SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Q.F.

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 04-95936

54. **TITULO** DERIVADOS DE 4-ANILINO QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K31/517.

71. **SOLICITANTE** ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE. SUECIA

74. **APODERADO** RAMIRO CASTRO DUQUE

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 27/09/2004.

(FORMA P 10)

Oficina de Comunicaciones

SS

PETITORIO

AS: 95.219

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04059936 00000000 Folios: 343
Fecha (AMD): 2004-09-27 16:34:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
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 Sodertalje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual____ Número ____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **RAMIRO CASTRO DUQUE** Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual____ Número 170.322 TP 1003
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Robert Hugh Bradbury, Laurent Francois Andre Hennequin, Jason Grant Kettle Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/GB03/01306 Fecha 26-03-2003
Publicación Internacional No. WO 03/082831 A1 Fecha 09-10-2003

Título (54): DERIVADOS DE 4-ANILINO QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

7 Clasificación Internacional (51) A61K31/517.

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	28-03-2002	0207323.7
	GB	24-12-2002	0230086.1
	GB	28-01-2003	0301916.3

9 Comprobante de pago No. 04667[illegible] Fecha 24-09-2004

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

2

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $422.000
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada Anexa
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] 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.
- [x] 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.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04895936 00000000 Folios: 343

Fecha (AMD): 2004-09-27 16:34:54

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 66,797
FECHA : AGOSTO 24 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

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

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

AS95.219
100678 Refs

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
9 October 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/082831 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 239/94, 401/12, 401/14, 403/14, 491/04, A61K 31/517, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/GB03/01306

(22) International Filing Date: 26 March 2003 (26.03.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0207323.7	28 March 2002 (28.03.2002)	GB
0230086.1	24 December 2002 (24.12.2002)	GB
0301916.3	28 January 2003 (28.01.2003)	GB

(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, 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, NI, NO, 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 AB [SE/SE]; Södertälje, S-151 85 (SE).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: BRADBURY, Robert, Hugh [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre [FR/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). KETTLE, Jason, Grant [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

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

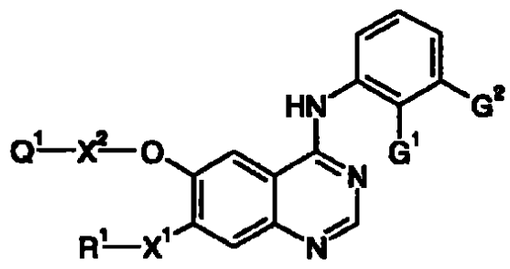
(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, 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.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
- *with international search report*

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

(54) Title: 4-ANILINO QUINAZOLINE DERIVATIVES AS ANTIPROLIFERATIVE AGENTS



(I)

(57) Abstract: The invention concerns quinazoline derivatives of Formula (I) wherein each of Q^1, Z, R^1 and Q^2 have any of the meanings defined in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use as an antiproliferative agent in the prevention or treatment of tumours which are sensitive to inhibition of erbB receptor tyrosine kinases.

WO 03/082831 A1

4-ANILINO QUINAZOLINE DERIVATIVES AS ANTIPROLIFERATIVE AGENTS

The invention concerns certain novel quinazoline derivatives, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, which possess anti-tumour activity and are accordingly useful in methods of treatment of the human or animal body. The invention also concerns processes for the manufacture of said quinazoline derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in therapeutic methods, for example in the manufacture of medicaments for use in the prevention or treatment of solid tumour disease in a warm-blooded animal such as man.

Many of the current treatment regimes for diseases resulting from the abnormal regulation of cellular proliferation such as psoriasis and cancer, utilise compounds that inhibit DNA synthesis and cellular proliferation. To date, compounds used in such treatments are generally toxic to cells however their enhanced effects on rapidly dividing cells such as tumour cells can be beneficial. Alternative approaches to these cytotoxic anti-tumour agents are currently being developed, for example selective inhibitors of cell signalling pathways. These types of inhibitors are likely to have the potential to display an enhanced selectivity of action against tumour cells and so are likely to reduce the probability of the therapy possessing unwanted side effects.

Eukaryotic cells are continually responding to many diverse extracellular signals that enable communication between cells within an organism. These signals regulate a wide variety of physical responses in the cell including proliferation, differentiation, apoptosis and motility. The extracellular signals take the form of a diverse variety of soluble factors including growth factors as well as paracrine and endocrine factors. By binding to specific transmembrane receptors, these ligands integrate the extracellular signal to the intracellular signalling pathways, therefore transducing the signal across the plasma membrane and allowing the individual cell to respond to its extracellular signals. Many of these signal transduction processes utilise the reversible process of the phosphorylation of proteins that are involved in the promotion of these diverse cellular responses. The phosphorylation status of target proteins is regulated by specific kinases and phosphatases that are responsible for the regulation of about one third of all proteins encoded by the mammalian genome. As phosphorylation is such an important regulatory mechanism in the signal transduction process, it is therefore not surprising that aberrations in these intracellular pathways result in abnormal

cell growth and differentiation and so promote cellular transformation (reviewed in Cohen *et al*, Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-465).

It has been widely shown that a number of these tyrosine kinases are mutated to constitutively active forms and/or when over-expressed result in the transformation of a variety of human cells. These mutated and over-expressed forms of the kinase are present in a large proportion of human tumours (reviewed in Kolibaba *et al*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248). As tyrosine kinases play fundamental roles in the proliferation and differentiation of a variety of tissues, much focus has centred on these enzymes in the development of novel anti-cancer therapies. This family of enzymes is divided into two groups - receptor and non-receptor tyrosine kinases e.g. EGF Receptors and the SRC family respectively. From the results of a large number of studies including the Human Genome Project, about 90 tyrosine kinase have been identified in the human genome, of this 58 are of the receptor type and 32 are of the non-receptor type. These can be compartmentalised in to 20 receptor tyrosine kinase and 10 non-receptor tyrosine kinase sub-families (Robinson *et al*, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557).

The receptor tyrosine kinases are of particular importance in the transmission of mitogenic signals that initiate cellular replication. These large glycoproteins, which span the plasma membrane of the cell possess an extracellular binding domain for their specific ligands (such as Epidermal Growth Factor (EGF) for the EGF Receptor). Binding of ligand results in the activation of the receptor's kinase enzymatic activity that is encoded by the intracellular portion of the receptor. This activity phosphorylates key tyrosine amino acids in target proteins, resulting in the transduction of proliferative signals across the plasma membrane of the cell.

