluyó con 7N amoníaco en metanol. El producto se concentró a partir de éter para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}quinazolina.

MS-ESI: 534.2 [MH]⁺

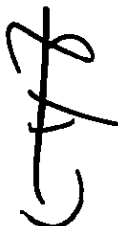
Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H); 2.55 (m, 4H); 2.63 (m, 4H); 2.79 (t, 2H); 3.13 (q, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

Ejemplo 17



Una mezcla de 7-(2-bromoetoxi)-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (150mg, 0.36mmol), 1-(2-fluoroetil)piperazina, sal de ácido di-trifluoroacético (240mg, 0.67mmol) y diisopropiletilamina (293μl, 1.68mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3ml) se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera (x2), se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía de columna del residuo, eluyendo con 4% metanol/cloruro de metileno produjo 7-{2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (50mg, 30%).

MS-ESI: 498.6 [MH]⁺

2A7 

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.42 (s, 3H); 2.64 (t, 1H); 2.81 (t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.32 (t, 2H); 4.47 (t, 1H); 4.59 (t, 1H); 6.25 (s, 1H); 6.99 (t, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.61 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 11.32 (br s, 1H)

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una suspensión de 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (530 mg, 1.56 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), en cloruro de metileno (15 ml) se trató con trifenilfosfina (570 mg, 2.18 mmol), 2-bromoetanol (300 mg, 2.40 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (380 mg, 1.88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se cargó en una columna de sílice y se eluyó usando acetato de etilo como solvente. Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron bajo vacío para producir un residuo, el cual se trituró con éter, se filtró y se secó. Esto produjo 7-(2-bromoetoxi)-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina como un sólido blanco (546 mg, 78%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H) y 11.29 (s, 1H)

MS (ESI): 446 y 448 (MH)⁺

Una mezcla de 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperazina (5g), 1-bromo-2-fluoroetano (5.11 g), carbonato de potasio (9.26 g) y acetonitrilo (60 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando mezclas crecientemente polares de isohexano y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así 4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-(2-fluoroetil)piperazina como un sólido (3.7 g).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 y $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) 1.37 (s, 9H), 2.34-2.4 (m, 4H), 2.56 (t, 1H), 2.67 (t, 1H), 3.25-3.34 (m, 4H), 4.42 (t, 1H), 4.58 (t, 1H)

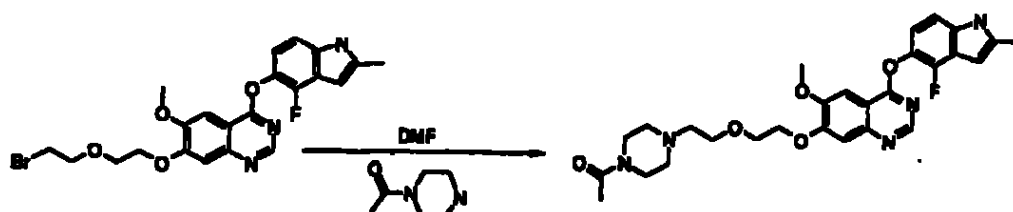
Ácido trifluoroacético (20 ml) se agregó a una mezcla de 4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-(2-fluoroetil)piperazina (3.7 g), trietilsilano (8 ml) y cloruro de metileno (100 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura

248

ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. El sólido así obtenido se aisló, se lavó con éter dietílico y se secó para producir sal de ácido trifluoroacético de 1-(2-fluoroetil) piperazina (6.0 g) como un sólido.

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6 y $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) 3.0-3.31 (m, 10H), 4.59 (m, 1H), 4.75 (in, 1H)

Ejemplo 18



Una mezcla de 7-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]-6-metoxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)quinazolina (165mg, 0.38mmol) y 1-acetilpiperazina (129mg, 1.01mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4ml) se agitó de un día para otro a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera (x2), se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía de columna del residuo, eluyendo con 5% 7N amoníaco en metanol/cloruro de metileno produjo 7-{2-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (130mg, 72%).

MS-ESI: 538.6 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.94 (s, 3H); 2.38 (m, 7H); 3.37 (m, 4H); 3.63 (t, 2H); 3.82 (br t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.33 (br t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (brs, 1H)

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación del material inicial en Ejemplo 11, 2-(2-bromoetoxi)etanol, (600mg, 3.54 mmol) (J. Org. Chem., 7697, 58, 1993), se hizo reaccionar con 4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1.0g,

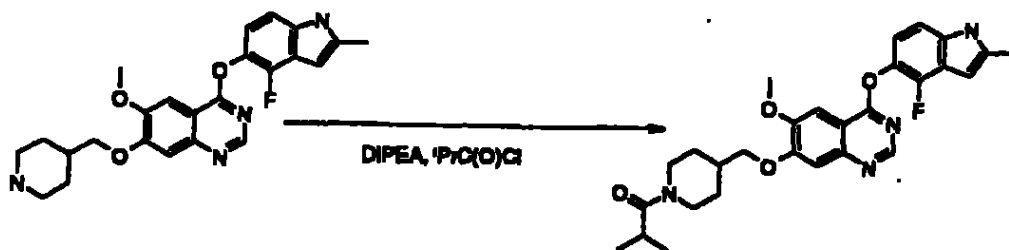
249 P

2.95mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (1/98 seguido por 2/98) para producir el producto esperado, contaminado con óxido de trifenilfosfina. Éste se cristalizó a partir de metanol para producir 7-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]-6-metoxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)quinazolina (675mg, 47%).

MS-ESI: 492.4 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H); 3.63 (t, 2H); 3.85 (t, 2H); 3.90 (br t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.34 (br t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29(brs, 1H)

Ejemplo 19



Diisopropiletilamina (72μl, 0.41mmol) y cloruro de isobutirilo (44mg, 0.41mmol), en cloruro de metileno (0.5ml) se agregaron a una suspensión de 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (150mg, 0.34mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 11), en cloruro de metileno (4ml). Después de unos cuantos minutos la totalidad del material se había disuelto. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavó con solución de carbonato hidrogenado de sodio saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía de columna del residuo, eluyendo con 2% metanol/cloruro de metileno produjo 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-[(1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinazolina (90mg, 52%).

MS-ESI: 507.5 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 0.99 (d, 6H); 1.20 (m, 2H); 1.85 (br t, 2H); 2.13 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.58 (br t, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.07 (br t, 1H);

3.98 (m, 4H); 4.08 (br d, 2H); 4.44 (br d, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

250
12

Ejemplo 20

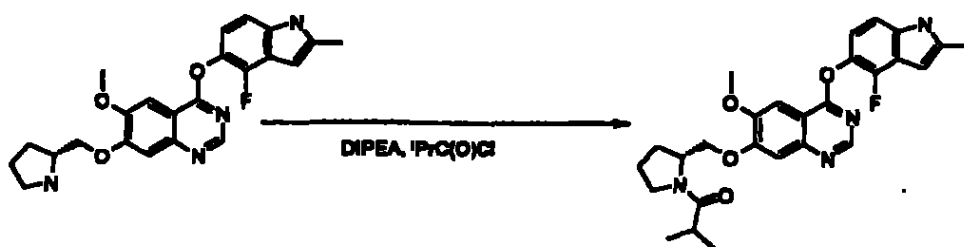


Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 19, 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (150mg, 0.36mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 12), se hizo reaccionar con cloruro de isobutirilo (45 μ l, 0.43mmol). El producto se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (2/98) para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-[(2*S*)-1-isobutirilpirrolidin-2-il]metoxi}-6-metoxiquinazolina (95mg, 54%).

MS-ESI: 493.2 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (100°C, DMSO-d₆) 1.03 (m, 6H); 2.02 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 2.72 (m, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.26 (m, 2H); 4.39 (m, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

Ejemplo 21



Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 19, 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (160mg, 0.38mmol), (preparada como se

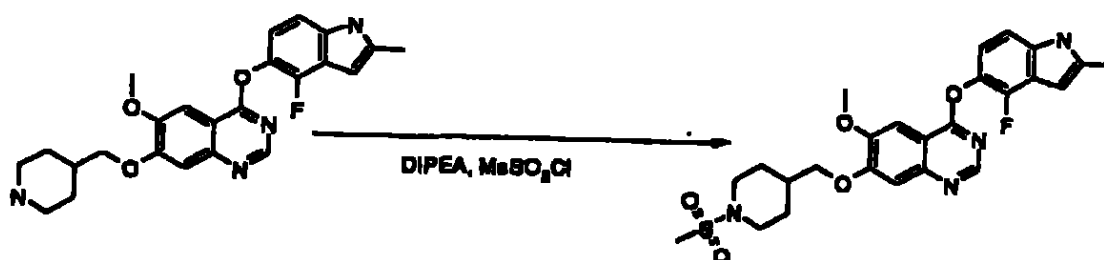
26/03/03

describe para el material inicial en 20 Ejemplo 13), se hizo reaccionar con cloruro de isobutirilo (48 μ l, 0.45mmol). El producto se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (2/98) para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-[(2*R*)-1-isobutirilpirrolidin-2-il]metoxi}-6-metoxiquinazolina (120mg, 64%).

MS-ESI: 493.2 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (100°C, DMSO-d₆) 1.03 (m, 6H); 2.02 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 2.72 (m, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.26 (m, 2H); 4.39 (m, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.95 (t, 1H); 7.14 (d, 1H), 7.44 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

Ejemplo 22



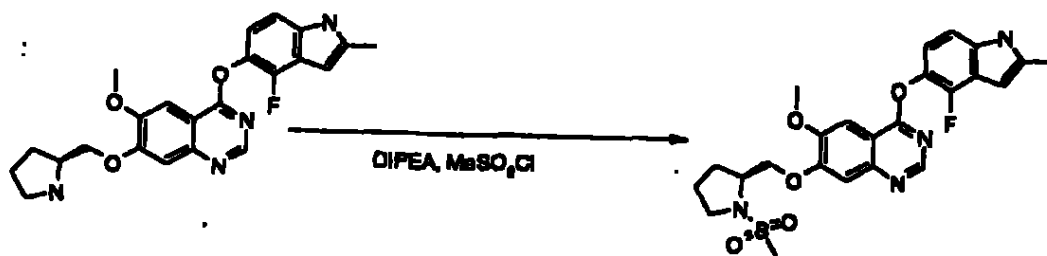
Diisopropiletilamina (72 μ l, 0.41mmol) y cloruro de metanosulfonilo (32 μ l, 0.41mmol) se agregaron a una suspensión de 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)]oxi]-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (150mg, 0.34mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 11), en cloruro de metileno (4ml). Luego de unos cuantos minutos la totalidad del material se había disuelto. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavó con solución de carbonato hidrogenado de sodio saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El sólido se suspendió en metanol y se filtró para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metoxi}quinazolina (83mg, 47%).

MS-ESI: 515.5 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.41 (m, 2H); 1.95 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.77 (br t, 2H); 2.85 (s, 3H); 3.60 (br t, 2H); 3.98 (s, 3H); 4.12 (br d, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.39 (s, 1H); 5.59 (s, 1H); 8.48 (s,

252

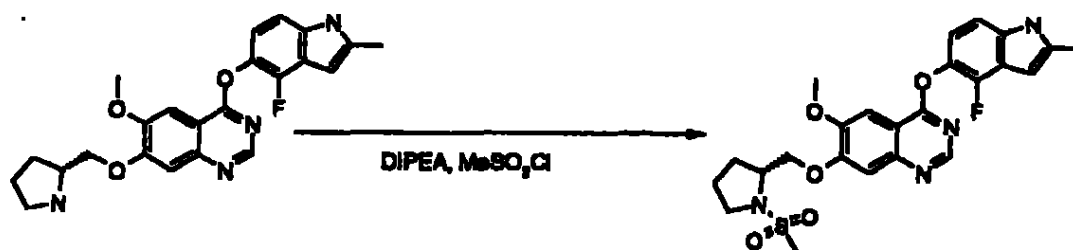
1H); 11.29 (br s, 1H)

Ejemplo 23

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 22, 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (150mg, 0.36mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 12), se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo (33 μ l, 0.43 mmol). El producto se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (2/98) para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*S*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (105 mg, 59%).

MS-ESI: 501.6 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (100°C, DMSO-d₆) 2.02 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 3.38 (br t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.19 (m, 2H); 4.30 (dd, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

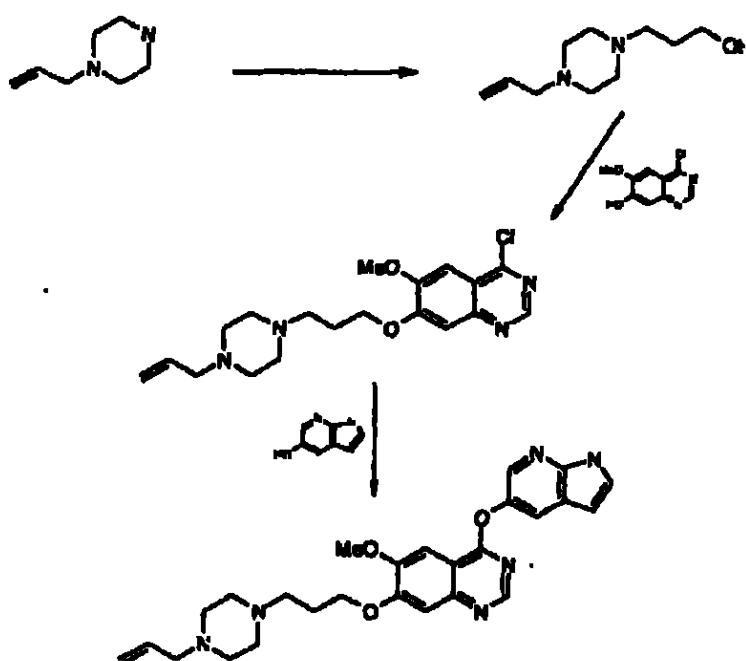
Ejemplo 24

Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 22, 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (160mg, 0.38 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 13), se hizo reaccionar con

cloruro de metanosulfonilo (35 μ l, 0.45 mmol). El producto se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con metanol/cloruro de metileno (2/98) para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[[*(2R)*-1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il]metoxi]quinazolina (108mg, 57%). MS-ESI: 501.6 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (100°C, DMSO-d₆) 2.02 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 3.38 (br t, 2H); 4.00 (s, 3H); 4.19 (m, 2H); 4.30 (dd, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.02 (br s, 1H)

Ejemplo 25



Una mezcla de 7-[3-(4-allyl-1-piperazin-1-yl)propoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (288 mg, 0.76 mmol), 5-hidroxí-7-azaindól (113 mg, 0.84 mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), y carbonato de potasio (116 mg, 0.84 mmol) en DMA (8 ml) se agitó a 85°C durante 3 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (100/8/1). Los volátiles se retiraron bajo vacío para producir un sólido blanco, el cual se trituroó con éter dietílico, se filtró y se secó para producir 7-[3-(4-allyl-1-piperazin-1-yl)propoxi]-4-(7-azaindol-5-

254

iloxi)-6-metoxiquinazolina (280 mg, 77%).

MS-ESI: 475 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 2.14 (m, 2H); 2.53 (m, 8H); 2.59 (t, 2H), 3.03 (d, 2H); 4.07 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 5.20 (m, 2H); 5.89 (m, 1H); 6.55 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.60(s, 1H); 9.68 (s, 1H)

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

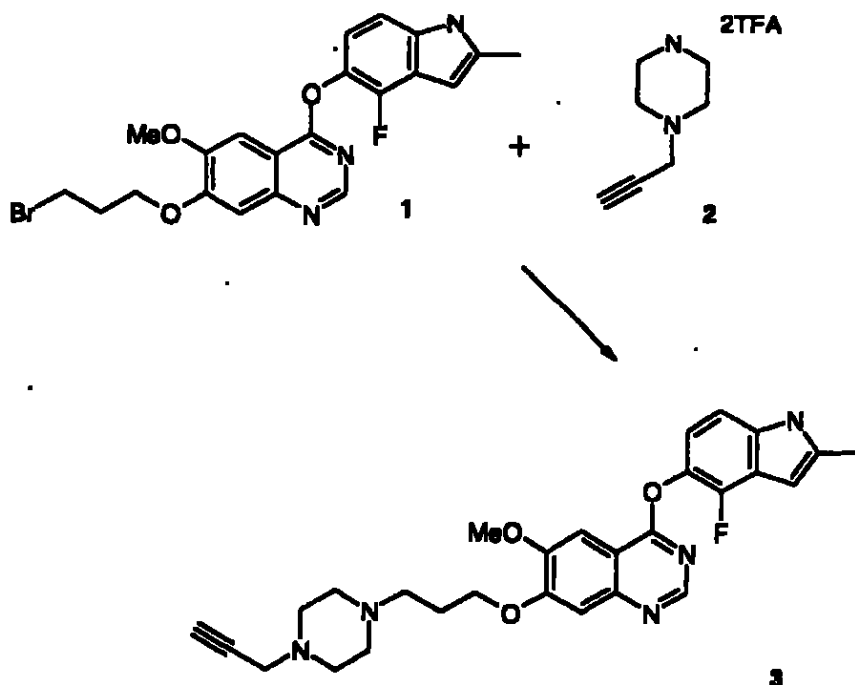
A una suspensión de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (300 mg, 1.43 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), en cloruro de metileno (15 ml) se agregó trifenilfosfina (522 mg, 2.0 mmol), 3-(4-alilpiperazin-1-il)propan-1-ol (288 mg, 1.57 mmol), (DE 2755707), y azodicarboxilato de diisopropilo (336 µl, 1.71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se cargó directamente en una columna de cromatografía de sílice y se eluyó con cloruro de metileno/metanol (95/5). Los solventes volátiles se retiraron bajo vacío para producir 7-[3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina como un aceite el cual cristalizó al reposar (480 mg, 89%).