It is known that the erbB family of receptor tyrosine kinases, which include EGFR, erbB2, erbB3 and erbB4, are frequently involved in driving the proliferation and survival of tumour cells (reviewed in Olayioye et al., EMBO J., 2000, 19, 3159). One mechanism in which this can be accomplished is by overexpression of the receptor at the protein level, generally as a result of gene amplification. This has been observed in many common human cancers (reviewed in Klapper et al., Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25) such as breast cancer (Sainsbury et al., Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin et al., Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon et al., Science, 1989, 244, 707; Klijn et al., Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 and reviewed in Salomon et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), non-small cell lung cancers (NSCLCs) including adenocarcinomas (Cerny et al., Brit. J. Cancer, 1986, 54,

265; Reubi et al., Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch et al., Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender et al, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) as well as other cancers of the lung (Hendler et al., Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki et al., Oncol. Rep., 2000, 7, 603), bladder cancer (Neal et al., Lancet, 1985, 366; Chow et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau et al., Mol Carcinog., 3, 254), oesophageal cancer (Mukaida et al., Cancer, 1991, 68, 142), gastrointestinal cancer such as colon, rectal or stomach cancer (Bolen et al., Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic et al., Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross et al., Cancer Invest., 2001, 19, 554), cancer of the prostate (Visakorpi et al., Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar et al., 2000, 32, 73; Scher et al., J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leukaemia (Konaka et al., Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al., Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), ovarian (Hellstrom et al., Cancer Res., 2001, 61, 2420), head and neck (Shiga *et al.*, Head Neck, 2000, 22, 599) or pancreatic cancer (Ovotny et al., Neoplasma, 2001, 48, 188). As more human tumour tissues are tested for expression of the erbB family of receptor tyrosine kinases it is expected that their widespread prevalence and importance will be further enhanced in the future.

As a consequence of the mis-regulation of one or more of these receptors, it is widely believed that many tumours become clinically more aggressive and so correlate with a poorer prognosis for the patient (Brabender et al, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross et al, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu et al., Bioessays, 2000, 22,7, 673). In addition to these clinical findings, a wealth of pre-clinical information suggests that the erbB family of receptor tyrosine kinases are involved in cellular transformation. This includes the observations that many tumour cell lines overexpress one or more of the erbB receptors and that EGFR or erbB2 when transfected into non-tumour cells have the ability to transform these cells. This tumourigenic potential has been further verified as transgenic mice that overexpress erbB2 spontaneously develop tumours in the mammary gland. In addition to this, a number of pre-clinical studies have demonstrated that anti-proliferative effects can be induced by knocking out one or more erbB activities by small molecule inhibitors, dominant negatives or inhibitory antibodies (reviewed in Mendelsohn et al., Oncogene, 2000, 19, 6550). Thus it has been recognised that inhibitors of these receptor tyrosine kinases should be of value as a selective inhibitor of the proliferation of mammalian cancer cells (Yaish *et al.* Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al*, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565). In addition to this pre-clinical data, findings using inhibitory antibodies against EGFR and erbB2

(c-225 and trastuzumab respectively) have proven to be beneficial in the clinic for the treatment of selected solid tumours (reviewed in Mendelsohn *et al*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Amplification and/or activity of members of the erbB type receptor tyrosine kinases have been detected and so have been implicated to play a role in a number of non-malignant proliferative disorders such as psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder et al., Science, 1989, 243, 811), benign prostatic hyperplasia (BPH) (Kumar et al., Int. Urol. Nephrol., 2000, 32,73), atherosclerosis and restenosis (Bokemeyer et al., Kidney Int., 2000, 58, 549). It is therefore expected that inhibitors of erbB type receptor tyrosine kinases will be useful in the treatment of these and other non-malignant disorders of excessive cellular proliferation.

European patent application EP 566 226 discloses certain 4-anilinoquinazolines that are receptor tyrosine kinase inhibitors.

International patent applications WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994 disclose that certain quinazoline derivatives which bear an anilino substituent at the 4-position and a substituent at the 6- and/or 7- position possess receptor tyrosine kinase inhibitory activity.

European patent application EP 837 063 discloses aryl substituted 4-aminoquinazoline derivatives carrying moiety containing an aryl or heteroaryl group at the 6-or 7- position on the quinazoline ring. The compounds are stated to be useful for treating hyperproliferative disorders.

International patent applications WO 97/30035 and WO 98/13354 disclose certain 4-anilinoquinazolines substituted at the 7- position are vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors.

WO 00/55141 discloses 6,7-substituted 4-anilinoquinazoline compounds characterised in that the substituents at the 6-and/or 7-position carry an ester linked moiety (RO-CO).

WO 00/56720 discloses 6,7-dialkoxy-4-anilinoquinazoline compounds for the treatment of cancer or allergic reactions.

WO 02/41882 discloses 4-anilinoquinazoline compounds substituted at the 6- and/or 7- position by a substituted pyrrolidinyl-alkoxy or piperidinyl-alkoxy group.

None of the prior art discloses 4-(2,3-dihalogenoanilino)quinazoline compounds.

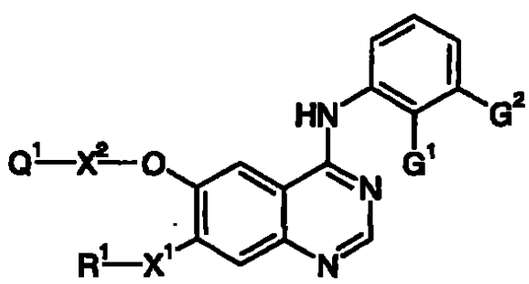
We have now surprisingly found that certain 4-(2,3-dihalogenoanilino)quinazoline derivatives possess potent anti-tumour activity. Without wishing to imply that the compounds

disclosed in the present invention possess pharmacological activity only by virtue of an effect on a single biological process, it is believed that the compounds provide an anti-tumour effect by way of inhibition of one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells. In particular, it is believed that the compounds of the present invention provide an anti-tumour effect by way of inhibition of EGFR and/or erbB2 receptor tyrosine kinases.

Generally the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity against the erbB receptor tyrosine kinase family, for example by inhibition of EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 receptor tyrosine kinases, whilst possessing less potent inhibitory activity against other kinases. Furthermore, certain compounds of the present invention possess substantially better potency against the EGFR over that of the erbB2 tyrosine kinase. The invention also includes compounds that are active against all or a combination of EGFR, erbB2 and erbB4 receptor tyrosine kinases, thus potentially providing treatments for conditions mediated by one or more of these receptor tyrosine kinases.

Generally the compounds of the present invention exhibit favourable physical properties such as a high solubility whilst retaining high antiproliferative activity. Furthermore, many of the compounds according to the present invention are inactive or only weakly active in a hERG assay.

According to a first aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I:



I

wherein:

G^1 and G^2 each independently is halogeno;

X^1 is a direct bond or O;

R^1 is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl, wherein the (1-6C)alkyl group is optionally substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and halogeno, and/or a substituent selected from amino, nitro, carboxy, cyano, halogeno, (1-6C)alkoxy, hydroxy(1-6C)alkoxy, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxycarbonyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N, N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino;

X^2 is a direct bond or $[CR^2R^3]_m$, wherein m is an integer from 1 to 6, and each of R^2 and R^3 independently is selected from hydrogen, hydroxy, (1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;

Q^1 is (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl, wherein Q^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, acryloyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkenylthio, (2-6C)alkynylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (2-6C)alkenylsulfinyl, (2-6C)alkynylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (2-6C)alkynylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is heterocyclyl,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, hydroxy(1-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy and (1-2C)alkoxy(1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-3C)alkylenedioxy , and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached, optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I wherein each of R^1, G^1, G^2, X^1 and X^2 has any of the meanings defined hereinbefore; and

Q^1 is (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl, wherein Q^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl,

(2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is heterocyclyl,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, hydroxy(1-6C)alkoxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from (1-4C)alkyl, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl;

and wherein any heterocyclyl group within the $Q^1\text{-}X^2\text{-}$ group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I wherein each of R^1, G^1, G^2, X^1 and X^2 has any of the meanings defined hereinbefore; and

Q^1 is (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl, wherein Q^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl,

wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, hydroxy(1-6C)alkoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I wherein each of R^1, G^1, G^2, X^1 and X^2 has any of the meanings defined hereinbefore; and

Q^1 is a non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 7 (for example 4, 5 or 6) membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 ring nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom, and wherein Q^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carbamoyl, acryloyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl,

(1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkenylthio, (2-6C)alkynylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (2-6C)alkenylsulfinyl, (2-6C)alkynylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (2-6C)alkynylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is a heterocyclyl group selected from morpholino and a 4, 5 or 6-membered monocyclic heterocyclyl group containing 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from sulfur and nitrogen,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, hydroxy(1-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy and (1-2C)alkoxy(1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-3C)alkylenedioxy, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent

(provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

provided that when X^2 is $[CH_2]_m$, m is an integer from 1 to 6, and Q^1 is a pyrrolidinyl or piperidinyl group substituted at the 1- position by a (2-4C)alkyl or (2-5C)alkanoyl group, then the (2-4C)alkyl or (2-5C)alkanoyl group at the 1-position on Q^1 is not substituted by a 2-oxo-morpholino group;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In this specification the generic term "alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups such as propyl, isopropyl and tert-butyl, and (3-7C)cycloalkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight-chain version only, references to individual branched-chain alkyl groups such as "isopropyl" are specific for the branched-chain version only and references to individual cycloalkyl groups such as "cyclopentyl" are specific for that 5-membered ring only. An analogous convention applies to other generic terms, for example (1-6C)alkoxy includes methoxy, ethoxy, cyclopropyloxy and cyclopentyloxy, (1-6C)alkylamino includes methylamino, ethylamino, cyclobutylamino and cyclohexylamino, and di-[(1-6Calkyl]amino includes dimethylamino, diethylamino, N-cyclobutyl-N-methylamino and N-cyclohexyl-N-ethylamino.

It is to be understood that, insofar as certain of the compounds of Formula I defined above may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more asymmetrically substituted carbon and/or sulfur atoms, and accordingly may exist in, and be isolated as enantiomerically pure, a mixture of diastereoisomers or as a racemate. The present invention includes in its definition any racemic, optically-active, enantiomerically pure, mixture of diastereoisomers, stereoisomeric form of the compound of Formula (I), or mixtures thereof, which possesses the above-mentioned activity. The synthesis of optically active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by

synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form. Similarly, the above-mentioned activity may be evaluated using the standard laboratory techniques referred to hereinafter.

The invention relates to all tautomeric forms of the compounds of the Formula I that possess antiproliferative activity.

It is also to be understood that certain compounds of the Formula I may exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which possess antiproliferative activity.

It is also to be understood that certain compounds of the Formula I may exhibit polymorphism, and that the invention encompasses all such forms which possess antiproliferative activity.

Suitable values for the generic radicals referred to above include those set out below.

A suitable value for Q^1 when it is (3-7C)cycloalkyl is, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or bicyclo[2.2.1]heptyl.

When Q^1 or Q^2 is heterocyclyl it is a non-aromatic saturated (i.e. with the maximum degree of saturation) or partially saturated (i.e. ring systems retaining some, but not the full, degree of unsaturation)-3 to 10 membered monocyclic ring with up to five heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur (but not containing any O-O, O-S or S-S bonds), and linked via a ring carbon atom, or a ring nitrogen atom (provided the ring is not thereby quaternised). Suitable values for Q^1 or Q^2 include for example, oxiranyl, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, oxepanyl, oxazepanyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, thiomorpholinyl, more specifically including for example, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl-, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothien-3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, 3-pyrrolin-3yl-, morpholino, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl, piperidino, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, piperidin-2-yl, homopiperidin-3-yl, homopiperidin-4-yl, piperazin-1-yl, 1,4-oxazepanyl, or 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl. A nitrogen or sulfur atom within a heterocyclyl group may be oxidized to give the corresponding N or S oxide(s), for example 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 1-oxotetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl or 1-oxotetrahydrothiopyranyl. A

suitable value for such a group which bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents is, for example, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-thioxopyrrolidinyl, 2-oxopiperidinyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl or 2,6-dioxopiperidinyl.