MS-ESI: 377-379 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 2.12 (m, 2H); 2.51 (m, 8H); 2.57 (t, 2H); 3.01 (d, 2H); 4.05 (s, 3H); 4.27 (t, 2H); 5.16 (m, 2H); 5.87 (m, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.85 (s, 1H)

Ejemplo 26

(

255
X
15

Sal diTFA de 1-prop-2-inilpiperazina diTFA (329 mg, 0.94 mmol) y carbonato de potasio (258 mg, 1.87 mmol) se agregaron a una solución de 7-(3-bromopropoxi)-4-[(4-fluoro-2-metilindol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (144 mg, 0.31 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), en DMA (3.6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85°C de un día para otro antes de filtrarse. El filtrado se concentró bajo vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de amoníaco/metanol en cloruro de metileno (1 a 7%). Una segunda purificación por cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de metanol en cloruro de metileno (1/9) produjo 4-[(4-fluoro-2-metilindol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{3-[4-(2-propinil)piperazio-1-il]propoxi}quinazolina como un sólido blanco (115 mg, 73%).

MS-ESI: 504 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.96 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.42 (m, 2H); 2.45 (m, 4H); 3.09 (t, 1H); 3.22 (d, 2H); 3.28 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.22 (t, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.96 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

256
5/5

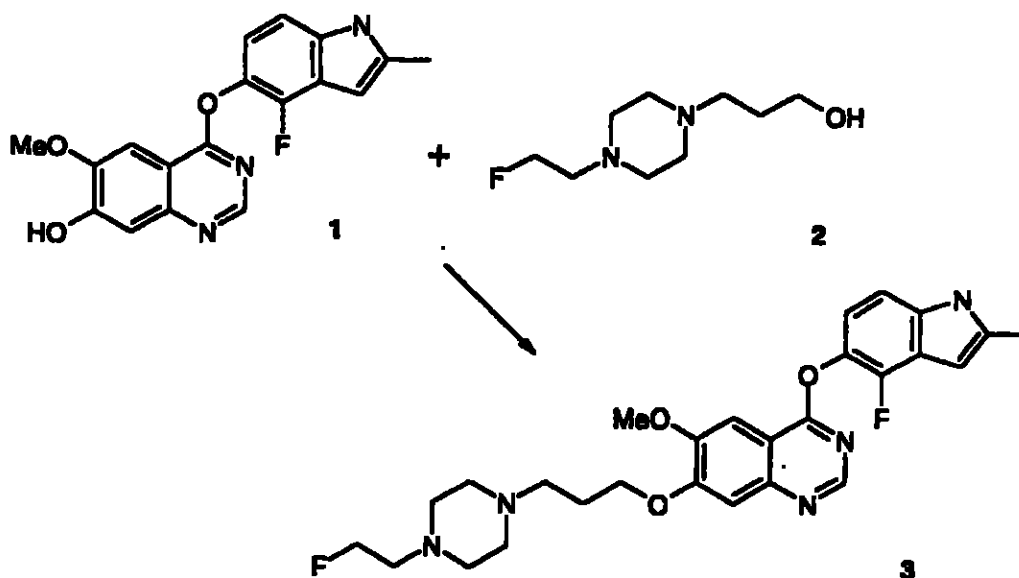
Carbonato de potasio (1.04 g, 7.5 mmol) y bromuro de propargilo (654 mg, 5.5 mmol) se agregaron a una solución de *tert*-butil-1-piperazinacarboxilato (931 mg, 5.0 mmol) en acetona (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora, y luego se filtró para retirar los inorgánicos. El solvente se retiró bajo vacío para producir un producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna (10-30% acetato de etilo/hexano) suministrando éster *tert*-butilico de ácido 4-propargilpiperazino-1-carboxílico (894 mg, 80%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1.46 (s, 9H); 2.25 (t, 1H); 2.51 (t, 4H); 3.31 (d, 2H); 3.47 (t, 4H)

Ácido trifluoroacético (5 ml, mmol) se agregó a una solución de éster *tert*-butilico de ácido 4-propargilpiperazino-1-carboxílico (559 mg, 2.5 mmol) en cloruro de metileno (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos antes de retirar el solvente bajo alto vacío. El residuo se destiló a una temperatura fija con etanol suministrando sal de ácido 1-prop-2-in-1-ilpiperazina di-trifluoroacético (865 mg, 98%) como un sólido blanco. MS-EI 125 $[\text{MH}]^+$

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.91 (t, 4H); 3.20 (t, 4H); 3.45 (t, 1H); 3.64 (d, 2H); 8.88 (br s, 1H)

Ejemplo 27



257

Azadicarboxilato de diisopropilo (230 μ l, 1.17 mmol) se agregó gota a gota a una solución de 3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propan-1-ol (203 mg, 1.07 mmol), trifenilfosfina (357 mg, 1.36 mmol) y 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (330 mg, 0.97 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), en diclorometano (8.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y luego se cargó directamente en una columna de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol en cloruro de metileno (11/89) para producir 7-{3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (413 mg, 83%) como un sólido blanco.

MS-ESI: 512 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.96 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.43 (m, 4H); 2.45 (m, 4H); 2.48 (m, 2H); 2.58 (dt, 2H); 3.97 (s, 3H); 4.23 (t, 2H); 4.50 (dt, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.58(s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (brs, 1H)

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Carbonato de potasio (1.85 g, 13.4 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (440 μ l, 5.9 mmol) se agregaron a una solución de *tert*-butil-1-piperazinacarboxilato (1 g, 5.4 mmol) en acetonitrilo (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 3.5 horas, tiempo tras el cual se agregó más 1-bromo-2-fluoroetano (160 μ l, 2.1 mmol). La reacción se calentó durante 3 horas más, luego se filtró para retirar los sólidos inorgánicos. El filtrado se concentró y el producto crudo se purificó usando cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo para producir éster *tert*-butilico de ácido 4-(2-fluoroetil)-piperazino-1-carboxílico (714 mg, 57%).

MS-ESI: 233 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.46 (s, 9H); 2.50 (t, 4H); 2.70 (dt, 2H); 3.45 (t, 4H); 4.57 (dt, 2H)

Ácido trifluoroacético (3ml, 17.5mmol) se agregó a una solución de éster *tert*-butilico de ácido 4-(2-fluoroetil)-piperazino-1-carboxílico (350 mg, 1.5 mmol) en cloruro de metileno (12 ml). La mezcla de reacción se

258 ~~AD~~
212

agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, antes de evaporar el solvente bajo alto vacío. El residuo se destiló a temperatura fija con tolueno para producir sal diTFA de 1-(2-fluoroetil)-piperazina (377 mg, 96%).

MS-EI: 133 [MH]⁺

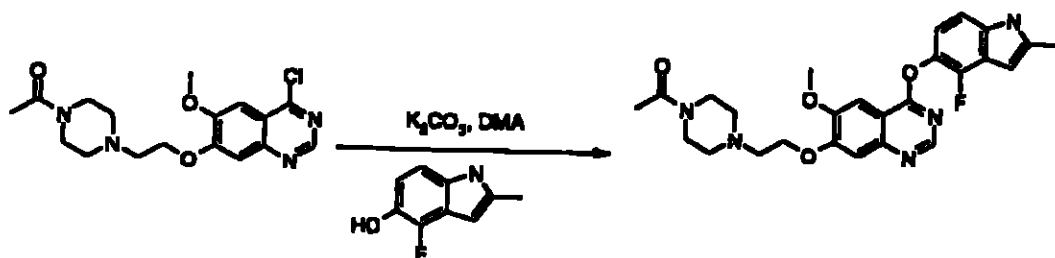
Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 3.06 (s, 4H); 3.17 (m, 2H); 3.25 (m, 4H); 4.67 (dt, 2H); 9.03 (br s, 1H)

3-Bromopropan-1-ol (581 mg, 4.18 mmol) y carbonato de potasio (2.88 g, 20.9 mmol) se agregaron a una solución de sal diTFA de 1-(2-fluoroetil)-piperazina (1.5 g, 4.18 mmol) en acetonitrilo (11 ml). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 4 horas y luego se cargó directamente en una columna y se eluyó con una mezcla de metanol en cloruro de metileno (7/93) para producir 3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propan-1-ol (721 mg, 91%).

MS-EI: 191 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.72 (m, 2H); 2.58 (m, 8H) 2.62 (m, 2H); 2.73 (t, 2H); 3.79 (t, 2H); 4.55 (dt, 2H)

Ejemplo 28



Una mezcla de 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (12.24g, 33.5mmol), 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (5.54g, 33.5mmol), (preparada cpmp se describe para el material inicial en Ejemplo 1), y carbonato de potasio (4.64g, 33.5mmol) se calentó en *N,N*-dimetilacetamida (150ml) a 85°C durante 4 horas. Se agregaron 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol (33mg, 0.2mmol) y carbonato de potasio (108mg, 57%) y la mezcla se calentó durante 1 hora más a 85°C y seguidamente se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía

291
292

de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para producir un sólido blanco, el cual se suspendió en acetona (150ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego de enfriar la mezcla se filtró y el sólido se secó en aire para producir 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (10g, 60%) como un sólido blanco.

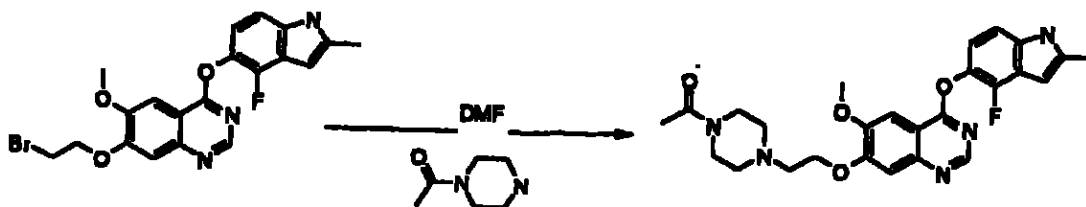
Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.00 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 2.52 (t, 2H); 2.56 (br t, 2H); 2.85 (t, 2H); 3.45 (m, 4H); 4.00 (s, 3H); 4.35 (t, 2H); 6.25 (s, 1H), 6.99 (t, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 11.32 (br s, 1H) MS-ESI: 494.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una suspensión de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (222 mg, 1.05 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), en cloruro de metileno (12 ml) se trató con trifenilfosfina (389 mg, 1.48 mmol), 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (200 mg, 1.16 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (255 mg, 1.26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla de reacción cruda se cargó en una columna de sílice y se eluyó usando cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8). Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron bajo vacío para producir un residuo, el cual se trituroó con acetona, se filtró y se secó. Esto produjo 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina como un sólido blanco (240 mg, 62%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.97 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.82 (t, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.32 (t, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.85 (s, 1H) MS-ESI: 365 $(\text{MH})^+$

Alternativamente 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina puede prepararse como sigue:



260
7

Una mezcla de 7-(2-bromoetoxi)-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (310mg de una muestra que contenía óxido de trifenilfosfina (aprox. 12% p/p), 0.61mmol) y 1-acetilpiperazina (258mg, 2.02mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5ml) se agitó a temperatura ambiente de un día para otro y, seguidamente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para producir 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (202mg, 67%) como un sólido blanco.

Los detalles de MS y NMR se dan más arriba en el texto.

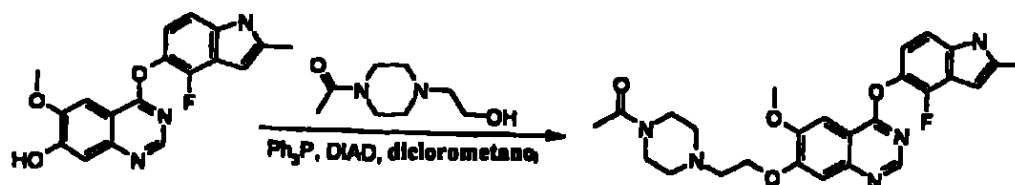
El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una suspensión de 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (530 mg, 1.56 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), en cloruro de metileno (15 ml) se trató con trifenilfosfina (570 mg, 2.18 mmol), 2-bromoetanol (300 mg, 2.40 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (380 mg, 1.88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se cargó en una columna de sílice y se eluyó usando acetato de etilo como solvente. Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron bajo vacío para producir un residuo, el cual se trituroó con éter, se filtró y se secó. Esto produjo 7-(2-bromoetoxi)-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina como un sólido blanco (546 mg, 78%).

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 2.40 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.56 (t, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.97 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 11.29 (s, 1H)

MS (ESI) : 446 y 448 (MH)⁺

Alternativamente 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina puede prepararse como sigue:



261 ~
D

4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (300mg, 0.88mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (183mg, 1.06mmol) y trifenilfosfina (278mg, 1.06mmol) se agitaron juntos en diclorometano (10ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (209μl, 1.06mmol) y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. Se agregaron un equivalente molar más de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (172mg, 1 mmol), trifenilfosfina (262mg, 1 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (197μl, 1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para producir un sólido crudo que se purificó aún más por HPLC preparativa para producir 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (75mg, 17%).

Los detalles de MS y NMR se dan más arriba en el texto.

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una mezcla de 1-acetilpiperazina (2.5g, 19.5mmol), 2-bromoetanol (1.38ml, 19.5mmol) y carbonato de potasio (6.7g, 48.8mmol) en acetonitrilo (30ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (9/1) para producir 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (1.89g, 56%) como un aceite incoloro.

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 2.09 (s, 3H); 2.50 (m, 4H); 2.57 (t, 2H); 3.48 (t, 2H); 3.63 (m, 4H)

Alternativamente 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina puede prepararse como sigue:

Una mezcla de 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (250mg, 0.74mmol), 1-acetil-4-(2-cloroetil)piperazina (144mg, 0.81mmol) y carbonato de potasio (112mg, 0.81mmol) en *N*-

262

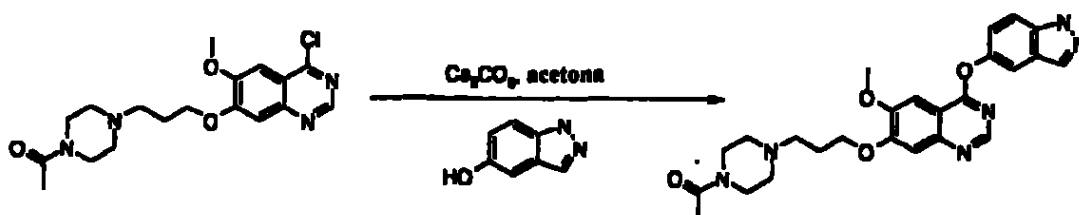
metilpirrolidinona (6ml) se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se agregó agua. Tras 30 minutos, el sólido se extrajo por filtración y se secó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (96/4) para producir 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (310mg, 58%) como un sólido blanco. Los detalles de MS y NMR se dan más arriba en el texto.

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

2-(4-Acetilpiperazin-1-il)etanol (500mg, 2.90mmol), (preparado como se describe para el material inicial en este ejemplo más arriba en el texto), se disolvió en cloruro de metileno (10ml) y se agregaron trietilamina (445µl, 3.19mmol) y cloruro de 4-toluenosulfonilo (609mg, 3.19mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2) para producir 1-acetil-4-(2-cloroetil)piperazina (300mg, 54%) como un aceite.

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 2.08 (s, 3H); 2.48 (br t, 2H); 2.52 (br t, 2H); 2.75 (t, 2H); 3.48 (br t, 2H); 3.59 (t, 2H); 3.63 (br t, 2H)

Ejemplo 29



Una mezcla de 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (235mg, 0.62mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), 5-hidroxiindazol (100mg, 0.75mmol) y carbonato de cesio (303mg, 0.93mmol) en acetona (15ml) se calentó a reflujo durante 1.25 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con

263

767

amoníaco) (96/4). El residuo se purificó aún más por HPLC preparativa para producir 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-(1*H*-indazol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (127mg, 43%) como una espuma blanca.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.98 (m, 5H); 2.33 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.48 (t, 2H); 3.42 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 7.26 (dd, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.65 (d, 1H); 8.07 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 13.15 (br s, 1H)
MS-ESI: 477.6 [M+H]⁺

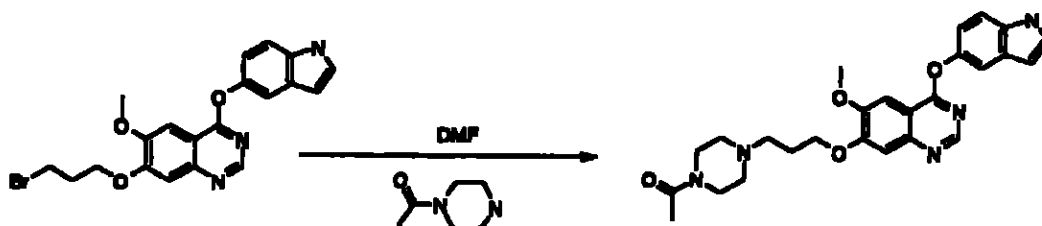
El material inicial se preparó en la siguiente forma:

5-Metoxiindazol (1.7g, 11.5mmol), (Tetrahedron, 1994, 50, 3529), se disolvió en cloruro de metileno (35ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó tribromuro de boro (57.4ml de una 1M solución en cloruro de metileno, 57.4mmol) durante 10 minutos y, seguidamente, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas y luego se volvió a enfriar en un baño de hielo/agua. Se agregó lentamente 2N hidróxido de sodio hasta un pH 8. El sólido precipitado se extrajo por filtración y se secó bajo vacío a 60°C de un día para otro. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para producir 5-hidroxiindazol (1.0g, 65%) como un sólido marrón.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 6.87 (dd, 1H); 6.95 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.81 (s, 1H); 8.99 (s, 1H); 12.69 (s, 1H)

MS-ESI: 135 [M+H]⁺

Ejemplo 30



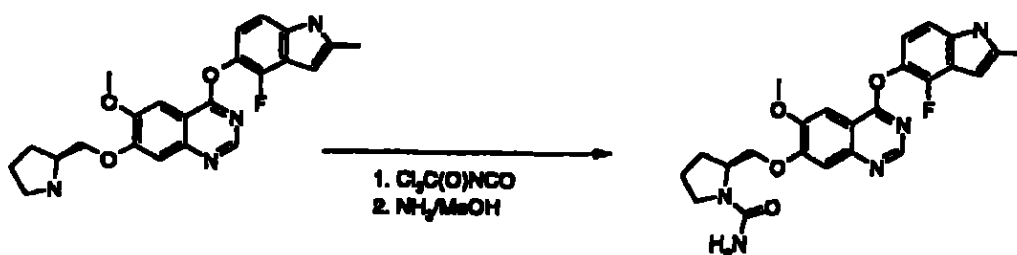
Una mezcla de 7-(3-bromopropoxi)-4-(1*H*-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (200mg, 0.47mmol), (WO 00/47212 A1, Ejemplo 314), y 1-acetilpiperazina (180mg, 1.40mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4ml) se

26A
[initials]

agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (x2), se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía de columna del residuo (5% metanol/diclorometano) produjo 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-(1*H*-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (109mg, 49%) como un sólido blanco.