Particular values for Q^1 and Q^2 include, for example, non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 7 membered monocyclic heterocyclyl rings with 1 ring nitrogen or sulfur heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur. Examples of such rings include azetidinyl, oxazepanyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl or thiomorpholinyl.

Further particular values for Q^1 include, for example, non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 7 membered monocyclic heterocyclyl rings with 1 ring nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen and sulfur, which rings are linked to X^2-O by a ring carbon atom, such as, for example, azetidinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiopyranyl or thiomorpholinyl. More particularly Q^1 is a non-aromatic saturated or partially saturated 4, 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 or 2 ring nitrogen heteroatom(s), which ring is linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom, more particularly pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-yl, 3-pyrrolin-3yl-, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, piperidin-2-yl, homopiperidin-3-yl, homopiperidin-4-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, or 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl. A nitrogen atom within a heterocyclyl group may be oxidized to give the corresponding N oxide.

Particular values for Q^2 include, for example, morpholino, or 4, 5 or 6 membered heterocyclyl rings containing 1 nitrogen atom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen and sulfur such as piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, particularly pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperazin-1-yl or piperidino.

When R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, the ring is a saturated or partially saturated non-aromatic heterocyclyl ring containing 1 nitrogen and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen (but not containing any O-O, O-S or S-S bonds), and wherein the ring so formed is linked via a ring nitrogen atom to the group to which the ring is attached. The ring may optionally bear 1 or 2 substituents on an available ring carbon atom as hereinbefore defined

(for example selected from (1-4C)alkyl), and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) as hereinbefore defined (for example selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl). Suitable values for R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring include, for example, 2-pyrrolin-1-yl, 3-pyrrolin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl and morpholino.

Suitable values for any of the R^1, R^2, R^3, R^4, R^4, R^a, R^b, G^1, G^2 *or for various groups within* Q^1 as defined hereinbefore or hereafter in this specification include:-

for halogeno	fluoro, chloro, bromo and iodo;
for (1-6C)alkyl:	methyl, ethyl, propyl, isopropyl, tert-butyl, pentyl and hexyl;
for (1-4C)alkyl:	methyl, ethyl, propyl, isopropyl and tert-butyl;
for (1-6C)alkoxy:	methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy;
for (2-8C)alkenyl:	vinyl, isopropenyl, allyl and but-2-enyl;
for (2-8C)alkynyl:	ethynyl, 2-propynyl and but-2-ynyl;
for (2-6C)alkenyloxy:	vinyloxy and allyloxy;
for (2-6C)alkynyloxy:	ethynyloxy and 2-propynyloxy;
for (1-6C)alkylthio:	methylthio, ethylthio and propylthio;
for (2-6C)alkenylthio:	vinylthio and allylthio;
for (2-6C)alkynylthio:	ethynlythio and 2-propynylthio
for (1-6C)alkylsulfinyl:	methylsulfinyl and ethylsulfinyl;
for (2-6C)alkenylsulfinyl:	vinylsulfinyl and allylsulfinyl;
for (2-6C)alkynylsulfinyl:	ethynylsulfinyl and 2-propynylsulfinyl
for (1-6C)alkylsulfonyl:	methylsulfonyl and ethylsulfonyl;
for (2-6C)alkenylsulfonyl:	vinylsulfonyl and allylsulfonyl;
for (2-6C)alkynylsulfonyl:	ethynylsulfonyl and 2-propynylsulfonyl;
for (1-6C)alkylamino:	methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino and butylamino;
for di-[(1-6C)alkyl]amino:	dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-N-methylamino and diisopropylamino;
for (1-6C)alkoxycarbonyl:	methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl;
for N-(1-6C)alkylcarbamoyl:	N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl,

N-propylcarbamoyl and N-isopropylcarbamoyl;

for N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl: N,N-dimethylcarbamoyl, N-ethyl-N-methylcarbamoyl and N,N-diethylcarbamoyl;

for (2-6C)alkanoyl: acetyl, propionyl and isobutyryl;

for (2-6C)alkanoyloxy: acetoxy and propionyloxy;

for (2-6C)alkanoylamino: acetamido and propionamido;

for N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino: N-methylacetamido and N-methylpropionamido;

for N-(1-6C)alkylsulfamoyl: N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl and N-isopropylsulfamoyl;

for N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl: N,N-dimethylsulfamoyl and N-methyl-N-ethylsulfamoyl;

for (1-6C)alkanesulfonylamino: methanesulfonylamino and ethanesulfonylamino;

for N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino: N-methylmethanesulfonylamino and N-methylethanesulfonylamino;

for amino-(1-6C)alkyl: aminomethyl, 2-aminoethyl, 1-aminoethyl and 3-aminopropyl;

for (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl: methylaminomethyl, ethylaminomethyl, 1-methylaminoethyl, 2-methylaminoethyl, 2-ethylaminoethyl and 3-methylaminopropyl;

for di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl: dimethylaminomethyl, diethylaminomethyl, 1-dimethylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl and 3-dimethylaminopropyl;

for halogeno-(1-6C)alkyl: chloromethyl, 2-chloroethyl, 1-chloroethyl and 3-chloropropyl;

for hydroxy-(1-6C)alkyl: hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 1-hydroxyethyl and 3-hydroxypropyl;

for hydroxy-(1-6C)alkoxy: hydroxymethoxy, 2-hydroxyethoxy, 1-hydroxyethoxy and 3-hydroxypropoxy;

for (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl: methoxymethyl, ethoxymethyl, 1-methoxyethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl and 3-methoxypropyl;

for cyano-(1-6C)alkyl: cyanomethyl, 2-cyanoethyl, 1-cyanoethyl and 3-cyanopropyl;

for amino(2-6C)alkanoyl: aminoacetyl and 2-aminopropionyl;

for (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl: methylaminoacetyl and 3-(methylamino)propionyl;

for N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl: di-methylaminoacetyl and 3-(di-methylamino)propionyl;

for (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl: acetamidomethyl, propionamidomethyl and 2-acetamidoethyl;

for N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl: N-methylacetamidomethyl, N-methylpropionamidomethyl, 2-(N-methylacetamido)ethyl and 2-(N-methylpropionamido)ethyl;

for (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl: methoxycarbonylaminomethyl, ethoxycarbonylaminomethyl, tert-butoxycarbonylaminomethyl and 2-methoxycarbonylaminoethyl;

for carbamoyl(1-6C)alkyl: carbamoylmethyl, 1-carbamoylethyl, 2-carbamoylethyl and 3-carbamoylpropyl;

for N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl: N-methylcarbamoylmethyl, N-ethylcarbamoylmethyl, N-propylcarbamoylmethyl, 1-(N-methylcarbamoyl)ethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl and 3-(N-methylcarbamoyl)propyl;

for N,N di-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl: N,N-dimethylcarbamoylmethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, N methyl,N-ethylcarbamoylmethyl, 1-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, 1-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, 2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl and 3-(N,N-dimethylcarbamoyl)propyl;

for sulfamoyl(1-6C)alkyl: sulfamoylmethyl, 1-sulfamoylethyl, 2-sulfamoylethyl and 3-sulfamoylpropyl;

for N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl: N-methylsulfamoylmethyl, N-ethylsulfamoylmethyl, N-propylsulfamoylmethyl,