Espectro ^1H -NMR: ($\text{DMSO}-d_6$) 1.97 (m, 5H); 2.32 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.48 (t, 2H); 3.42 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 6.43 (s, 1H); 6.96 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.42 (m, 3H); 7.58 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 11.17 (br s, 1H)
MS-ESI: 476.6 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 31



4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (60mg, 0.14mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 12), se disolvió en piridina (3ml) y se enfrió a 0°C . Se agregó isocianato de tricloroacetilo (17 μl , 0.14mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 7*N* amoníaco en metanol y se agitó a temperatura ambiente de un día para otro y, seguidamente, a 50°C durante 2 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. La cromatografía de columna del residuo (2% a 5% metanol/diclorometano) produjo 7-[(2*S*)-1-carbamoylpirrolidin-2-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (40mg, 69%) como un sólido amarillo.

Espectro ^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$) 1.80-2.50 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.99 (s, 3H); 4.17 (m, 3H); 5.85 (s, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

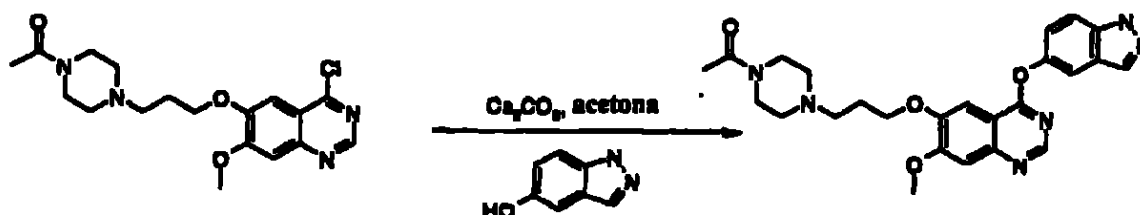
265 6

MS-ESI: 466.5 [MH]⁺**Ejemplo 32**

4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolina (240mg, 0.52mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 15), se disolvió en piridina (5ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó isocianato de tricloroacetilo (61μl, 0.52mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 7*N* amoníaco en metanol y se agitó a 45°C durante 2.5 horas. Se agregó amoníaco acuoso (1ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1.5 horas y, a continuación, a temperatura ambiente de un día para otro. El solvente se retiró bajo presión reducida. La cromatografía de columna del residuo usando cloruro de metileno/metanol (90/10) seguido por cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (90/10) produjo un sólido, el cual se suspendió en metanol y se filtró para producir 7-[3-[4-carbamoylpiperazin-1-il]propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (120mg, 46%) como un sólido amarillo pálido.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.98 (m, 2H); 2.32 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 2.48 (t, 2H); 3.28 (m, 4H); 3.97 (s, 3H); 4.24 (t, 2H); 5.88 (s, 2H); 6.22 (s, 1H); 6.97 (t, 1H); 7.14 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.29 (br s, 1H)

MS-ESI: 509.6 [MH]⁺**Ejemplo 33**



Una mezcla de 6-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-7-metoxiquinazolina (235mg, 0.62mmol), 5-hidroxiindazol (100mg, 0.75mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 29), y carbonato de cesio (303mg, 0.93mmol) en acetona (20ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para producir 6-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-(1H-indazol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina (200mg, 68%) como un sólido verde pálido.

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.95 (s, 3H); 2.00 (m, 2H); 2.34 (br t, 2H); 2.41 (br t, 2H); 2.4 (t, 2H); 2.5 (m, 2H); 3.42 (m, 4H); 4.01 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 7.29 (dd, 1H); 7.39 (s, 1H); 7.63 (m, 2H); 7.68 (d, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 13.18 (br s, 1H)

MS-ESI: 477.6 $[\text{MH}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

6-Acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (10.0g, 39.6mmol), (WO 01/04102, Tabla VI Ejemplos), se agregó en porciones a una solución agitada de 7N amoníaco metanólico (220 ml) y la mezcla se enfrió a 10°C en un baño hielo/agua. Inicialmente el sólido se disolvió para producir una solución amarilla, la cual depositó entonces un precipitado amarillo. Luego de agitar durante una hora, el precipitado se extrajo por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó concienzudamente bajo alto vacío para producir 4-cloro-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (5.65g, 67.8%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 3.96 (s, 3H); 7.25 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 8.68 (s, 1H)

MS-ESI: 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Azodicarboxilato dietílico (991 mg, 5.7mmol) se agregó gota a gota a una solución de 4-cloro-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (1g, 4.75 mmol),

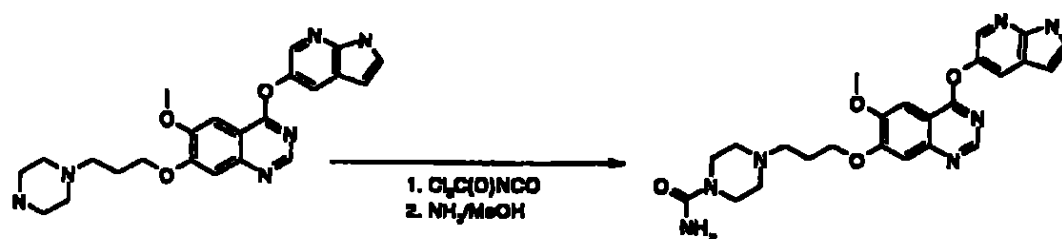
262 Z

3-(4-acetilpiperazin-1-il)propan-1-ol (972mg, 5.22 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 1 ó Ejemplo 7), y trifenilfosfina (1.74g, 6.65 mmol) en cloruro de metileno (25ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se vertió en sílice y se eluyó con cloruro de metileno, seguido por cloruro de metileno/metanol (97/3 seguido por 92/8). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron para producir 6-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-7-metoxiquinazolina (1.3g, 72%).

Espectro NMR: (DMSO_d₆) 2.0 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.2 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)

MS-ESI: 379 [M+H]⁺

Ejemplo 34



4-(7-Azaindol-5-iloxy)-6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)

quinazolina (200mg, 0.46mmol) se disolvió en piridina (5ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó isocianato de tricloroacetilo (55μl, 0.46mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 7N amoníaco en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (90/10) para producir 4-(7-azaindol-5-iloxy)-6-metoxi-7-[3-(4-carbamoilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolina (95mg, 43%) como un sólido blanco.

Espectro ¹H NMR: (DMSO_d₆) 2.01 (m, 2H); 2.35 (br t, 4H); 2.48 (t, 2H); 3.3 (m, 4H); 4.01 (s, 3H); 4.27 (t, 2H); 5.91 (s, 2H); 6.50 (dd, 1H); 7.40 (s,

268
2

1H); 7.57 (t, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.51 (s, 1H); 11.78 (br s, 1H)

MS-ESI: 478.6 [MH]⁺

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

4-Cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (1.7g, 0.08mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), 4-(3-hidroxipropil)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.17g, 8.89mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 15), y trifenilfosfina (2.97g, 11.3mmol) se agregaron a diclorometano (42.5ml). Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1.91ml, 9.70mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y, seguidamente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5 seguido por 92/8) para producir el producto que contenía una sola impureza. Una segunda cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (96/4) produjo 4-{3-[(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]propil}piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (3.0g, 99%) como un sólido blanco.

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 1.46 (s, 9H); 2.12 (m, 2H); 2.42 (t, 4H); 2.57 (t, 2H); 3.44 (t, 4H); 4.05 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 7.35 (s, 1H); 7.38 (s, 1H); 8.85 (s, 1H)

MS-ESI: 437.1, 439.0 [MH]⁺

4-{3-[(4-Cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]propil}piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (2.0g, 4.42mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilacetamida (60ml) y 5-hidroxi-7-azaindol (651mg, 4.86mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), y se agregó carbonato de potasio (671mg, 4.86mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

La cromatografía de columna del residuo (8-10% metanol/diclorometano) produjo 4-(7-azaindol-5-iloxi)-7-{3-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolina (2.0g, 85%) como un sólido blanco.

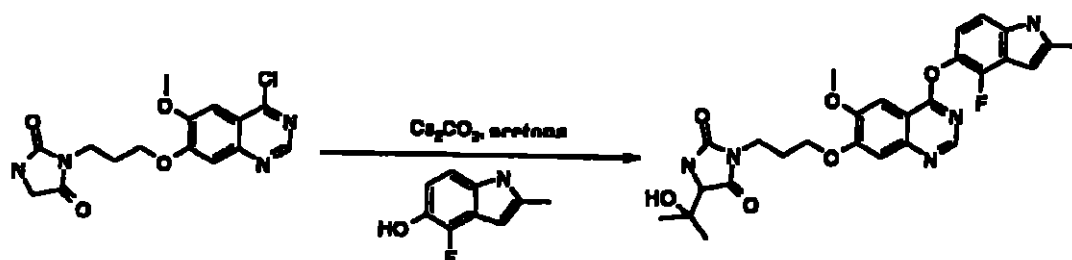
269

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 1.47 (s, 9H); 2.14 (m, 2H); 2.44 (t, 4H); 2.59 (t, 2H); 3.45 (t, 4H); 4.07 (s, 3H); 4.29 (t, 2H); 6.55 (m, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.41 (m, 1H); 7.61 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.61 (s, 1H); 9.80 (br s, 1H)

MS-ESI: 535.0 $[\text{MH}]^+$

4-(7-Azaindol-5-iloxi)-7-{3-[4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolina (1.9g, 3.55mmol) se suspendió en diclorometano (60ml) y se agregó ácido trifluoroacético (2ml) gota a gota. Todo el sólido se disolvió en este punto produciendo una solución anaranjada, la cual se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó más ácido trifluoroacético (4ml) y la mezcla se agitó de un día para otro. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se concentró de diclorometano (x3) y tolueno para retirar ácido trifluoroacético. El residuo se disolvió en metanol, se puso en una columna Isolute SCX, se lavó con metanol y luego se eluyó con 7N amoníaco en metanol. El producto se purificó entonces por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (95/5 seguido por 93/7) para producir 4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolina (660mg, 43%) como una espuma blanca. Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.95 (m, 2H); 2.30 (m, 4H); 2.41 (t, 2H); 2.68 (t, 4H); 3.97 (s, 3H), 4.22 (t, 2H); 6.46 (d, 2H); 7.36 (s, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.48 (s, 1H); 11.76 (br s, 1H) MS-ESI: 435.6 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 35



Una mezcla de 4-cloro-7-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolina (200mg, 0.57mmol), 4-fluoro-5-hidroxi-2-metilindol

2072

(113mg, 0.68mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 1), y carbonato de cesio (279mg, 0.86mmol) en acetona (15ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (97/3 seguido por 95/5) para producir 7-{3-[2,5-dioxo-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazolidin-1-il]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi]-6-metoxiquinazolina (87mg, 28%) como una espuma marrón.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.17 (s, 3H); 1.22 (s, 3H); 2.06 (m, 2H); 2.42 (s, 3H); 3.57 (t, 2H); 3.84 (d, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.21 (t, 2H); 4.78 (s, 1H); 6.25 (s, 1H); 6.99 (t, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 11.32 (br s, 1H)

MS-ESI: 538.6 [M+H]⁺

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Imidazolidino-2,4-diona (1.0g, 9.99mmol), 3-benciloxipropan-1-ol (1.9ml, 12.0mmol) y trifenilfosfina (3.1g, 12.0mmol) se agitaron en cloruro de metileno (20ml) y se enfriaron a 0°C. Se agregó lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (2.36μl, 12.0mmol) en diclorometano (5ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2) para producir 3-(3-benciloxipropil)imidazolidino-2,4-diona (1.3g, 53%, que contenía 7% p/p de óxido de trifenilfosfina) como un sólido amarillo pálido.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.76 (m, 2H); 3.40 (m, 4H); 3.83 (d, 2H); 4.41 (s, 2H); 7.31 (m, 5H); 7.94 (br s, 1H)

3-(3-Benciloxipropil)imidazolidino-2,4-diona (1.3g, 5.26mmol) se disolvió en metanol (15ml) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se agregaron 10% paladio sobre carbono (130mg, 10% por masa) y unas cuantas gotas de ácido acético glacial y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 3 días. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

21/2

cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2 a 95/5) para producir 3-(3-hidroxipropil)imidazolidino-2,4-diona (606mg, 73%) como un aceite viscoso, el cual cristalizó al reposar.

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.65 (m, 2H); 3.39 (m, 4H); 3.88 (s, 2H); 4.44 (t, 1H), 7.96 (br s, 1H)

Una mezcla de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (665mg, 3.16mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), 3-(3-hidroxipropil)imidazolidino-2,4-diona (600mg, 3.79mmol) y trifenilfosfina en diclorometano (15ml) se agitó y se enfrió a 0°C . Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (747 μl , 3.79mmol) en diclorometano (5ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Inicialmente todo material se disolvió, pero más tarde se formó un precipitado. La mezcla se concentró y el residuo sólido se suspendió en metanol, se filtró y se secó en aire para producir 4-cloro-7-[3-(2,5-dioxoimidazolidin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolina (765mg, 69%) como un sólido amarillo pálido.

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.09 (m, 2H); 3.58 (t, 2H); 3.88 (d, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.25 (t, 2H); 7.39 (s, 1H), 7.41 (s, 1H); 7.99 (br s, 1H); 8.87 (s, 1H)

MS-ESI: 351.5 y 353.5 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 36



Una mezcla de 4-[(4-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (260mg, 0.80mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 10), 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol (165mg, 0.96mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 28), y trifenilfosfina (252mg, 0.96mmol) en diclorometano (15ml)

22 ~~2~~

se agitó y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (189µl, 0.96mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y luego se agregaron un equivalente 0.5 molar más de 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etanol, trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla se agitó durante una 1 hora más y, seguidamente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5) para producir 6-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina (260mg, 68%) como un sólido blanco.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.98 (s, 3H); 2.45 (m, 2H); 2.55 (m, 2H); 2.83 (t, 2H); 3.43 (m, 4H); 4.00 (s, 3H); 4.33 (t, 2H); 6.55 (s, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.48 (t, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 11.52 (br s, 1H)

MS-ESI: 480.1 [MH]⁺

Ejemplo 37



4-[(4-Fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxi-6-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (210mg, 0.50mmol) se suspendió en diclorometano (7ml) y se agregaron diisopropiletilamina (104µl, 0.60mmol) y cloruro de acetilo (42µl, 0.60mmol). Todo el material sólido se incorporó a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla se lavó con salmuera, seguida por carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2) para producir 6-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina (146mg, 63%) como una espuma blanca.

233

7/2

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.14-1.36 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 2.01 (s, 3H); 2.12 (m, 1H); 2.61 (br t, 1H); 3.09 (br t, 1H); 3.87 (br d, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.09 (d, 2H); 4.41 (br d, 1H); 6.55 (s, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.41 (s, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 11.49 (br s, 1H)

MS-ESI: 465.1 $[\text{MH}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Una mezcla de 4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (250mg, 0.77mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 10), 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (199mg, 0.92mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 11), y trifenilfosfina (242mg, 0.92mmol) en diclorometano (15ml) se agitó y se enfrió a 0°C. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (182μl, 0.92mmol) en diclorometano (2ml). La mezcla se agitó durante 3 horas y luego se agregaron un equivalente 0.5 molar más de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla se agitó durante 1 hora y, seguidamente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (1/1) seguido por cloruro de metileno/metanol (99/1) para producir 6-[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metoxi-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina (306mg que contenía 10% p/p de óxido de trifenilfosfina), el cual se usó sin purificación adicional en el paso siguiente.

MS-ESI: 523.1 $[\text{MH}]^+$

6-[1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]metoxi-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina (306mg que contenía 10% p/p de óxido de trifenilfosfina) se disolvió en 1,4-dioxano (5ml) y se agregó 4M cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (5ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas y, seguidamente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se adsorbió en una columna Isolute SCX, se lavó con metanol y luego se eluyó con 7N amoníaco en metanol para producir 4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxi-6-

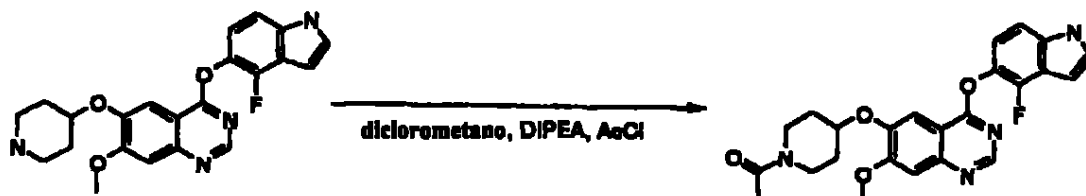
DA

(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (215mg, 66% en dos pasos).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.24 (m, 2H); 1.75 (br d, 2H); 1.93 (m, 1H); 2.98 (br d, 2H); 4.01 (m, 5H); 6.55 (s, 1H); 7.09 (t, 1H), 7.30 (d, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.47 (t, 1H), 7.61 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 11.50 (s, 1H)

MS-ESI: 423.1 $[\text{MH}]^+$

Ejemplo 38



4-[(4-Fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (215mg, 0.53mmol) se suspendió en diclorometano (10ml) y se agregaron diisopropiletilamina (110 μl , 0.63mmol) y cloruro de acetilo (45 μl , 0.63mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó con salmuera, seguido por carbonato hidrogenado de sodio acuoso, se secó (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2) para producir 6-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina (128mg, 54%) como una espuma blanca.