1-(N-methylsulfamoyl)ethyl,
2-(N-methylsulfamoyl)ethyl and
3-(N-methylsulfamoyl)propyl;

for N,N di-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl: N,N-dimethylsulfamoylmethyl, N,N-diethylsulfamoylmethyl, N methyl,N-ethylsulfamoylmethyl, 1-(N,N-dimethylsulfamoyl)ethyl, 1-(N,N-diethylsulfamoyl)ethyl, 2-(N,N-dimethylsulfamoyl)ethyl, 2-(N,N-diethylsulfamoyl)ethyl and 3-(N,N-dimethylsulfamoyl)propyl;

for (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl: acetylmethyl, propionylmethyl, 2-acetylethyl and 2-propionylethyl;

for (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl: acetoxymethyl, propionyloxymethyl, 2-acetoxyethyl and 3-acetoxypropyl;

for (1-6C)alkoxy(1-6C)alkyl$S(O)_q$: 2-methoxyethylsulfonyl, 2-methoxyethylsulpinyl and 2-methoxyethylthio;

for amino(1-6C)alkyl$S(O)_q$: 2-aminoethylsulfonyl, 2-aminoethylsulfinyl and 2-aminoethylthio;

for N-(1-6C)alkylamino(1-6C)alkyl$S(O)_q$: 2-(methylamino)ethylsulfonyl, 2-(ethylamino)ethylsulfinyl and 2-(methylamino)ethylthio; and

for N,N-di[(1-6C)alkyl]amino(1-6C)alkyl$S(O)_q$: 2-(dimethylamino)ethylsulfonyl, 3-(dimethlyamino)propylsulfonyl, 2-(di-ethylamino)ethylsulfinyl and 2-(N-methyl-N-ethylamino)ethylthio.

A suitable value for a (1-3C)alkylenedioxy group which may be present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached is, for example, methylenedioxy, ethylidenedioxy, isopropylidenedioxy or ethylenedioxy and the oxygen atoms thereof occupy adjacent ring positions. For example when R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl ring the ring may substituted with a methylenedioxy group to give a 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl group.

As defined hereinbefore, a (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl or (2-6C)alkanoyl group within Q^1 may be substituted by, for example, a group such as hydroxy, (2-8C)alkenyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy or NR^aR^b, wherein R^a and R^b are as hereinbefore defined. For example when Q^1 is substituted by an acetyl group, the acetyl group may itself be substituted with a di-[(1-6C)alkyl]amino group to form for example a di-methylaminoacetyl or N-methyl-N-ethylamino-acetyl group on Q^1, or an acetyl group may be substituted with a (2-8C)alkenyl group to give an alkenoyl group, for example an acetyl group substituted by an allyl group to give but-3-enoyl. Similarly when, for example Q^1 is substituted by a (1-6C)alkyl sulfonyl group such as propylsulfonyl, the (1-6C)alkyl group may be substituted with, for example, a dimethylamino group to give a dimethylamino-(1-6C)alkyl sulfonyl group such as 3-(dimethylamino)propylsulfonyl. By way of a further example, when Q^1 is substituted by a N-methylcarbamoyl group, the methyl group may, for example be substituted by a (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl group to give, for example a N-allylcarbamoyl or N-(2-propynyl)carbamoyl group.

It is to be understood that when, R^1 is a group (1-6C)alkyl substituted by, for example amino to give for example a 2-aminoethyl group, it is the (1-6C)alkyl group that is attached to the group X^1 (or the quinazoline ring when X^1 is a direct bond). An analogous convention applies to the other groups defined herein. For example, when Q^1 is carries a (1-6C)alkyl group substituted by (1-6C)alkoxy to give a (1-6C)alkoxy(1-6C)alkyl substituent, it is the (1-6C)alkyl that is linked to Q^1.

It is to be understood that when X^3 is CO, it is a carbonyl group.

When it is stated herein that "any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents", the oxo and/or thioxo groups may be present on any heterocyclyl group within Q^1 including heterocyclyl groups represented by Q^1 itself, by Q^2 and when R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 memebered heterocyclyl ring.

When in this specification reference is made to a (1-4C)alkyl group it is to be understood that such groups refer to alkyl groups containing up to 4 carbon atoms. A skilled person will realise that representative examples of such groups are those listed above under (1-6C)alkyl that contain up to 4 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and tert-butyl. Similarly, reference to a (1-3C)alkyl group refers to alkyl groups containing up to 3 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl and isopropyl. A similar convention is

adopted for the other groups listed above such as (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl and (2-4C)alkanoyl.

In the compound of Formula I hydrogen atoms are present at the 2, 5 and 8 positions on the quinazoline ring.