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.67 (m, 1H); 1.79 (m, 1H), 2.09 (m, 5H); 3.35 (m, 1H); 3.47 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.06 (s, 3H); 5.00 (m, 1H); 6.61 (s, 1H); 7.16 (t, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 11.55 (br s, 1H)

MS-ESI: 451.1 $[\text{MH}]^+$

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

4-[(4-Fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (700mg, 2.15mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 10), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (520mg, 2.58mmol) y trifenilfosfina (677mg, 2.58mmol) se agitaron en

DS
X
2

diclorometano (20ml) y se enfriaron a 0°C. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (508µl, 2.58mmol) en diclorometano (3ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/isoheptano (1/1) seguido por cloruro de metileno/metanol (99/1) para producir 6-[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina (933mg que contenía 35% p/p de óxido de trifenilfosfina), la cual se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

MS-ESI: 509.2 [MH]⁺

6-[(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina (933mg que contenía 35% p/p de óxido de trifenilfosfina) se disolvió en 1,4-dioxano (5ml) y se agregó 4M cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, seguidamente, se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se adsorbió en una columna Isolute SCX, se lavó con metanol y luego se eluyó con 7N amoníaco en metanol para producir 4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (430mg, 49% en dos pasos), aproximadamente 86% puro. Se usó sin purificación adicional.

MS-ESI: 409.1 [MH]⁺

Ejemplo 39



4-[(4-Fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxi-6-(piperidin-4-iloxi)quinazolina (215mg, 0.53mmol), (preparada como se describe para el

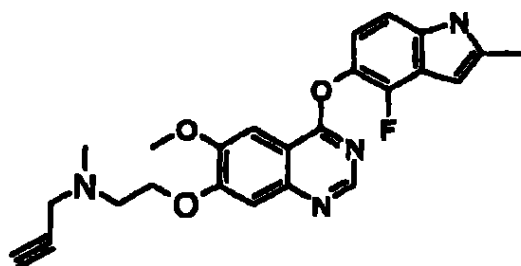
26
X
2

material inicial en Ejemplo 38), se suspendió en diclorometano (10ml) se agregaron y diisopropiletilamina (110 μ l, 0.63mmol) y cloruro de metanosulfonilo (49 μ l, 0.63mmol). Todo el material sólido se incorporó a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó con salmuera, seguido por carbonato hidrogenado de sodio acuoso, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (98/2) para producir 4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxi-6-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina (168mg, 66%) como una espuma blanca.

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.85 (m, 2H); 2.12 (m, 2H); 2.91 (s, 3H); 3.19 (m, 2H); 3.43 (m, 2H); 4.02 (s, 3H); 4.87 (m, 1H); 6.55 (s, 1H); 7.10 (t, 1H); 7.30 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.47 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 11.49 (s, 1H)

MS-ESI: 487.1 [MH]⁺

Ejemplo 40



A una solución agitada de 7-(2-bromoetoxi)-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (250 mg, 0.56 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 17), en DMF (2.5 ml) se trató con *N*-metilpropargilamina (116 mg, 1.68 mmol) y se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. El solvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8). Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron bajo vacío para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{2-[*N*-metil-*N*-(2-propinil)amino]etoxi}quinazolina como un sólido blanco. (165 mg,

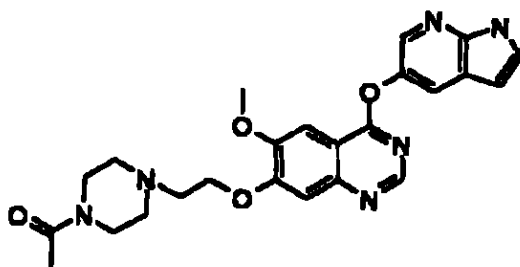
27A ~~7~~
2

68%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6): 2.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.86 (t, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), y 11.29 (s, 1H)

MS-ESI: 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 41

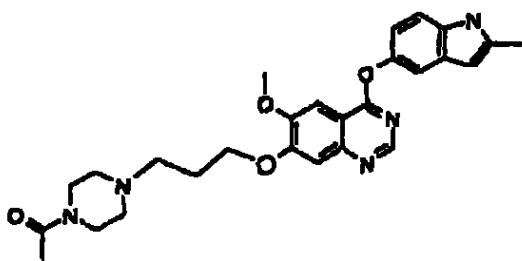


Una mezcla de 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (224 mg, 0.61 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 28), 5-hidroxi-7-azaindol (91 mg, 0.68 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), y carbonato de potasio (94 mg, 0.68 mmol) en DMA (5 ml) se agitó a 85°C durante 2 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (95/5) para producir un sólido blanco. Éste se trituró con acetona, se filtró y se secó para producir 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina (227 mg, 80%)

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.03 (s, 3H), 2.57 (m, 4H), 2.91 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 6.48 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.54 (s, 1H) y 9.59 (s, 1H)

MS-ESI: 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 42

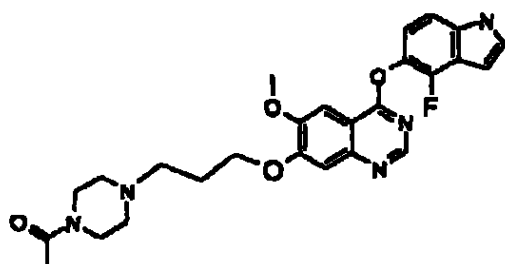
228 ~~228~~
2

Una mezcla de 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (190 mg, 0.50 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), 5-hidroxi-2-metilindol (81 mg, 0.55 mmol), (WO 00/47212, Ejemplo 48), y carbonato de potasio (76 mg, 0.55 mmol) en DMA (6 ml) se agitó a 85°C durante 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8) para producir un sólido blanco. Éste se trituroó con una mezcla de éter y acetona, se filtró y se secó para producir 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-6-metoxi-4-[(2-metil-1H-indol-5-il)oxi]quinazolina (130 mg, 53%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.02 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.41 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H) y 8.52 (s, 1H)

MS-ESI: 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 43



Una mezcla de 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-cloro-6-metoxiquinazolina (190 mg, 0.50 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), 4-fluoro-5-hidroxiindol (83 mg, 0.55

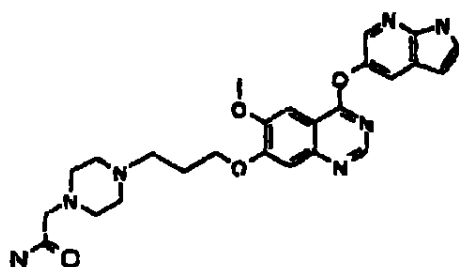
229
O
2

mmol), (WO 00/47212, Ejemplo 242), y carbonato de potasio (76 mg, 0.55 mmol) en DMA (6 ml) se agitó a 85°C durante 3 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8) para producir un sólido blanco. Éste se trituro con acetona, se filtró y se secó para producir 7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (75 mg, 30%).

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 2.03 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.53 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 6.60 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H) y 8.56 (s, 1H)

MS-ESI: 494 [M+H]⁺

Ejemplo 44



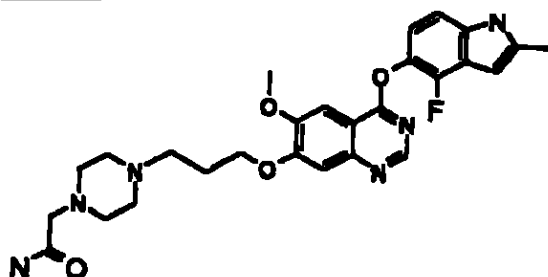
Una mezcla de 4-(7-azaindol-5-iloxy)-6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolina (87 mg, 0.2 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 34), yodoacetamida (41 mg, 0.22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (26 mg, 0.22 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a reflujo durante 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se cargó en una columna de sílice y se eluyó usando solvente cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8). Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron bajo vacío para producir un residuo, el cual se trituro con acetona, se filtró y se secó para producir 4-(7-azaindol-5-iloxy)-7-[3-(4-carbamoylmetil)piperazin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolina (62 mg, 63%).

280
7/2

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.07 (m, 2H), 2.51 (m, 10H), 2.96 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.22 (t, 2H), 5.57 (br s, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.96 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.78 (d, 1H); 8.21 (d, 1H); 8.53 (s, 1H) y 9.37 (s, 1H)

MS-ESI: 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 45 .

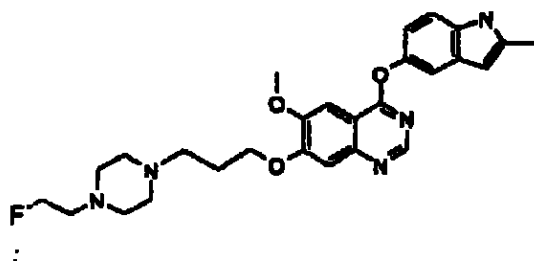


Una mezcla de 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)quinazolina (370 mg, 0.8 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 15), yodoacetamida (162 mg, 0.88 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (230 mg, 1.80 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a reflujo durante 1 hora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El solvente se retiró bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con solvente cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8). Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron bajo vacío para producir un sólido, el cual se trituró con acetona, se filtró y se secó para producir 7-[3-(4-carbamoylmetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (132 mg, 32%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.06 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (m, 10H), 2.95 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.21 (t, 2H), 5.33 (br s, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H)

MS-ESI: 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 46

281 ~~27~~

Una solución de 4-cloro-7-{3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolina (240 mg, 0.63 mmol) en DMA (5 ml) se trató con carbonato de potasio (96 mg, 0.69 mmol) y 5-hidroxi-2-metilindol (102 mg, 0.69 mmol), (WO 00/47212, Ejemplo 48), y se agitó a 85°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y el solvente se evaporó bajo vacío para producir un residuo, el cual se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8). La evaporación de las fracciones relevantes produjo un aceite, el cual cristalizó al triturarlo con éter para producir 7-{3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxi-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]quinazolina (150 mg, 48%).

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 2.06 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (m, 10H), 2.60 (t, 1H), 2.67 (t, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H)

MS-ESI: 494 [M+H]⁺

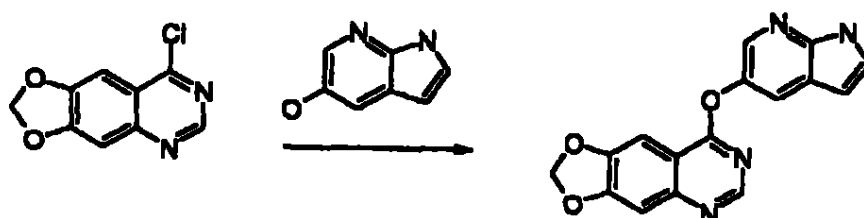
El material inicial se preparó en la siguiente forma:-

Una suspensión de 4-cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (202 mg, 0.96 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), en cloruro de metileno (10 ml) se trató con trifenilfosfina (352 mg, 1.35 mmol), 3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propan-1-ol (200 mg, 1.06 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 27), y azodicarboxilato de diisopropilo (226 mg, 1.15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se cargó en una columna de sílice y se eluyó usando cloruro de metileno/metanol (95/5). Las fracciones relevantes se combinaron y se evaporaron bajo vacío para producir 4-cloro-7-{3-[4-(2-fluoroetil)

piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolina (208 mg, 57%) como un sólido blanco.

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.12 (t, 2H), 2.57 (m, 10H), 2.66 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.28 (t, 2H), 4.49 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H) MS-ESI: 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 47.

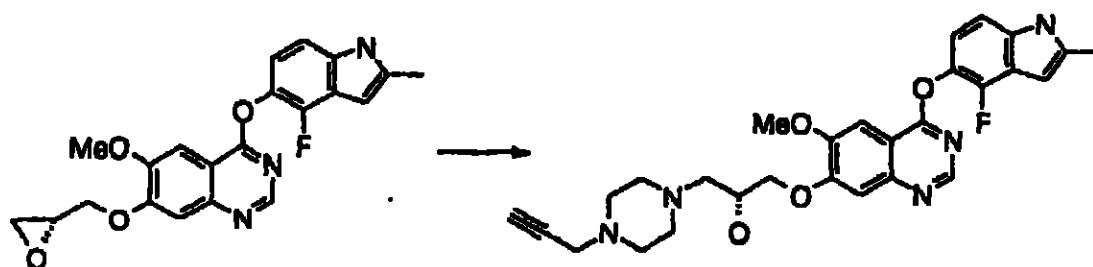


8-Cloro[1,3]dioxolo[4,5-g]quinazolina (100 mg, 0.48 mmol), (WO 9749688), se disolvió en dimetilacetamida (2.5 ml). Se agregaron 5-hidroxi-7-azaindol (71 mg, 0.53 mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), y carbonato de potasio (73 mg, 0.53 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (91/9) para proporcionar 4-(7-azaindol-5-iloxy)-6,7-metilenedioxiquinazolina (92 mg, 63%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 6.30 (s, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.75 (br s, 1H)

MS-ESI: 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 48



4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi]quinazolina (200 mg, 0.5 mmol) se disolvió en dimetilformamida (2 ml) y se agregó a una solución de sal de ácido di-trifluoacético de 1-prop-2-in-1-ilpiperazina (535 mg, 1.5 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 26), y carbonato de potasio (414 mg, 3 mmol) en dimetilformamida (3 ml). La reacción se calentó a 60°C y se dejó de un día para otro. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (94/6) para producir 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-[(2*R*)-2-hidroxi-3-[4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il]propoxi]-6-metoxiquinazolina (200 mg, 76%).

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 2.35 (s, 3H), 2.40 (m, 10H), 3.05 (t, 1H), 3.20 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.30 (br s, 1H)

MS-ESI: 520 [M+H]⁺

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

4-(4-Fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (339 mg, 1 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 7), se disolvió en dimetilacetamida (5 ml) bajo nitrógeno. Se agregaron (2*R*) tosilato de glicidilo (285 mg, 1.25 mmol) y carbonato de potasio (345 mg, 2.5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas, luego se calentó a 40°C y se dejó de un día para otro. El solvente se retiró bajo vacío y el residuo se porcionó entre agua y diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄).

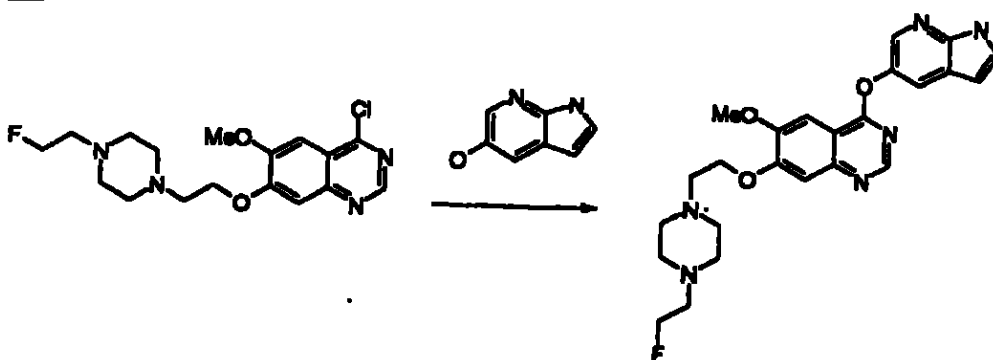
284 ✓

El residuo se purificó por cromatografía de columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (97/3) para producir 4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi] quinazolina (339 mg, 85%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 11.30 (br s, 1H)

MS-ESI: 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 49



4-Cloro-7-{2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolina (172 mg, 0.47 mmol) se disolvió en dimetilacetamida (5 ml). Se agregaron 5-hidroxi-7-azaíndol (69 mg, 0.51 mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), y carbonato de potasio (71 mg, 0.51 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (94/6). Las fracciones que contenían el producto esperado se evaporaron bajo vacío y el residuo se suspendió en acetona, se filtró y se secó bajo vacío para producir 4-(7-azaíndol-5-iloxi)-7-{2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolina (123 mg, 56%).

Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) 2.60 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.65 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H)

285 / 27

MS-ESI: 467 [M+H]⁺

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Sal diTFA de 1-(2-fluoroetil)piperazina (464 mg, 1.29 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 27), se disolvió en acetonitrilo (3.5 ml). Se agregaron carbonato de potasio (889 mg, 6.44 mmol) y 2-bromoetanol (95 μ l, 1.34 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C y se dejó de un día para otro. Se agregó más bromoetanol (95 μ l, 1.34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8) para producir 2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etanol (151 mg, 66%).

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 2.60 (m, 10H), 2.65 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 3.60 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 4.65 (t, 1H)

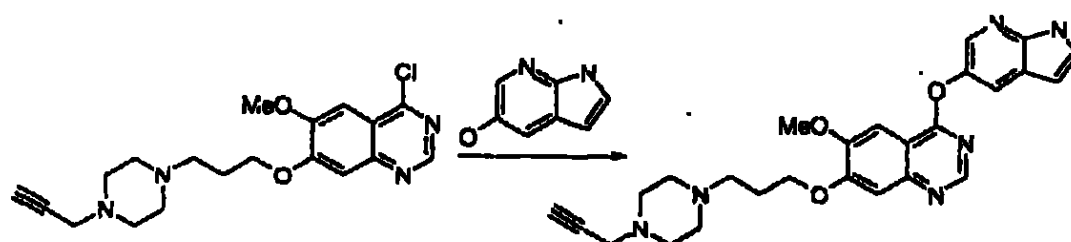
MS-ESI: 177 [M+H]⁺

4-Cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (146 mg, 0.69 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), se suspendió en diclorometano (7.5 ml). Se agregaron trifenilfosfina (254 mg, 0.97 mmol) y 2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etanol (134 mg, 0.76 mmol). A continuación se agregó gota a gota azadicarboxilato de diisopropilo (165 μ l, 0.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2.25 horas a temperatura ambiente y luego se cargó directamente en una columna de sílice y se eluyó con cloruro de metileno/metanol (92/8) para producir 4-cloro-7-{2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolina (172 mg, 67%).

Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) 2.65 (10H, m), 2.95 (2H, t), 4.05 (3H, s), 4.30 (2H, t), 4.50 (1H, t), 4.65 (1H, t), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.85 (1H, s)

MS-ESI: 369 y 371 [M+H]⁺

Ejemplo 50



4-Cloro-6-metoxi-7-[3-(4-prop-2-in-1-il)piperazin-1-il]propoxiquinazolina (300 mg, 0.8 mmol) se disolvió en dimetilacetamida (10 ml). Se agregaron 5-hidroxi-7-azaindol (118 mg, 0.88 mmol), (preparado como se describe para el material inicial en Ejemplo 2), y carbonato de potasio (122 mg, 0.88 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo resultante se preadsorbió en sílice y se eluyó con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (90/10) para producir 4-(7-azaindol-5-iloxy)-6-metoxi-7-[3-(4-prop-2-in-1-il)piperazin-1-il]propoxiquinazolina (288 mg, 76%).

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 10H), 3.10 (t, 1H), 3.25 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.20 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.75 (br s, 1H)
MS-ES: 473 (M⁺H)⁺

El material inicial se preparó en la siguiente forma:

Sal diTFA de 1-prop-2-in-1-ilpiperazina (704 mg, 2 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 26), se disolvió en acetonitrilo (5 ml). Se agregaron carbonato de potasio (1.38 g, 10 mmol) y 3-bromopropan-1-ol (180 µL, 2 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C durante 6.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró para producir un aceite. Éste se trituro con éter dietílico para producir un sólido blanco, el cual se porcionó entre diclorometano y agua. A continuación se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se concentró para producir 3-(4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il)propan-1-ol (286 mg, 79%).

Espectro ¹H NMR (CDCl₃) 1.70 (m, 2H), 2.25 (t, 1H), 2.60 (m, 10H), 3.25 (d, 2H), 3.80 (t, 2H)

MS-ESI: 183 [M+H]⁺

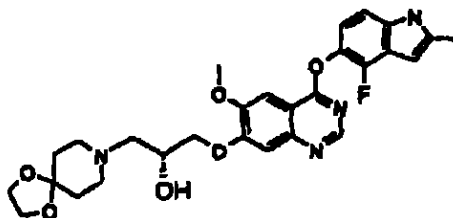
287

4-Cloro-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina (300 mg, 1.42 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 4), se suspendió en diclorometano (15 ml). Se agregaron trifenilfosfina (523 mg, 2 mmol) y 3-(4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il)propan-1-ol (267 mg, 1.46 mmol). Seguidamente se agregó gota a gota azadicarboxilato de diisopropilo (340 μ l, 1.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1.25 horas a temperatura ambiente y luego se cargó directamente en una columna de sílice, y se eluyó con cloruro de metileno/metanol (90/8 seguido por 90/10) para producir 4-cloro-6-metoxi-7-[3-(4-prop-2-in-1-ilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolina (409 mg, 77%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO- d_6) 1.95 (m, 2H), 2.45 (m, 10H), 3.10 (t, 1H), 3.20 (d, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)

MS-ESI: 375 y 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 51



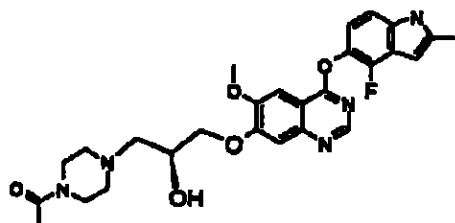
Una mezcla de 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi]quinazolina (200mg, 0.506 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 48), y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (195 μ l, 1.52 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 70°C bajo argón durante 3 horas. Los volátiles se retiraron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5 seguido por 90/10). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para producir 7-[(2*R*)-3-[(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)]-2-hidroxi-propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (190mg, 70%).

285
2

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.65 (t, 4H); 2.43 (s, 3H); 2.49-2.64 (m, 6H); 3.87 (s, 4H); 4.01 (s, 3H); 4.05 (br s, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.97 (d, 1H); 6.26 (s, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 11.31 (s, 1H)

MS-ESI : 539.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 52.

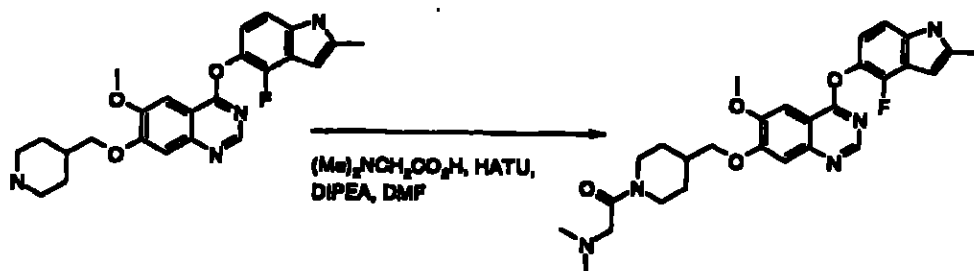


Usando un procedimiento análogo al descrito para la preparación de Ejemplo 51, 4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[(2*R*)-oxiran-2-ilmetoxi]quinazolina (200mg, 0.506 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 48), se hizo reaccionar con 1-acetilpiperazina (195mg, 1.51 mmol) para producir 7-[(2*R*)-3-[4-acetilpiperazin-1-il]-2-hidroxiopropoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina (175mg, 66%).

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 2.00 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.35-2.60 (m, 6H); 3.40-3.52 (m, 4H); 4.02 (s, 3H); 4.11 (br s, 1H); 4.15 (dd, 1H); 4.27 (dd, 1H); 5.05 (d, 1H); 6.26 (s, 1H); 7.01 (dd, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 11.36 (s, 1H)

MS-ESI: 524.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 53



289 
2

4-[(4-Fluoro-2-metil-1*H*-indol)-5-iloxi]-6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (500mg, 1.15 mmol), (preparada como se describe para el material inicial en Ejemplo 11), *N,N*-dimetilglicina (142mg, 1.37mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (523mg, 1.37mmol) se agitaron en *N,N*-dimetilformamida (4ml) y se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (399μl, 2.29mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera seguida por 2N hidróxido de sodio acuoso. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (98/2) para producir 7-[1-(*N,N*-dimetilaminoacetil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol)-5-iloxi]-6-metoxiquinazolina (455mg, 76%) como una espuma blanca.

MS-ESI: 522.1 [MH]⁺

Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) 1.33 (m, 2H); 1.87 (br d, 2H); 2.22 (m, 7H); 2.44 (s, 3H); 2.65 (br t, 1H); 3.10 (m, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.12 (m, 3H); 4.43 (br d, 1H); 6.27 (s, 1H); 7.01 (t, 1H); 7.18 (d, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 11.34 (br s, 1H)

Ejemplo 54

Las siguientes ilustran formulaciones farmacéuticas representativas que contienen el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable (a partir de ahora, compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)	<u>Tableta I</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	100
	Lactosa Ph.Eur	182.75
	Croscarmelosa sódica	12.0
	Pasta de almidón de maíz (5% p/v)	2.25
	Estearato de magnesio	3.0

290
1/2

(b)	<u>Tableta II</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	50
	Lactosa Ph.Eur	223.75
	Croscarmelosa sódica	6.0
	Almidón de maíz	15.0
	Polivinilpirrolidona (5% p/v pasta)	2.25
	Estearato de magnesio	3.0

(c)	<u>Tableta III</u>	<u>mg/tableta</u>
	Compuesto X	1.0
	Lactosa Ph.Eur	93.25
	Croscarmelosa sódica	4.0
	Pasta de almidón de maíz (5% p/v)	0.75
	Estearato de magnesio	1.0

(d)	<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
	Compuesto X	10
	Lactosa Ph.Eur	488.5
	Estearato de magnesio	1.5

(e)	<u>Inyección I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
	Compuesto X	5.0% p/v
	Solución 1M hidróxido de sodio	15.0 v/v
	Solución 0.1 M hidróxido de sodio	
	(para ajustar PH a 7.6)	
	Polietilen glicol 400	4.5% p/v
	Agua para inyección a 100%	

(f)	<u>Inyección II</u>	<u>(10 mg/ml)</u>
	Compuesto X	1.0% p/v
	Fosfato de sodio BP	3.6% p/v

291/292

	Solución 0.1M hidróxido de sodio	15.0% v/v
	Agua para inyección a 100%	

(g)	<u>Inyección I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
	Compuesto X	0.1% p/v
	Fosfato de sodio BP	2.26% p/v
	Ácido cítrico	0.38% p/v
	Polietilen glicol 400	3.5% p/v
	Agua para inyección a 100%	

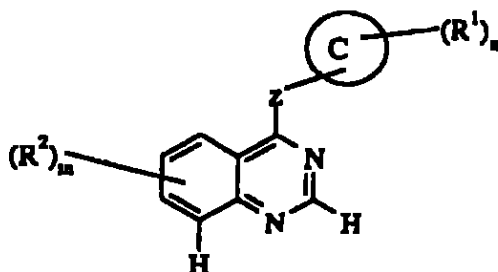
Nota

Las anteriores formulaciones pueden obtenerse por procedimientos tradicionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Las tabletas (a)-(c) pueden recubrirse con una cubierta gastrorresistente por medios tradicionales, por ejemplo aplicar una cubierta de ftalato de acetato de celulosa:

292

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



(I)

en donde:

anillo C es una fracción bicíclica o tricíclica de 8, 9, 10, 12 ó 13 miembros, la cual fracción puede ser saturada o insaturada, la cual puede ser aromática o no aromática, y la cual, de manera opcional, puede contener 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S;

Z es -O-, -NH- ó -S-;

n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

m es 0, 1, 2 ó 3; R² representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, C₁₋₃alquilsulfanilo, -NR³R⁴ (en donde R³ y R⁴, que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno o C₁₋₃alquilo), o R⁵X¹ (en donde X¹ representa un enlace directo, -O-, -CH₂-, -OC(O)-, -C(O)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁶C(O)-, -C(O)NR⁷-, -SO₂NR⁸-, -NR⁹SO₂- ó -NR¹⁰- (en donde R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo), y R⁵ se selecciona de uno de los siguientes veintidos grupos:

1) hidrógeno, oxiranilC₁₋₄alquilo o C₁₋₅alquilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo y amino;

2) C₁₋₅alquilX²C(O)R¹¹ (en donde X² representa -O- ó -NR¹²- (en el cual R¹² representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R¹¹ representa C₁₋₃alquilo, -NR¹³R¹⁴ ó -OR¹⁵ (en donde R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ que pueden ser los mismos o diferentes cada uno representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo));

293 ~~2~~
2

- 3) $C_{1-3}alquilX^3R^{16}$ (en donde X^3 representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-OC(O)-$, $-NR^{17}C(O)-$, $-C(O)NR^{18}-$, $-SO_2NR^{19}-$, $-NR^{20}SO_2-$ o $-NR^{21}-$ (en donde R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} cada uno representa independientemente hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$) y R^{16} representa hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo $C_{1-3}alquilo$ puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y $C_{1-4}alcoxi$, y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, $C_{1-4}cianoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}hidroxialquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $C_{1-4}aminoalquilo$, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alcoxi$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alcoxi$ y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_ganilloD$ (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $C_{1-4}alquilo$));
- 4) $C_{1-3}alquilX^4C_{1-3}alquilX^5R^{22}$ (en donde X^4 y X^5 que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{23}C(O)-$, $-C(O)NR^{24}-$, $-SO_2NR^{25}-$, $-NR^{26}SO_2-$ o $-NR^{27}-$ (en donde R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} y R^{27} cada uno representa independientemente hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$) y R^{22} representa hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$);
- 5) R^{28} (en donde R^{28} es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, $C_{1-4}cianoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}hidroxialquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $C_{1-4}aminoalquilo$, $C_{1-4}alquilamino$, $di(C_{1-4}alquil)amino$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-4}alcoxi$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-4}alcoxi$ y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_ganilloD$ (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $C_{1-4}alquilo$));

294

$\text{alquil})\text{aminoC}_{1-4}\text{alcoxi}$ y un grupo $\text{-(O)}_f(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})_g\text{anilloD}$ (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$));

- 6) $\text{C}_{1-5}\text{alquilR}^{28}$ (en donde R^{28} es como se define aquí);
- 7) $\text{C}_{2-5}\text{alquenilR}^{28}$ (en donde R^{28} es como se define aquí);
- 8) $\text{C}_{2-5}\text{alquinilR}^{28}$ (en donde R^{28} es como se define aquí);
- 9) R^{29} (en donde R^{29} representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, el cual grupo piridona, fenilo o heterocíclico aromático puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, amino, $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxi}$, $\text{C}_{1-4}\text{hidroxialquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{aminoalquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilamino}$, $\text{C}_{1-4}\text{hidroxialcoxi}$, carboxi, trifluorometilo, ciano, $\text{-C(O)NR}^{30}\text{R}^{31}$, $\text{-NR}^{32}\text{C(O)R}^{33}$ (en donde R^{30} , R^{31} , R^{32} y R^{33} , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$ o $\text{C}_{1-3}\text{alcoxiC}_{2-3}\text{alquilo}$) y un grupo $\text{-(O)}_f(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})_g\text{anilloD}$ (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$));
- 10) $\text{C}_{1-5}\text{alquilR}^{29}$ (en donde R^{29} es como se define aquí);
- 11) $\text{C}_{2-5}\text{alquenilR}^{29}$ (en donde R^{29} es como se define aquí);
- 12) $\text{C}_{2-5}\text{alquinilR}^{29}$ (en donde R^{29} es como se define aquí);
- 13) $\text{C}_{1-5}\text{alquilX}^6\text{R}^{29}$ (en donde X^6 representa -O- , -S- , -SO- , $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-NR}^{34}\text{C(O)-}$, $\text{-C(O)NR}^{35}\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{NR}^{36}\text{-}$, $\text{-NR}^{37}\text{SO}_2\text{-}$ o $\text{-NR}^{38}\text{-}$ (en donde R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} y R^{38} cada uno representa independientemente hidrógeno, $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$ o $\text{C}_{1-3}\text{alcoxiC}_{2-3}\text{alquilo}$) y R^{29} es como se define aquí);
- 14) $\text{C}_{2-5}\text{alquenilX}^7\text{R}^{29}$ (en donde X^7 representa -O- , -S- , -SO- , $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-NR}^{39}\text{C(O)-}$, $\text{-C(O)NR}^{40}\text{-}$, $\text{-SO}_2\text{NR}^{41}\text{-}$, $\text{-NR}^{42}\text{SO}_2\text{-}$ o $\text{-NR}^{43}\text{-}$ (en donde R^{39} , R^{40} , R^{41} , R^{42} y R^{43} cada uno representa independientemente hidrógeno, $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$ o $\text{C}_{1-3}\text{alcoxiC}_{2-3}\text{alquilo}$) y R^{29} es como se define aquí);

295/2

- 15) $C_{2-3}alquiniX^8R^{29}$ (en donde X^8 representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-O_2-$, $-NR^{44}C(O)-$, $-C(O)NR^{45}-$, $-SO_2NR^{46}-$, $-NR^{47}SO_2-$ o $-NR^{48}-$ (en donde R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} y R^{48} cada uno representa independientemente hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$) y R^{29} es como se define aquí);
- 16) $C_{1-4}alquilX^9C_{1-4}alquilR^{29}$ (en donde X^9 representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{49}C(O)-$, $-C(O)NR^{50}-$, $-SO_2NR^{51}-$, $-NR^{52}SO_2-$ o $-NR^{53}-$ (en donde R^{49} , R^{50} , R^{51} , R^{52} y R^{53} cada uno representa independientemente hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$) y R^{29} es como se define aquí);
- 17) $C_{1-4}alquilX^9C_{1-4}alquilR^{28}$ (en donde X^9 y R^{28} son como se define aquí);
- 18) $C_{2-3}alqueni$ lo el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, $C_{1-4}alquilamino$, N,N -di($C_{1-4}alquil$)amino, aminosulfonilo, N - $C_{1-4}alquilaminosulfonilo$ y N,N -di($C_{1-4}alquil$)aminosulfonilo;
- 19) $C_{2-3}alquini$ lo el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, $C_{1-4}alquilamino$, N,N -di($C_{1-4}alquil$)amino, aminosulfonilo, N - $C_{1-4}alquilaminosulfonilo$ y N,N -di($C_{1-4}alquil$)aminosulfonilo;
- 20) $C_{2-3}alqueniX^9C_{1-4}alquilR^{28}$ (en donde X^9 y R^{28} son como se define aquí);
- 21) $C_{2-3}alquiniX^9C_{1-4}alquilR^{28}$ (en donde X^9 y R^{28} son como se define aquí); y
- 22) $C_{1-4}alquilR^{54}(C_{1-4}alquilo)_q(X^9)_rR^{55}$ (en donde X^9 es como se define aquí, q es 0 ó 1, r es 0 ó 1, y R^{54} y R^{55} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo $C_{1-3}alquilo$ puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y $C_{1-4}alcoxi$ y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, $C_{1-4}cianoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}hidroxialquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilC_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}alcoxycarbonilo$, $C_{1-4}aminoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$).

296
7/2

alquilamino , $\text{di}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})\text{amino}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilaminoC}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{di}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})\text{aminoC}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilaminoC}_{1-4}\text{alcoxi}$, $\text{di}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})\text{aminoC}_{1-4}\text{alcoxi}$ y un grupo $(-\text{O}-)_f(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})_g\text{anilloD}$ (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$), con la condición que R^{54} no puede ser hidrógeno);

y adicionalmente en donde cualquier grupo $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$, $\text{C}_{2-3}\text{alquenilo}$ o $\text{C}_{2-3}\text{alquinilo}$ en R^5X^1 , el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino);

R^1 representa hidrógeno, oxo, halógeno, hidroxilo, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxi}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoximetilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcanoilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{haloalquilo}$, ciano, amino, $\text{C}_{2-3}\text{alquenilo}$, $\text{C}_{2-3}\text{alquinilo}$, $\text{C}_{1-3}\text{alcanoiloxi}$, nitro, $\text{C}_{1-4}\text{alcanoilamino}$, $\text{C}_{1-4}\text{alcoxycarbonilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilsulfanilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilsulfinilo}$, $\text{C}_{1-4}\text{alquilsulfonilo}$, carbamoilo, $\text{N-C}_{1-4}\text{alquilcarbamoilo}$, $\text{N,N-di}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})\text{carbamoilo}$, aminosulfonilo, $\text{N-C}_{1-4}\text{alquilaminosulfonilo}$, $\text{N,N-di}(\text{C}_{1-4}\text{alquil})\text{aminosulfonilo}$, $\text{N-(C}_{1-4}\text{alquilsulfonilo})\text{amino}$, $\text{N-(C}_{1-4}\text{alquilsulfonilo)-N-(C}_{1-4}\text{alquil})\text{amino}$, $\text{N,N-di}(\text{C}_{1-4}\text{alquilsulfonilo})\text{amino}$, una cadena $\text{C}_{3-7}\text{alquilenilo}$ unida a dos átomos de carbono de anillo C, $\text{C}_{1-4}\text{alcanoilaminoC}_{1-4}\text{alquilo}$, carboxi o un grupo $\text{R}^{56}\text{X}^{10}$ (en donde X^{10} representa un enlace directo, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{57}\text{C(O)}-$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{58}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{59}-$, $-\text{NR}^{60}\text{SO}_2-$ ó $-\text{NR}^{61}-$ (en donde R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} y R^{61} cada uno representa independientemente hidrógeno, $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$ o $\text{C}_{1-3}\text{alcoxiC}_{2-3}\text{alquilo}$), y R^{56} se selecciona de uno de los siguientes veintidós grupos:

23) hidrógeno, oxiranil $\text{C}_{1-4}\text{alquilo}$ o $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, cloro, bromo y amino;

24) $\text{C}_{1-3}\text{alquilX}^{11}\text{C(O)R}^{62}$ (en donde X^{11} representa $-\text{O}-$ ó $-\text{NR}^{63}-$ (en el cual R^{63} representa hidrógeno, $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$ o $\text{C}_{1-3}\text{alcoxiC}_{2-3}\text{alquilo}$) y R^{62} representa $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$, $-\text{NR}^{64}\text{R}^{65}$ ó $-\text{OR}^{66}$ (en donde R^{64} , R^{65} y R^{66} que pueden ser los mismos o diferentes cada uno representa hidrógeno, $\text{C}_{1-3}\text{alquilo}$ o $\text{C}_{1-3}\text{alcoxiC}_{2-3}\text{alquilo}$));

297
2/9/2

25) $C_{1-3}alquilX^{12}R^{67}$ (en donde X^{12} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NR⁶⁸C(O)-, -C(O)NR⁶⁹-, -SO₂NR⁷⁰-, -NR⁷¹SO₂- ó -NR⁷²- (en donde R⁶⁸, R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ y R⁷² cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁶⁷ representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo o un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo C₁₋₃alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno y C₁₋₄alcoxi, y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $(-O-)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo));

26) $C_{1-3}alquilX^{13}C_{1-3}alquilX^{14}R^{73}$ (en donde X^{13} y X^{14} que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁷⁴C(O)-, -C(O)NR⁷⁵-, -SO₂NR⁷⁶-, -NR⁷⁷SO₂- ó -NR⁷⁸- (en donde R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶, R⁷⁷ y R⁷⁸ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁷³ representa hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo);

27) R⁷⁹ (en donde R⁷⁹ es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋

298
299
300

f alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(-O-)_f(C_{1-4}$ alquilo) $_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo));

28) C_{1-3} alquil R^{79} (en donde R^{79} es como se define aquí);

29) C_{2-3} alquenil R^{79} (en donde R^{79} es como se define aquí);

30) C_{2-3} alquinil R^{79} (en donde R^{79} es como se define aquí);

31) R^{80} (en donde R^{80} representa un grupo piridona, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico aromático de 5-6 miembros (enlazado mediante carbono o nitrógeno) con 1-3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, el cual grupo piridona, fenilo o heterocíclico aromático puede llevar hasta 5 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxil, halógeno, amino, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} hidroxialcoxi, carboxi, trifluorometilo, ciano, $-C(O)NR^{81}R^{82}$, $-NR^{83}C(O)R^{84}$ (en donde R^{81} , R^{82} , R^{83} y R^{84} , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y un grupo $-(-O-)_f(C_{1-4}$ alquilo) $_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo));

32) C_{1-3} alquil R^{80} (en donde R^{80} es como se define aquí);

33) C_{2-3} alquenil R^{80} (en donde R^{80} es como se define aquí);

34) C_{2-3} alquinil R^{80} (en donde R^{80} es como se define aquí);

35) C_{1-3} alquil $X^{15}R^{80}$ (en donde X^{15} representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^{85}C(O)-$, $-C(O)NR^{86}-$, $-SO_2NR^{87}-$, $-NR^{88}SO_2-$ ó $-NR^{89}-$ (en donde R^{85} , R^{86} , R^{87} , R^{88} y R^{89} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{80} es como se define aquí);

36) C_{2-3} alquenil $X^{16}R^{80}$ (en donde X^{16} representa $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-O_2-$, $-NR^{90}C(O)-$, $-C(O)NR^{91}-$, $-SO_2NR^{92}-$, $-NR^{93}SO_2-$ ó $-NR^{94}-$ (en donde R^{90} , R^{91} , R^{92} , R^{93} y R^{94} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{80} es como se define aquí);

2990
262

- 37) $C_{2-3}alquinilX^{17}R^{80}$ (en donde X^{17} representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁹⁵C(O)-, -C(O)NR⁹⁶-, -SO₂NR⁹⁷-, -NR⁹⁸SO₂- ó -NR⁹⁹- (en donde R⁹⁵, R⁹⁶, R⁹⁷, R⁹⁸ y R⁹⁹ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁸⁰ es como se define aquí);
- 38) $C_{1-4}alquilX^{18}C_{1-4}alquilR^{80}$ (en donde X^{18} representa -O-, -S-, -O-, -SO₂-, -NR¹⁰⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰¹-, -SO₂NR¹⁰²-, -NR¹⁰³SO₂- ó -NR¹⁰⁴- (en donde R¹⁰⁰, R¹⁰¹, R¹⁰², R¹⁰³ y R¹⁰⁴ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) y R⁸⁰ es como se define aquí);
- 39) $C_{1-4}alquilX^{18}C_{1-4}alquilR^{79}$ (en donde X^{18} y R⁷⁹ son como se define aquí);
- 40) C₂₋₃alquenilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C₁₋₄alquilamino, N,N-di(C₁₋₄alquil)amino, aminosulfonilo, N-C₁₋₄alquilaminosulfonilo y N,N-di(C₁₋₄alquil)aminosulfonilo;
- 41) C₂₋₃alquinilo, el cual puede no sustituirse o sustituirse con uno o más grupos seleccionados de hidroxilo, fluoro, amino, C₁₋₄alquilamino, N,N-di(C₁₋₄alquil)amino, aminosulfonilo, N-C₁₋₄alquilaminosulfonilo y N,N-di(C₁₋₄alquil)aminosulfonilo;
- 42) $C_{2-3}alquenilX^{18}C_{1-4}alquilR^{79}$ (en donde X^{18} y R⁷⁹ son como se define aquí);
- 43) $C_{2-3}alquinilX^{18}C_{1-4}alquilR^{79}$ (en donde X^{18} y R⁷⁹ son como se define aquí); y
- 44) $C_{1-4}alquilR^{105}(C_{1-4}alquilo)_x(X^{18})_yR^{106}$ (en donde X^{18} es como se define aquí, x es 0 ó 1, y es 0 ó 1, y R¹⁰⁵ y R¹⁰⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C₁₋₃alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo C₁₋₃alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halogeno y C₁₋₄alcoxi, y el cual grupo cíclico puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋

200
10
2

C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(-O-)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado de 5-6 miembros con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo) con la condición que R^{105} no puede ser hidrógeno);

y adicionalmente en donde cualquier grupo C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo o C_{2-3} alquinilo en $R^{56}X^{10}$, el cual se enlaza a X^{10} , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino);

con la condición que uno o más R^1 y/o uno o más R^2 se seleccionan de uno o más de los siguientes cinco grupos:

(i) Q^1X^1 -

en donde X^1 es como se define aquí y Q^1 se selecciona de uno de los siguientes diez grupos:

11) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo y C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo y el cual grupo heterocíclico puede llevar en forma opcional 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C_{1-}

301
20/2/2003

cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $-(O-)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo cíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo));

12) C₁₋₃alquilW¹Q² (en donde W¹ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴-, -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- o -NQ⁷- (en donde Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ y Q⁷ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo o C₁₋₄haloalquilo) y Q² es como se define aquí; C₁₋₃alquilQ² (en donde Q² es como se define aquí); C₂₋₃alquenilQ² (en donde Q² es como se define aquí);

13) C₁₋₃alquilQ² (en donde Q² es como se define aquí);

14) C₂₋₃alquenilQ² (en donde Q² es como se define aquí);

15) C₂₋₃alquinilQ² (en donde Q² es como se define aquí);

16) C₁₋₄alquilW²C₁₋₄alquilQ² (en donde W² representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- o -NQ¹²- (en donde Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ y Q¹² cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo o C₁₋₄haloalquilo) y Q² es como se define aquí);

17) C₂₋₃alquenilW²C₁₋₄alquilQ² (en donde W² y Q² son como se define aquí);

18) C₂₋₃alquinilW²C₁₋₄alquilQ² (en donde W² y Q² son como se define aquí);

19) C₁₋₄alquilQ¹³(C₁₋₄alquilo)_j(W²)_kQ¹⁴ (en donde W² es como se define aquí, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q¹³ y Q¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C₁₋₃alquilo, ciclopentilo, ciclohexilo y un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el

352.
29
3

cual grupo C_{1-3} alquilo puede llevar 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, hidroxí, halógeno y C_{1-4} alcoxi y el cual grupo cíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxí, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, $di(C_{1-4}$ alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(-O-)_f(C_{1-4}$ alquilo)_ganilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo), con las condiciones que Q^{13} no puede ser hidrógeno y uno o los dos de Q^{13} y Q^{14} tiene que ser un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, como se define aquí, el cual grupo heterocíclico lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, $di(C_{1-4}$ alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo y C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo y el cual grupo heterocíclico lleva en forma opcional 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de los definidos aquí);

20) C_{1-4} alquil $Q^{13}C_{1-4}$ alcanoil Q^{14n} en donde Q^{13} es como se define aquí y no es hidrógeno y Q^{14n} es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y, de manera opcional, un átomo adicional de nitrógeno en donde

303
263

Q^{14n} se enlaza a C_{1-6} alcanoilo a través de un átomo de nitrógeno y en donde Q^{14n} lleva en forma opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-6} fluoroalquilo, C_{1-6} alcanoilo, amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-6} alcanoilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} fluoroalcanoilo, carbamoilo, C_{1-4} alquilcarbamoilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoilo, carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarbamoil C_{1-6} alquilo, di(C_{1-4} alquil)carbamoil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxí, halógeno, ciano, C_{1-4} cianoalquilo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilsulfonil C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxycarbonilo, C_{1-4} aminoalquilo, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquil)amino, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alquilo, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilamino C_{1-4} alcoxi, di(C_{1-4} alquil)amino C_{1-4} alcoxi y un grupo $-(O-)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 5-6 miembros, con 1-2 heteroátomos, seleccionados independientemente de O, S y N, el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo);

y adicionalmente en donde cualquier grupo C_{1-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo o C_{2-3} alquinilo en Q^1X^1 -, el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxí, halógeno y amino);

(ii) $Q^{15}W^3$ -

en donde W^3 representa $-NQ^{16}C(O)-$, $-C(O)NQ^{17}-$, $-SO_2NQ^{18}-$, $-NQ^{19}SO_2-$ o $-NQ^{20}-$ (en donde Q^{16} , Q^{17} , Q^{18} , Q^{19} y Q^{20} cada uno representa independientemente C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo, C_{1-4} haloalquilo), y Q^{15} es C_{1-6} haloalquilo, C_{2-3} alquenilo o C_{2-3} alquinilo;

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$ - en donde W^4 representa $-NQ^{22}C(O)-$, $-C(O)NQ^{23}-$, $-SO_2NQ^{24}-$, $-NQ^{25}SO_2-$ o $-NQ^{26}-$ (en donde Q^{22} , Q^{23} , Q^{24} , Q^{25} y Q^{26} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo, C_{2-3} alquenilo, C_{2-3} alquinilo o C_{1-4} haloalquilo), y Q^{21} representa C_{1-6} haloalquilo, C_{2-3} alquenilo o C_{2-3} alquinilo, y X^1 es como se define aquí;

(iv) $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1$ -, $Q^{28}C_{2-3}alquenalX^1$ - o $Q^{28}C_{2-3}alquinilX^1$ - en donde X^1 es como se define aquí y Q^{28} es un grupo imidazolidinilo el cual lleva dos

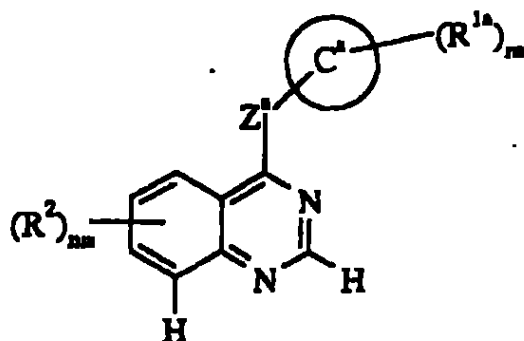
309
202

sustituyentes oxo y un grupo C_{1-6} alquilo o C_{3-10} cicloalquilo el cual grupo C_{1-6} alquilo o C_{3-10} cicloalquilo puede llevar un sustituyente hidroxilo en el átomo de carbono, el cual se enlaza al grupo imidazolidinilo, y en donde el C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alquenilo o C_{1-3} alquinilo enlazado a X^1 puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino; y

(v) $Q^{29}C_{1-3}$ alquil X^1 -, $Q^{29}C_{2-3}$ alquenil X^1 - o $Q^{29}C_{2-3}$ alquinil X^1 - en donde X^1 es como se define aquí, el C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alquenilo o C_{1-3} alquinilo enlazado a X^1 puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino y Q^{29} es un grupo 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo, el cual puede representarse:

o R^1 puede seleccionarse de cualquiera de los grupos definidos aquí y R^2 es 6,7-metilendioxi ó 6,7-etilendioxi;
o una sal de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula Ia:



(Ia)

en donde:

anillo C^a es indolilo, indazolilo o azaindolilo;

R^{1a} se selecciona de oxo, hidroxilo, C_{1-2} alcoximetilo, amino, halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, trifluorometilo, ciano, nitro, C_{1-3} alcanoilo,

(i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define en reivindicación 1,

(ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define en reivindicación 1,

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}$ alquil X^1 - en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define en

30635

reivindicación 1;

R^2 es como se define en reivindicación 1;

ma es 0, 1, 2 ó 3;

Z^a es -O- ó -S-;

y na es 0, 1 ó 2;

con la condición que por lo menos un R^2 se selecciona de (i), (ii), (iii), (iv) o (v) como se define en reivindicación 1 en las definiciones de R^2 , y/o R^{1a} se selecciona de (i), (ii) y (iii) como se define aquí,

o R^2 es 6,7-metilendioxi ó 6,7-etilendioxi;

o una sal de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde ma es 2.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde R^2 se selecciona de uno de los cinco grupos:

(i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define en reivindicación 1;

(ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define en reivindicación 1;

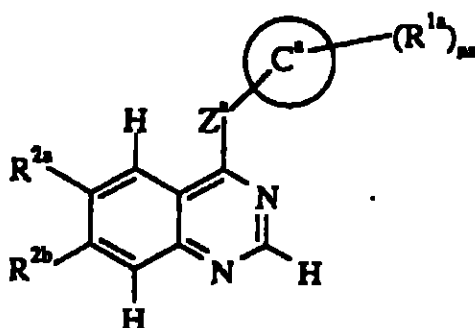
(iii) $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1-$ en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define en reivindicación 1;

(iv) $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1-$, $Q^{28}C_{2-5}alquenilX^1-$ o $Q^{28}C_{2-5}alquinilX^1-$ en donde Q^{28} y X^1 son como se define en reivindicación 1; y

(v) $Q^{29}C_{1-3}alquilX^1-$, $Q^{29}C_{2-5}alquenilX^1-$ o $Q^{29}C_{2-5}alquinilX^1-$ en donde Q^{29} y X^1 son como se define en reivindicación 1;

y/o R^2 representa metoxi, o R^2 representa 6,7-metilendioxi ó 6,7-etilendioxi.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula II:

306
70
3

(II)

en donde:

anillo C^a es indolilo, indazolilo o azaindolilo;

R^{1a} se selecciona de oxo, hidroxilo, C_{1-2} alcoximetilo, amino, halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, trifluorometilo, ciano, nitro, C_{1-3} alcanoilo,

(i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define en reivindicación 1;

(ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define en reivindicación 1; y

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-5}$ alquil X^1 - en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define en reivindicación 1;

R^{2a} y R^{2b} , se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, trifluorometilo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} alcoxi, C_{1-3} alquilsulfanilo, $-NR^{3a}R^{4a}$ (en donde R^{3a} y R^{4a} , que pueden ser los mismos o diferentes, cada uno representa hidrógeno o C_{1-3} alquilo),

(i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define en reivindicación 1,

(ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define en reivindicación 1,

(iii) $Q^{21}W^4C_{1-5}$ alquil X^1 - en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define en reivindicación 1,

(iv) $Q^{28}C_{1-5}$ alquil X^1 -, $Q^{28}C_{2-5}$ alquenil X^1 - ó $Q^{28}C_{2-5}$ alquinil X^1 - en donde Q^{28} y X^1 son como se define en reivindicación 1 ó

(v) $Q^{29}C_{1-5}$ alquil X^1 -, $Q^{29}C_{2-5}$ alquenil X^1 - ó $Q^{29}C_{2-5}$ alquinil X^1 - en donde Q^{29} y X^1 son como se define en reivindicación 1, ó R^{2a} y R^{2b} juntos forman 6,7-metilendioxi ó 6,7-etilendioxi;