A suitable pharmaceutically-acceptable salt of a compound of the Formula I is, for example, an acid-addition salt of a compound of the Formula I, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, trifluoroacetic, citric or maleic acid; or, for example, a salt of a compound of the Formula I which is sufficiently acidic, for example an alkali or alkaline earth metal salt such as a calcium or magnesium salt, or an ammonium salt, or a salt with an organic base such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

Particular novel compounds of the invention include, for example, quinazoline derivatives of the Formula I, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, wherein, unless otherwise stated, each of m, R^1, R^2, R^3, Q^1, Q^2, X^1, X^2, m, G^1 and G^2 has any of the meanings defined hereinbefore or in paragraphs (a) to (qqq) hereinafter:-

(a) Q^1 is a non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 7 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1, 2 or 3 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, linked to the group X^2-O by a ring carbon or a ring nitrogen (provided that the ring is not thereby quaternized), and wherein any available nitrogen in Q^1 optionally bears a substituent (where such substitution does not result in quaternization) selected from trifluoromethyl, cyano, carbamoyl, trifluoromethyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl,

wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within an optional substituent on an available nitrogen is optionally substituted by one or more substituents, which maybe the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy and (1-4C)alkyl, and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (1-4C)alkoxy,

hydroxy(1-4C)alkoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl,

and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 (suitably 1) substituents selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, hydroxy(1-6C)alkyl, cyano(1-6C)alkyl, amino(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy(1-6C)alkyl,

and wherein Q^1 optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

(b) Q^1 is a non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 7 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1, 2 or 3 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, linked to the group X^2-O by a ring carbon, and wherein any available nitrogen in Q^1 optionally bears a substituent (where such substitution does not result in quaternization) selected from trifluoromethyl, cyano, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl,

wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within an optional substituent on an available nitrogen is optionally substituted by one or more substituents, which maybe the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy and (1-4C)alkyl, and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl,

and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 (suitably 1) substituents selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, hydroxy(1-6C)alkyl, cyano(1-6C)alkyl, amino(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy(1-6C)alkyl,

and wherein Q^1 optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

(c) Q^1 is a non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 7 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from cyano, carbamoyl, trifluoromethyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, hydroxy(1-6C)alkyl, cyano(1-6C)alkyl, amino(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino(1-6C)alkyl, amino(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy(1-6C)alkyl, hydroxy(1-6C)alkoxy(1-6C)alkyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy(1-6C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or 2), amino(1-6C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or 2), N-(1-6C)alkylamino(1-6C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or 2) and N,N-di[(1-6C)alkyl]amino(1-6C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or 2),

and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 substituents selected from cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, hydroxy(1-6C)alkyl, cyano(1-6C)alkyl, amino(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy(1-6C)alkyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl or (2-6C)alkanoyl group in Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents which may be the same or different selected from fluoro and chloro,

and wherein Q^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(d) Q^1 is a non-aromatic saturated 3 to 7 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent as hereinbefore defined in (c) and any ring carbon in Q^1 is optionally substituted as hereinbefore defined in (c)

and wherein Q^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(e) Q^1 is a non-aromatic partially saturated 3 to 7 membered monocyclic heterocyclyl ring with a single carbon-carbon double bond, 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by one of the ring carbon atoms carrying said carbon-carbon double bond (for example 3-pyrrolin-3-yl or 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl), and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent as hereinbefore defined in (c) and any ring carbon in Q^1 is optionally substituted as hereinbefore defined in (c),

and wherein Q^1 optionally bears 1 or 2 oxo substituents;

(f) Q^1 is selected from cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl optionally substituted by 1 or 2 substituents selected from (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy;

(g) Q^1 is selected from Q^1 is a non-aromatic saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 (suitably 1) heteroatoms selected from oxygen and nitrogen, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substitment selected from cyano, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, cyano(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-3C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or particularly 2), amino(1-3C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or particularly 2), N-(1-4C)alkylamino(1-3C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or particularly 2) and N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or particularly 2),

and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 substituents selected from cyano, oxo, amino, carboxy, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl and (2-6C)alkynyl,

and wherein any (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl or (2-4C)alkanoyl group in Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents which may be the same or different selected from fluoro and chloro;

(h) Q^1 is selected from cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, oxetan-3-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl, 1,3-dioxolan-(2,4 or 5-yl), 3- or 4-tetrahydropyranyl, 3- or 4-oxepanyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-3-yl, morpholino, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, thiomorpholino, thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl, piperidino, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-, 2- 3- or 4-homopiperidinyl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-6-yl, homopiperazinyl, azetidin-3-yl, tetrahydrothien-3-yl, 1,1-dioxotetrahydrothien-3-yl, 1-oxotetrahydrothien-3-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, 1-oxotetrahydrothiopyran-3-yl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-3-yl, 1-oxotetrahydrothiopyran-4-yl and 1,1-dioxotetrahydrothiopyran-4-yl,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from cyano, (1-4C)alkyl, cyano(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, trifluoromethyl, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-3C)alkylsulfonyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino(1-3C)alkylsulfonyl and N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 substituents selected from oxo and (1-4C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in Q^1 optionally bears 1 or 2 fluoro substituents;

(i) Q^1 is selected from pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-, 3- or 4-homopiperidinyl, piperazin-1-yl, 2-oxopiperazin-1-yl, 3-oxopiperazin-1-yl, piperazin-2-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-6-yl, 2,3,4,6 or 7-homopiperazinyl, azetidin-3-yl,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from cyano, (1-4C)alkyl, cyano(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, trifluoromethyl, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-3C)alkylsulfonyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino(1-3C)alkylsulfonyl and N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 substituents selected from (1-4C)alkyl and oxo,

and wherein any (1-4C)alkyl group in Q^1 optionally bears 1 or 2 fluoro substituents;

(j) Q^1 is selected from pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from cyano, cyanomethyl, methyl, ethyl, carbamoyl, carbamoylmethyl, 2-methoxyethyl, methylsulfonyl and ethylsulfonyl (particularly methylsulfonyl and carbamoylmethyl),

and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 substituents selected from methyl, ethyl and oxo;

(k) X^2 is a direct bond;

(l) X^2 is $[CR^2R^3]_m$, wherein m is 1 or 2 and R^2 and R^3 are hydrogen;

(m) X^2 is a direct bond or CH_2;

(n) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-3-ylmethyl, 2-pyrrolidin-3-ylethyl, 3-pyrrolidin-3-ylpropyl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-2-ylmethyl, 2-pyrrolin-3-yl, pyrrolin-3-ylmethyl, 3-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-2-ylmethyl, 2-morpholin-2-ylethyl, morpholin-3-yl, morpholin-3-ylmethyl, 2-morpholin-3-ylethyl, thiomorpholinomethyl, thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-2-ylmethyl, 2-thiomorpholin-2-ylethyl, thiomorpholin-3-yl thiomorpholin-3-ylmethyl, 2-thiomorpholin-3-ylethyl, piperidinomethyl, 2-piperidinoethyl, piperidin-2-yl, piperidin-2-ylmethyl, 2-piperidin-2-ylethyl, 3-piperidin-2-ylpropyl, piperidin-3-yl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, 3-piperidin-3-ylpropyl, piperidin-4-yl,

piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, 3-piperidin-4-ylpropyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl, 2-oxopiperazin-1-ylmethyl, 2-(2-oxopiperazin-1-yl)ethyl, 3-(2-oxopiperazin-1-yl)propyl, 3-oxopiperazin-1-ylmethyl, 2-(3-oxopiperazin-1-yl)ethyl, 3-(3-oxopiperazin-1-yl)propyl, piperazin-2-yl, piperazin-2-ylmethyl, 2-piperazin-2-ylethyl and 3-piperazin-2-ylpropyl, and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from cyano, cyanomethyl, 2-cyanoethyl, methyl, ethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, methylsulfonyl, trifluoromethyl, carbamoyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N,N-di-methylcarbamoyl, N,N-di-ethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, sulfamoyl, N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N,N-di-methylsulfamoyl, N,N-di-ethylcarbamoyl, 3-aminopropionyl, 3-(methylamino)propionyl, 3-(di-methylamino)propionyl, carbamoylmethyl, 2-carbamoylethyl, N-methylcarbamoylmethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N,N-di-methylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-di-methylcarbamoyl)ethyl, methoxymethylsulfonyl, 2-methoxyethylsulfonyl, 2-aminoethylsulfonyl, 2-(N-methylamino)ethylsulfonyl and 2-(N,N-di-methylamino)ethylsulfonyl;

(o) Q^1-X^2 is selected from piperidin-4-yl and piperidin-4-ylmethyl, wherein the nitrogen atom in the piperidinyl ring optionally bears a substituent selected from cyano, cyanomethyl, methyl, ethyl, carbamoyl, carbamoylmethyl, 2-methoxyethyl, methylsulfonyl and ethylsulfonyl;

(p) Q^1-X^2 is selected from 1-carbamoylmethylpiperidin-4-yl and 1-methylsulfonylpiperidin-4-yl;

(q) R^1-X^1 is selected from hydrogen, (1-4C)alkoxy and (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy;

(r) R^1-X^1 is selected from hydrogen, methoxy, ethoxy and 2-methoxyethoxy;

(s) R^1-X^1 is methoxy;

(t) G^1 and G^2 each independently is selected from fluoro and chloro;

(u) G^1 is fluoro and G^2 is chloro;

(v) Q^1 is a non-aromatic saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring, and wherein Q^1 bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy,

(2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is a saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^3 by a nitrogen atom in the ring; and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (2-8C)alkenyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from (1-4C)alkyl, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

(w) Q^1 is a non-aromatic saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 additional heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring, and wherein Q^1 bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy,

(2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl and morpholino, and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (2-8C)alkenyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from (1-4C)alkyl, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

(x) Q^1 is a non-aromatic saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,

and wherein Q^1 bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl,

N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, or a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (2-8C)alkenyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from (1-4C)alkyl, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

(y) Q^1 is a fully saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,

and wherein Q^1 bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from carbamoyl, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl and (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, or a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino,

and wherein any (1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears a substituent selected from hydroxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is (1-4C)alkyl,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl or morpholino ring, which ring optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from (1-4C)alkyl;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) substituents; and

X^2 is a direct bond or CH_2;

(z) Q^1 is a fully saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,
and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 bears a substituent selected from carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkanoyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl and morpholino-(2-4C)alkanoyl;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears an oxo (=O) substituent; and

X^2 is a direct bond or CH_2;

(aa) Q^1 is a fully saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,
and wherein Q^1 bears one substituent on a ring carbon atom selected from carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl,

N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl and morpholino-(2-4C)alkanoyl, or a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from (1-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the $Q^1\text{-}X^2$- group optionally bears an oxo (=O) substituent; and

X^2 is a direct bond or CH_2;

(bb) Q^1 is selected from pyrrolidinyl and piperidinyl linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group is substituted by 1 or 2 groups selected from carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkanoyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, morpholino-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino;

and wherein any heterocyclyl group within the $Q^1\text{-}X^2$- group optionally bears an oxo (=O) substituent; and

X^2 is a direct bond or CH_2;

(cc) $Q^1\text{-}X^2$ is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein a pyrrolidinyl or piperidinyl group in $Q^1\text{-}X^2$ carries one or two substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl,

N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkanoyl, N-(1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, N-(1-4)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, morpholino-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino;

(dd) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein a pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 carries one or two substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkanoyl, N-(1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl and morpholino-(2-4C)alkanoyl or a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is morpholino;

(ee) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein a pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on a ring nitrogen by a substituent selected from methyl, ethyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N-methyl-N-ethylsulfamoyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl, hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, N-methylaminoacetyl, N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methylamino)propionyl, 2-(N-ethylamino)propionyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 2-(N,N-di-methylamino)propionyl, N,N-diethylaminoacetyl, 2-(N,N-diethylamino)propionyl, N-methyl-N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methyl-N-ethylamino)propionyl, acetoxyacetyl, 2-(acetoxy)propionyl, 2-(N-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N-ethylamino)ethylsulfonyl,

2-(N,N-di-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-ethylamino)ethylsulfonyl, 3-(N-methylamino)propylsulfonyl, , 3-(N-ethylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-ethylamino)propylsulfonyl, pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)priopionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl, morpholinoacetyl, 2-morpholinopropionyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is morpholino;

(ff) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein a pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on a ring nitrogen by a substituent selected from methyl, ethyl, methylsulfonyl, N,N-dimethylcarbamoyl, acetyl, hydroxyacetyl, N-methylaminoacetyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl, pyrrolidin-1-ylacetyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl and morpholinoacetyl;

(gg) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is carries one substituent in an ortho position to the ring nitrogen in the pyrrolidinyl or piperidinyl group selected from carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino and morpholino;

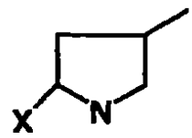
and wherein the ring nitrogen in the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1 optionally bears a substituent selected from (1-4C)alkyl;

(hh) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl and pyrrolidin-3-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl group carries one substituent in the 5-position selected from N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is morpholino,

and wherein the pyrrolidinyl group optionally bears a substituent at the 1-position selected from (1-4C)alkyl (as will be realised this embodiment covers, for example, a group where Q^1-X^2 is a pyrrolidin-3-yl group of the formula:



wherein X is the substituent at the 5-position and references in the Examples herein to for example, a 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yl at the 6-position on the quinazoline ring is an example of such a group);