Z^a es -O- ó -S-;

y na es 0, 1 ó 2;

con la condición que por lo menos uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona de (i), (ii),

357
803

(iii), (iv) o (v) como se define aquí y/o R^{1a} se selecciona de (i), (ii) y (iii) como se define aquí, o R^{2a} y R^{2b} juntos forman 6,7-metilendioxi o 6,7-etilendioxi;

o una sal de los mismos.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde R^{1a} es fluoro o metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6 en donde Z^a es -O-.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 y 7 en donde R^{2a} es metoxi y R^{2b} se selecciona de uno de los cinco grupos siguientes:

- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define en reivindicación 1;
- (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define en reivindicación 1;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-5}alquilX^1$ - en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define en reivindicación 1;
- (iv) $Q^{28}C_{1-5}alquilX^1$ -, $Q^{28}C_{2-5}alquenilX^1$ - ó $Q^{28}C_{2-5}alquinilX^1$ - en donde Q^{28} y X^1 son como se define en reivindicación 1; y
- (v) $Q^{29}C_{1-5}alquilX^1$ -, $Q^{28}C_{2-5}alquenilX^1$ - ó $Q^{29}C_{2-5}alquinilX^1$ - en donde Q^{29} y X^1 son como se define en reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 y 7 en donde R^{2b} es metoxi y R^{2a} se selecciona de uno de los cinco grupos siguientes:

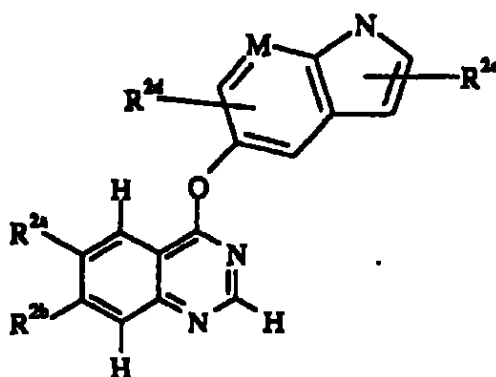
- (i) Q^1X^1 en donde Q^1 y X^1 son como se define en reivindicación 1;
- (ii) $Q^{15}W^3$ en donde Q^{15} y W^3 son como se define en reivindicación 1;
- (iii) $Q^{21}W^4C_{1-5}alquilX^1$ - en donde Q^{21} , W^4 y X^1 son como se define en reivindicación 1;
- (iv) $Q^{28}C_{1-5}alquilX^1$ -, $Q^{28}C_{2-5}alquenilX^1$ - ó $Q^{28}C_{2-5}alquinilX^1$ - en donde Q^{28} y X^1 son como se define en reivindicación 1; y

308
702

(v) $Q^{29}C_{1-5}alquilX^1$ -, $Q^{29}C_{2-5}alquenilX^1$ - ó $Q^{29}C_{2-5}alquinilX^1$ - en donde Q^{29} y X^1 son como se define en reivindicación 1.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 en donde el anillo C^b es indol-5-ilo, indol-6-ilo, 7-azaindol-5-ilo, indazol-5-ilo o indazol-6-ilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 de la fórmula IIId:



(IIId)

en donde:

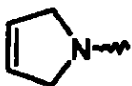
M es -CH- ó -N-;

R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se selecciona de hidrógeno y metilo;

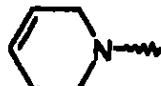
R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

Uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro es Q^1X^1 en donde X^1 es como se define en reivindicación 1 y Q^1 se selecciona de uno de los diez grupos siguientes:

1) Q^2 (en donde Q^2 es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



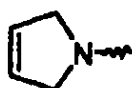
y



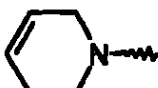
el cual grupo heterocíclico lleva por lo menos un sustituyente seleccionado

209
 10
 3

de C₂₋₅alquenilo, C₂₋₅alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo, aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₆alcanoilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄fluoroalcanoilo, carbamoilo, C₁₋₄alquilcarbamoilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilcarbamoilC₁₋₆alquilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo y C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo y el cual grupo heterocíclico puede llevar en forma opcional 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de C₂₋₅alquenilo, C₂₋₅alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo, aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₆alcanoilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄fluoroalcanoilo, carbamoilo, C₁₋₄alquilcarbamoilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilcarbamoilC₁₋₆alquilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $(-O-)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo))

2) C₁₋₅alquilW¹Q² (en donde W¹ representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -OC(O)-, -NQ³C(O)-, -C(O)NQ⁴ -SO₂NQ⁵-, -NQ⁶SO₂- o -NQ⁷- (en donde Q³, Q⁴, Q⁵, Q⁶ y Q⁷ cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₂alquilo, C₁₋₂alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₅alquenilo, C₂₋₅alquinilo o C₁₋₄haloalquilo) y Q² es como se define aquí;

3) C₁₋₅alquilQ² (en donde Q² es como se define aquí);

4) C₂₋₅alquenilQ² (en donde Q² es como se define aquí);

5) C₂₋₅alquinilQ² (en donde Q² es como se define aquí);

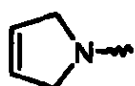
30
7
3

6) $C_{1-4}alquilW^2C_{1-4}alquilQ^2$ (en donde W^2 representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NQ⁸C(O)-, -C(O)NQ⁹-, -SO₂NQ¹⁰-, -NQ¹¹SO₂- ó -NQ¹²- (en donde Q⁸, Q⁹, Q¹⁰, Q¹¹ y Q¹² cada uno representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo o C₁₋₄haloalquilo) y Q² es como se define aquí);

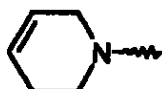
7) $C_{2-3}alqueniW^2C_{1-4}alquilQ^2$ (en donde W^2 y Q² son como se define aquí);

8) $C_{2-3}alquiniW^2C_{1-4}alquilQ^2$ (en donde W^2 y Q² son como se define aquí);

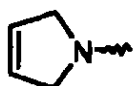
9) $C_{1-4}alquilQ^{13}(C_{1-4}alquilo)_j(W^2)_kQ^{14}$ (en donde W^2 es como se define aquí, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q¹³ y Q¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



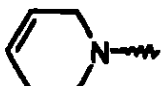
y



el cual grupo heterocíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo, aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₆alcanoilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄fluoroalcanoilo, carbamoilo, C₁₋₄alquilcarbamoilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilcarbamoilC₁₋₆alquilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo, C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, C₁₋₄cianoalquilo, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄hidroxialquilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alcoxycarbonilo, C₁₋₄aminoalquilo, C₁₋₄alquilamino, di(C₁₋₄alquil)amino, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alquilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₄alcoxi, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₄alcoxi y un grupo $-(O)_f(C_{1-4}alquilo)_g$ anilloD (en donde f es 0 ó 1, g es 0 ó 1 y anillo D se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y

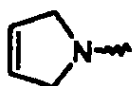


el cual grupo heterocíclico puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de C₁₋₄alquilo) con la condición que por lo menos uno de Q¹³ y Q¹⁴ lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de C₂₋₃alquenilo, C₂₋

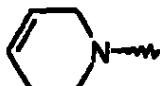
311
21
3

3alquinilo, C₁₋₄fluoroalquilo, C₁₋₄alcanoilo, aminoC₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₆alcanoilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄fluoroalcanoilo, carbamoilo, C₁₋₄alquilcarbamoilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilcarbamoilC₁₋₆alquilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo y C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo); y

10) C₁₋₄alquilQ¹³C₁₋₄alcanoilQ¹⁴ⁿ en donde Q¹³ es como se define aquí y Q¹⁴ⁿ se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



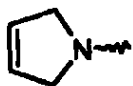
y



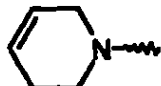
en donde Q¹⁴ⁿ se enlaza a C₁₋₆alcanoilo a través de un átomo de nitrógeno; y adicionalmente en donde cualquier grupo C₁₋₃alquilo, C₂₋₃alquenilo o C₂₋₃alquinilo en Q¹X¹-, el cual se enlaza a X¹, puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino; o una sal de los mismos.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en donde uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro es Q¹X¹ en donde X¹ es -O- y Q¹ se selecciona de uno de los siguientes cuatro grupos:

1) Q² (en donde Q² es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



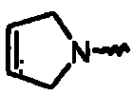
el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₄alcanoilo, aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₆alcanoilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₆fluoroalcanoilo, carbamoilo, C₁₋₄alquilcarbamoilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilcarbamoilC₁₋₆alquilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilsulfonilo y C₁₋₄fluoroalquilsulfonilo;

2) C₁₋₃alquilQ² (en donde Q² es como se define aquí);

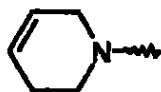
3) C₁₋₄alquilW²C₁₋₄alquilQ² (en donde W² es como se define en reivindicación 11 y Q² es como se define aquí);

312
M
3

4) $C_{1-4}alquilQ^{13}(C_{1-4}alquilo)_j(W^2)_kQ^{14}$ (en donde W^2 es como se define en reivindicación 11, j es 0 ó 1, k es 0 ó 1, y Q^{13} y Q^{14} se seleccionan cada uno independientemente de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo,



y



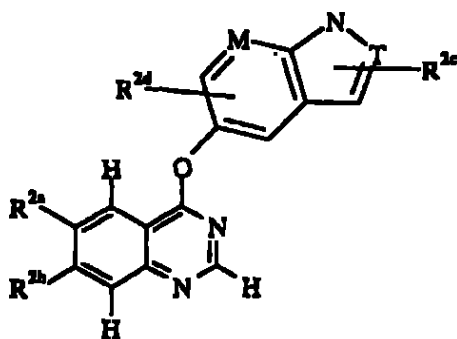
,

el cual grupo heterocíclico puede llevar 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de $C_{2-6}alquenoilo$, $C_{2-6}alquinoilo$, $C_{1-4}alcanoilo$, $aminoC_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-6}alcanoilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}fluoroalcanoilo$, $carbamoilo$, $C_{1-4}alquilcarbamoilo$, $di(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, $carbamoilC_{1-6}alquilo$, $C_{1-4}alquilcarbamoilC_{1-6}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)carbamoilC_{1-6}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilo$, $C_{1-4}fluoroalquilsulfonilo$, oxo, hidroxilo, halógeno, ciano, $C_{1-4}cianoalquilo$, $C_{1-4}alquilo$, $C_{1-4}hidroxialquilo$, $C_{1-4}alcoxi$, $C_{1-4}alcoxiC_{1-4}alquilo$;

con la condición que por lo menos uno de Q^{13} y Q^{14} lleva por lo menos un sustituyente seleccionado de $C_{2-6}alquenoilo$, $C_{2-6}alquinoilo$, $C_{1-4}alcanoilo$, $aminoC_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-4}alquilaminoC_{1-6}alcanoilo$, $di(C_{1-4}alquil)aminoC_{1-6}alcanoilo$, $C_{1-6}fluoroalcanoilo$, $carbamoilo$, $C_{1-4}alquilcarbamoilo$, $di(C_{1-4}alquil)carbamoilo$, $carbamoilC_{1-6}alquilo$, $C_{1-4}alquilcarbamoilC_{1-6}alquilo$, $di(C_{1-4}alquil)carbamoilC_{1-6}alquilo$, $C_{1-4}alquilsulfonilo$ y $C_{1-4}fluoroalquilsulfonilo$);

y adicionalmente en donde cualquier grupo $C_{1-6}alquilo$, en Q^1X^1 , el cual se enlaza a X^1 , puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno y amino.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 de la fórmula IIh:



(IIh)

313
311
3

en donde:

M y T cada uno representa independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno con la condición que M y T no pueden ser ambos átomos de nitrógeno;

R^{2c} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 5 miembros y se selecciona de hidrógeno y metilo;

R^{2d} se enlaza a un átomo de carbono del anillo de 6 miembros y se selecciona de hidrógeno y fluoro;

cualquiera de los dos R^{2a} y R^{2b} forman 6,7-metilendioxi o

uno de R^{2a} y R^{2b} es metoxi y el otro se selecciona de uno de los siguientes cuatro grupos:

(a) Q¹X¹-

en donde X¹ es -O- y Q¹ se selecciona de uno de los siguientes tres grupos:

4) Q² (en donde Q² es un grupo heterocíclico seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, el cual grupo heterocíclico lleva un sustituyente seleccionado de C₂₋₃alquenilo, C₂₋₃alquinilo, C₁₋₆fluoroalquilo, C₁₋₆alcanoilo, aminoC₁₋₆alcanoilo, C₁₋₄alquilaminoC₁₋₆alcanoilo, di(C₁₋₄alquil)aminoC₁₋₆alcanoilo, carbamoilo, C₁₋₄alquilcarbamoilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilo, carbamoilC₁₋₆alquilo, C₁₋₄alquilcarbamoilC₁₋₆alquilo, di(C₁₋₄alquil)carbamoilC₁₋₆alquilo y C₁₋₆alquilsulfonilo;

5) C₁₋₃alquilQ² (en donde Q² es como se define aquí); y

6) C₁₋₄alquilW²C₁₋₄alquilQ² (en donde W² representa -O- y Q² es como se define aquí);

y adicionalmente en donde cualquier grupo C₁₋₃alquilo en Q¹X¹-, el cual se enlaza a X¹, puede llevar uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo;

(e) Q²¹W⁴C₁₋₃alquilX¹- (en donde X¹ es -O-, W⁴ es NQ²⁶ (en donde Q²⁶ es hidrógeno o C₁₋₃alquilo) y Q²¹ es C₂₋₃alquinilo);

(f) Q²⁸C₁₋₃alquilX¹- en donde X¹ es -O- y Q²⁸ es un grupo imidazolidinilo, el cual lleva dos sustituyentes oxo y un grupo C₁₋₆alquilo, el cual grupo C₁₋₆alquilo lleva un sustituyente hidroxilo en el átomo de carbono, el cual se enlaza al grupo imidazolidinilo; y

319
2
3

(g) $Q^{29}C_{1-5}alquilX^1$ en donde X^1 es -O- y Q^{29} es un grupo 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ilo;

o una sal de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

4-(7-azaíndol-5-iloxi)-7-metoxi-6-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,

6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(7-azaíndol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina,

4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-{[(2*S*)-1-isobutirilpirrolidin-2-il]metoxi}-6-metoxiquinazolina,

4-(7-azaíndol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(4-carbamoilpiperazin-1-il)propoxi]quinazolina,

6-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxil-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina,

6-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina,

7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-(7-azaíndol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina,

4-(7-azaíndol-5-iloxi)-7-[3-(4-carbamoilmetil)piperazin-1-il)propoxi]-6-metoxiquinazolina,

4-(7-azaíndol-5-iloxi)-7-{2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}-6-metoxiquinazolina,

4-(7-azaíndol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[3-(4-prop-2-in-1-il)piperazin-1-il)propoxi]quinazolina,

7-[1-(*N,N*-dimetilaminoacetil)piperidin-4-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol)-5-iloxi]-6-metoxiquinazolina,

y sales de las mismas.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina,

35
70
3

7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina,
4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,
4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-[2-(*N*-metil-*N*-prop-2-in-1-ilamino)etoxi]quinazolina,
4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-metoxi-6-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,
4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)propoxi)quinazolina,
6-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoroindol-5-iloxi)-7-metoxiquinazolina,
7-[(1-acetilpiperidin-4-il)metoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-[(2*S*)-1-acetilpirrolidin-2-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-[(2*R*)-1-acetilpirrolidin-2-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-[1-(2,2,2-trifluometil)piperidia-4-ilmetoxi]quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}quinazolina,
7-{2-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]etoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-{2-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]etoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-[(1-isobutirilpiperidin-4-il)metoxi]-6-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-[(2*R*)-1-isobutirilpirrolidin-2-il]metoxi}-6-metoxiquinazolina,

316
~~316~~
316

4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]metoxi}quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{[(2*S*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{[(2*R*)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina,
7-[3-(4-allilpiperazin-1-il)propoxi]-4-(7-azaindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metilindol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-{3-[4-(2-propinil)piperazin-1-il]propoxi}quinazolina,
7-{3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-(1*H*-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina,
7-[(2*S*)-1-carbamoilpirrolidin-2-ilmetoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-{3-[4-carbamoilpiperazin-1-il]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-{3-[2,5-dioxo-4-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazolidin-1-il]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina,
6-[(1-acetilpiperidin-4-il)oxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxiquinazolina,
4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-metoxi-6-{[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]oxi}quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxi-7-(2-[*N*-metil-*N*-(2-propinil)amino]etoxi}quinazolina,
7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-6-metoxi-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]quinazolina,
7-[3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-[3-(4-carbamoilmetilpiperazin-1-il)propoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,

312
8/13

7-{3-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxi-4-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]quinazolina,
4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-7-[(2*R*)-2-hidroxi-3-[4-prop-2-in-1-il]piperazin-1-il]propoxi}-6-metoxiquinazolina,
7-[(2*R*)-3-[(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)]-2-hidroxi]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
7-[(2*R*)-3-[4-acetilpiperazin-1-il]-2-hidroxi]propoxi}-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina,
y sales de las mismas.