(ii) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is carries one substituent on a ring carbon atom selected from N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is morpholino,

and wherein the ring nitrogen in the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1 optionally bears a substituent selected from methyl and ethyl;

(jj) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl and pyrrolidin-3-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl group carries a N,N-dimethylcarbamoyl substituent in the 5- position;

(kk) X^2 is CH_2;

(ll) Q^1 is a non-aromatic saturated or partially saturated 4, 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 or 2 ring nitrogen heteroatom(s), which ring is linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom, and wherein Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, cyano, nitro, hydroxy, carbamoyl, acryloyl, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkenylthio, (2-6C)alkynylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (2-6C)alkenylsulfinyl, (2-6C)alkynylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (2-6C)alkynylsulfonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is a heterocyclyl group selected from morpholino, piperidinyl, piperazinyl and pyrrolidinyl (which piperidinyl, piperazinyl or pyrrolidinyl may be linked to X^3 by a ring carbon or a ring nitrogen),

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, or (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, and (1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring which does not contain oxygen, which ring optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-3C)alkylenedioxy, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

(mm) Q^1 is selected from pyrrolidinyl and piperidinyl linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group is optionally substituted by 1 or 2 groups selected from halogeno, cyano, hydroxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl,

N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl and (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is a heterocyclyl group selected from morpholino, piperidino, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl and pyrrolidin-2-yl,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, or (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, and (1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a ring selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino and piperazin-1-yl, which ring optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and methylenedioxy, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or

different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) substituents;

(nn) Q^1 is selected from pyrrolidinyl and piperidinyl linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group is substituted by 1 or 2 groups selected from carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, morpholino-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino and piperidino,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

and wherein any (2-4C)alkanoyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and (1-3C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears an oxo (=O) substituent; and

X^2 is a direct bond;

(oo) Q^1 is selected from pyrrolidinyl and piperidinyl linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group is substituted by 1 or 2 groups,

which may be the same or different, selected from carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl and piperidino,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

and wherein any (2-4C)alkanoyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and (1-3C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears an oxo (=O) substituent; and

X^2 is CH_2;

(pp) Q^1 is selected from pyrrolidinyl and piperidinyl linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group is substituted by 1 or 2 groups, which may be the same or different, selected from carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl,

(2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl,

and wherein any (2-4C)alkanoyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and (1-3C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

X^2 is a direct bond or CH_2;

(qq) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)- pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-4-yl, piperidin-4-ylmethyl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl and (3S)-piperidin-3-yl, wherein Q^1 is substituted by 1 or 2 groups, which may be the same or different, selected from carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, morpholino-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino and piperidino,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

and wherein any (2-4C)alkanoyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and (1-3C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears an oxo (=O) substituent;

(rr) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)- pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl and (3S)-piperidin-3-yl, wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1 is substituted at the 1-position by a substituent selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is pyrrolidin-2-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

and wherein any (2-4C)alkanoyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and (1-3C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro);

(ss) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl and (3S)-piperidin-3-yl, wherein Q^1 is substituted at the 1-position by a group selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl,

(2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, morpholino-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is pyrrolidin-2-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

and wherein any (2-4C)alkanoyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and (1-3C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy and halogeno (particularly chloro and more particularly fluoro),

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears an oxo (=O) substituent;

(tt) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, (2R)-piperidin-2-ylmethyl, (2S)-piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, (3R)-piperidin-3-ylmethyl, (3S)-piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on a ring nitrogen by a substituent selected from methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, cyclopropylmethyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N-isopropylcarbamoyl, N-cyclopropylmethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl, N- cyclopropylmethylsulfamoyl, N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N-methyl-N-ethylsulfamoyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N-ethylcarbamoylmethyl, 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl,

2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl,
2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl, hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl, N-methylaminoacetyl,
N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methylamino)propionyl, 2-(N-ethylamino)propionyl,
N,N-dimethylaminoacetyl, 2-(N,N-di-methylamino)propionyl, N,N-diethylaminoacetyl,
2-(N,N-diethylamino)propionyl, N-methyl-N-ethylaminoacetyl,
2-(N-methyl-N-ethylamino)propionyl, acetoxyacetyl, 2-(acetoxy)propionyl,
2-(N-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N-ethylamino)ethylsulfonyl,
2-(N,N-di-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-ethylamino)ethylsulfonyl,
3-(N-methylamino)propylsulfonyl, , 3-(N-ethylamino)propylsulfonyl,
3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-ethylamino)propylsulfonyl,
pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)propionyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl,
2-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl)propionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl,
piperazin1-ylacetyl, 2-piperazin-1-ylpropionyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from morpholino, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino and piperazin-1-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl and fluoro,

and wherein any acetyl, propionyl or isobutyryl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and methyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro;

(uu) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, (2R)-piperidin-2-ylmethyl, (2S)-piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, (3R)-piperidin-3-ylmethyl, (3S)-piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on a ring nitrogen by a substituent

selected from, acetyl, propionyl, isobutyryl, N-methylaminoacetyl, N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methylamino)propionyl, 2-(N-ethylamino)propionyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 2-(N,N-di-methylamino)propionyl, N,N-diethylaminoacetyl, 2-(N,N-diethylamino)propionyl, N-methyl-N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methyl-N-ethylamino)propionyl, acetoxyacetyl, 2-(acetoxy)propionyl, pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)propionyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl)propionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl, piperazin1-ylacetyl and 2-piperazin-1-ylpropionyl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl and fluoro,

and wherein any acetyl, propionyl or isobutyryl group in a subatituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and methyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro;

(vv) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on a ring nitrogen by a subatituent selected from methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, cyclopropylmethyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N-isopropylcarbamoyl, N-cyclopropylmethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl, N-cyclopropylmethylsulfamoyl, N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N-methyl-N-ethylsulfamoyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N-ethylcarbamoylmethyl, 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl, N-methylaminoacetyl, N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methylamino)propionyl, 2-(N-ethylamino)propionyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 2-(N,N-di-methylamino)propionyl, N,N-diethylaminoacetyl, 2-(N,N-diethylamino)propionyl, N-