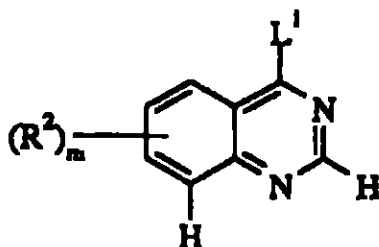
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es 7-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi)-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina y sales de la misma.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es 7-[2-(4-acetilpiperazin)-1-il]etoxi]-4-[(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-il)oxi]-6-metoxiquinazolina y sales de la misma.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 5 en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula I o sal del mismo, el cual comprende:

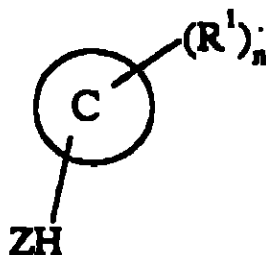
(a) la reacción de un compuesto de fórmula III:



(III)

318
7/1
3

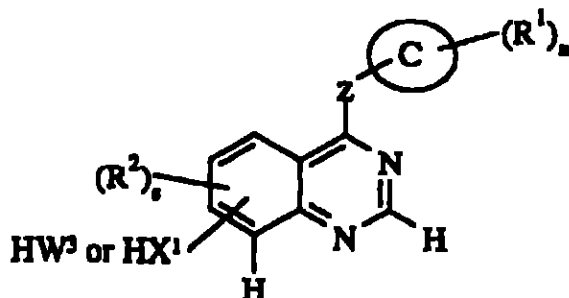
(en donde R^2 y m son como se define en reivindicación 1 y L^1 es una fracción desplazable), con un compuesto de fórmula IV:



(IV)

(en donde anillo C, R^1 , Z y n son como se define en reivindicación 1);

(b) un compuesto de fórmula I y sales del mismo en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ ó $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$, en donde R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} y W^4 son como se define en reivindicación 1, y X^1 es -O-, -S-, -OC(O)- o -NR¹⁰- (en donde R^{10} representa independientemente hidrógeno, C₁₋₃alquilo o C₁₋₃alcoxiC₂₋₃alquilo) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula V:



(V)

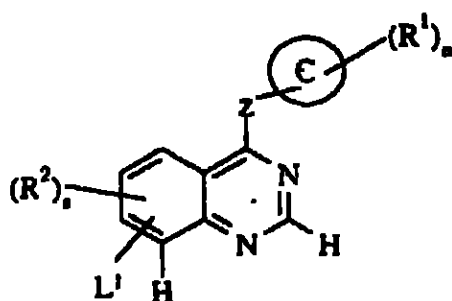
(en donde anillo C, Z, W^3 , R^1 , R^2 y n son como se define en reivindicación 1 y X^1 es como se define en esta sección y s es un entero de 0 a 2) con uno de los compuestos de las fórmula VIa-d:

R^5-L^1	(VIa)
Q^1-L^1	(VIb)
$Q^{15}-L^1$	(VIc)
$Q^{21}-W^4-C_{1-3}alquil-L^1$	(VIId)

319
322

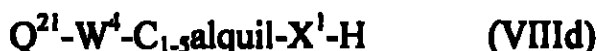
(en donde R^5 , Q^1 , Q^{15} , Q^{21} y W^4 son como se define en reivindicación 1 y L^1 es como se define aquí);

(c) un compuesto de fórmula I y sales del mismo en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{15}W^3$ ó $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$, en donde R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} y W^4 son como se define en reivindicación 1, y X^1 es -O-, -S-, -OC(O)- o -NR¹⁰- (en donde R^{10} representa hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula VII:



(VII)

con uno de los compuestos de las fórmulas VIIIa-d:



(en donde s y L^1 son como se define aquí, R^1 , R^2 , R^5 , Q^1 , Q^{15} , W^3 , Q^{21} , W^4 , anillo C, Z y n son todos como se define en reivindicación 1 y X^1 es como se define en esta sección);

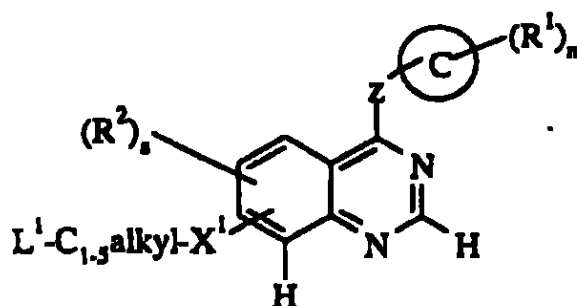
(d) un compuesto de fórmula I y sales del mismo en donde por lo menos un R^2 es R^5X^1 , Q^1X^1 , $Q^{21}W^4C_{1-3}alquilX^1$, $Q^{28}C_{1-3}alquilX^1$ ó $Q^{29}C_{1-3}alquilX^1$ en donde X^1 es como se define en reivindicación 1, R^5 es $C_{1-3}alquilR^{113}$, en donde R^{113} se selecciona de uno de los siguientes nueve grupos:

1) $X^{19}C_{1-3}alquil$ (en donde X^{19} representa -O-, -S-, -SO₂-, -NR¹¹⁴C(O)- ó -NR¹¹⁵SO₂- (en donde R^{114} y R^{115} que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno hidrógeno, $C_{1-3}alquilo$ o $C_{1-3}alcoxiC_{2-3}alquilo$);

320
Z
3

- 2) $\text{NR}^{116}\text{R}^{117}$ (en donde R^{116} y R^{117} que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo);
 - 3) $\text{X}^{20}\text{C}_{1-3}\text{alquilX}^5\text{R}^{22}$ (en donde X^{20} representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{118}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^{119}\text{SO}_2-$ ó $-\text{NR}^{120}-$ (en donde R^{118} , R^{119} , y R^{120} que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y X^5 y R^{22} son como se define en reivindicación 1);
 - 4) R^{28} (en donde R^{28} es como se define en reivindicación 1);
 - 5) $\text{X}^{21}\text{R}^{29}$ (en donde X^{21} representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{121}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^{122}\text{SO}_2-$, ó $-\text{NR}^{123}-$ (en donde R^{121} , R^{122} , y R^{123} que pueden ser los mismos o diferentes son cada uno hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{29} es como se define en reivindicación 1); y
 - 6) $\text{X}^{22}\text{C}_{1-3}\text{alquilR}^{29}$ (en donde X^{22} representa $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{124}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^{125}\text{SO}_2-$ ó $-\text{NR}^{126}-$ (en donde R^{124} , R^{125} y R^{126} cada uno representa independientemente hidrógeno, C_{1-3} alquilo o C_{1-3} alcoxi C_{2-3} alquilo) y R^{29} es como se define en reivindicación 1);
 - 7) R^{29} (en donde R^{29} es como se define en reivindicación 1);
 - 8) $\text{X}^{22}\text{C}_{1-4}\text{alquilR}^{28}$ (en donde X^{22} y R^{28} son como se define en reivindicación 1); y
 - 9) $\text{R}^{54}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})_q(\text{X}^9)_r\text{R}^{55}$ (en donde q , r , X^9 , R^{54} y R^{55} son como se define en reivindicación 1);
- Q^1 es $\text{C}_{1-3}\text{alquilQ}^{27}$ en donde Q^{27} se selecciona de;
- 10) W^1Q^2 (en donde W^1 y Q^2 son como se define en reivindicación 1);
 - 11) Q^2 (en donde Q^2 es como se define en reivindicación 1);
 - 12) $\text{W}^2\text{C}_{1-4}\text{alquilQ}^2$ (en donde W^2 y Q^2 son como se define en reivindicación 1); y
 - 13) $\text{Q}^{13}(\text{C}_{1-4}\text{alquilo})_j(\text{W}^2)_k\text{Q}^{14}$ (en donde W^2 , j , k , Q^{13} y Q^{14} son como se define en reivindicación 1);
 - 14) $\text{Q}^{13}(\text{C}_{1-4}\text{alcanoil})\text{Q}^{14n}$ (en donde Q^{13} y Q^{14n} son como se define en reivindicación 1), y Q^{21} , W^4 , Q^{28} y Q^{29} son como se define en reivindicación 1,

pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX:

321
22
3

(IX)

(en donde L^1 y s son como se define aquí, X^1 , R^1 , R^2 , anillo C, Z y n son como se define en reivindicación 1) con uno de los compuestos de las fórmulas Xa-e:

R^{113} -H	(Xa)
Q^{27} -H	(Xb)
Q^{21} - W^4 -H	(Xc)
Q^{28} -H	(Xd)
Q^{29} -H	(Xe)

(en donde R^{113} y Q^{27} son como se define aquí y Q^{21} , W^4 , Q^{28} y Q^{29} son como se define en reivindicación 1);

(e) un compuesto de fórmula I o una sal de los mismos en donde uno o más de los sustituyentes $(R^2)_m$ se representa por $-NR^{127}R^{128}$, donde uno (y el otro es hidrógeno) o los dos de R^{127} y R^{128} son C_{1-3} alquilo, pueden elaborarse mediante la reacción de compuestos de fórmula I en donde el sustituyente $(R^2)_m$ es un grupo amino y un agente alquilante; o

(f) un compuesto de fórmula I o una sal de los mismos en donde X^1 es -SO- ó -SO₂- puede prepararse mediante oxidación del compuesto correspondiente en el cual X^1 es -S- ó -SO-;

y cuando se requiere una sal de un compuesto de fórmula I, la reacción del compuesto obtenido con un ácido o base, mediante lo cual obtener la sal deseada.

30
2
3

20. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 5 en asociación con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente.

22. Un método para producir un efecto antiangiogénico y/o reductor de la permeabilidad vascular en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto 7-benciloxi-4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxiquinazolina o una sal del mismo.

24. El compuesto 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-7-hidroxi-6-metoxiquinazolina o una sal del mismo.

25. Un proceso para la preparación de 5-bromo-7-azaindol que comprende:

paso 1: la reducción de 7-azaindol para producir 7-azaindolina; seguido por
paso 2: la bromación de 7-azaindolina para producir 5-bromo-7-azaindolina; seguido por
paso 3: la oxidación de 5-bromo-7-azaindolina para producir 5-bromo-7-azaindol.

323
2
3

26. Un proceso para la producción de 5-metoxi-7-azaindol que comprendé mezclar una solución de los siguientes materiales en cantidades relativas de acuerdo con las cantidades indicadas aquí:

5-bromo-7-azaindol (8.6 g, 44 mmol), bromuro de cobre (I) (12.6 g, 88 mmol) y metóxido de sodio (100 g, 1.85 mol) en una mezcla de DMF "desgasificado" (260 mls) y metanol (175 mls);

agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno; y luego calentar la mezcla a reflujo.

PATENT COOPERATION TREATY

19 DEC 2003

TAB
324From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

TO	CODE	DATE	NTD
To: BURNS, Tracy A. ASTRAZENECA Global Intellectual Property Merenside, Alderley Park Macclesfield Cheshire, SK10 4TG GRANDE BRETAGNE			
	ANNO	17 DEC 2003	GPS
	DATA ENTERED		
	FINAL CHECK		
			NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)
			Date of mailing (day/month/year) 09/12/2003
Applicant's or agent's file reference 100583/V0			IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB 03/ 00343	International filing date (day/month/year) 28/01/2003		Priority date (day/month/year) 01/02/2002
Applicant ASTRAZENECA AB et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions are patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exceptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

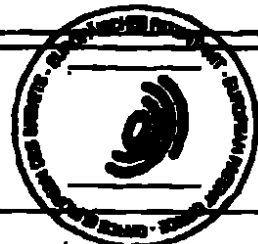
Name and mailing address of the (IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 opma d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

FERRIO VASCONCELOS H
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100583/WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPHA/16)	
International application No. PCT/GB 03/ 00943	International filing date (day/month/year) 28/01/2003	Priority date (day/month/year) 01/02/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D403/12		
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

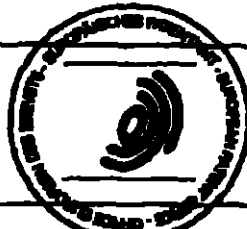
- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing modifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Basis of the report
- ☐ Priority
- ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Lack of unity of invention
- ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- ☐ Certain documents cited
- ☐ Certain defects in the international application
- ☐ Certain observations on the international application

CODE	DATE	NTD
ANKOM 17 DEC 2003		GPS
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Date of submission of the demand 13/08/2003	Date of completion of this report 03/12/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Te: 523656 exten d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828 

Form PCT/IPHA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/GB 05/00343

326
27
3

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

CC: SCV
RTI

PATENT COOPERATION TREATY

327

TAB

PCT

24 SEP 2003

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mersey
Alderley Park
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

222

Date of mailing (day/month/year) 09 September 2003 (09.09.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 100583-1 WO	
International application No. PCT/GB03/00343	International filing date (day/month/year) 28 January 2003 (28.01.03)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address ASTRAZENECA R & D SODERTALJE Sodertalje S-151 85 Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No. +44 1625 230148	
	Facsimile No. +44 1625 510752	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☒ the name
 ☐ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address ASTRAZENECA AB Sodertalje S-151 85 Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No. +44 1625 230148	
	Facsimile No. +44 1625 510752	
	Teleprinter No.	

CODE	DATE	NTD
ANKOM	22 SEP 2003	GIPS

3. Further observations, if necessary:

ENTERED
PCT/GB03/00343

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jean-Luc MARTIN
Facsimile No. (41-22) 338.87.40	Telephone No. (41-22) 338 9887

PCT REQUEST

100583-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.01.2003 01:51:54 PM

328
329

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100583-1 WO
I	Title of invention	CHEMICAL COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA R&D SODERTALJE
II-5	Address:	Sodertalje S-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+44 1625 510752

329

D
32
3

2/5

PCT REQUEST

100583-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.01.2003 01:51:54 PM

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address:	15 Stanhope Gate London, Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	FR
III-2-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property Mereside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752

330
745

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	01 February 2002 (01.02.2002)
VI-1-2	Number	02290242.3
VI-1-3	Regional Office	EP
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.01.2003 01:51:54 PM

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	161	-
IX-3	Claims	28	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	195	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	AGENT	
X-1-3	Capacity	ASTRAZENECA	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP

332
M
M
M

PCT REQUEST

100583-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.01.2003 01:51:54 PM

10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
------	---	--

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

333 X 4
M
3

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 100583/WO	
International application No. PCT/GB03/00343	International filing date (day/month/year) 28 January 2003 (28.01.2003)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 01 February 2002 (01.02.2002)	
Title of invention QUINAZOLINE COMPOUNDS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA AB S-151 85 Södertälje Sweden	Telephone No. +44 1625 230148
	Facsimile No. +46 8 553 28820
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London W1K 1LN GB	
State (that is, country) of nationality: GB	State (that is, country) of residence: GB
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HENNEQUIN, Laurent Francois Andre AstraZeneca R&D Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG GB	
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: GB
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

334

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)BURNS, Tracy Anne
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Meriside, Alderley Park
Macclesfield,
Cheshire, SK10 4TG
GB

Telephone No.

+44 1625 7601

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

335
23

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|---|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney;
reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

.....
Tracy Anne BURNS et al
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due
to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months
from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been
informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of
Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival
is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

100583-1PCO
94.10
336
M
M

ASSIGNMENT

The undersigned,

Laurent Francois Andre HENNEQUIN

TRASPASO

abajo firmado

domiciled in
AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB)

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

QUINAZOLINE COMPOUNDS

state as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declar asimismo que ced y
transf sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliada en

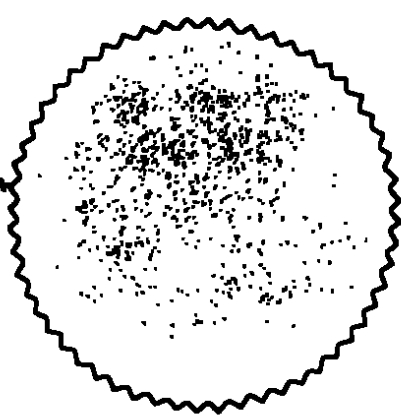
SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Laurent Francois Andre Hennequin
Laurent Francois Andre HENNEQUIN

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 7 Day Of July 2004
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



13395

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres
6. the/le 08 July 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G458877**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: J. Johnson



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

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

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and _____ duly acknowledged to me that _____ executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER**POWER OF ATTORNEY**

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151:3odertalje, Sweden

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

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

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

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

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

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

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) (s) in fact, with powers to receive notifications designate judicial and extrajudicial attorneys.

dated and signed in Macclesfield, Cheshire, England
day of July 2003

Name KEVIN BILL
Title Director, IP Services

120816



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy _____ de _____ de _____
personalmente compareció ante mí

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

de _____

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

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

Estado de _____
con fecha _____

y que quien confiere el presente poder es su
representante.

Notario Público (sello)
**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy _____ de _____ de _____, compareció(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this 18th day of July 2003 of _____
personally appeared before me

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

ATTORNEY
of **ATRAZENECA AB**

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

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

State of Sweden
under date of 1st January 2003

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

Notary Public (Seal)

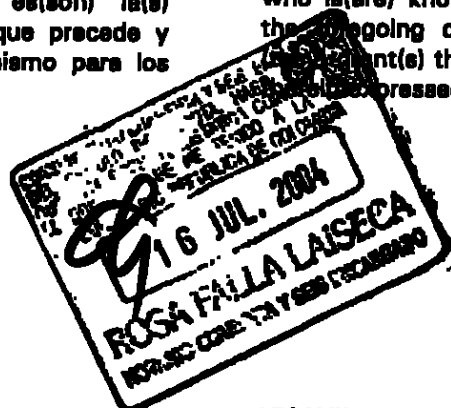
**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this _____ day of _____ of _____
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed
the foregoing document and he (they) declared he
is(are) the person(s) the document for the uses and purposes
expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.



339
P
H

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par

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

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

Certified/Attesté

5. at London/Londres

6. the/le 17 February 2004

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

8. Number/num No **G348987**

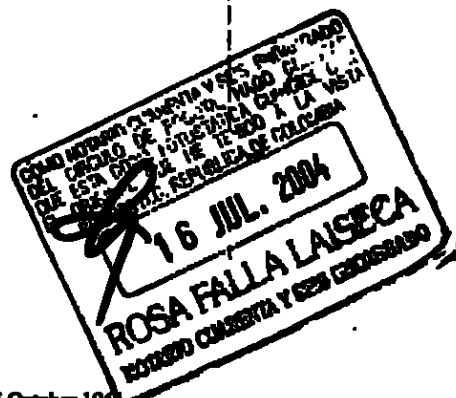
9. Stamp/
timbre

10. Signature: J. Ireland



[Handwritten signature]

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



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

340

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

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

Firma Responsable

Fecha

2020
Bogotá DC

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación No.	04-74517
	Solicitud Internacional	PCT/GB03/00343
	Fecha inicio fase nacional	01-09-2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1456
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 10 S.T. 2020


ALIX CARMEN LA CÉSPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones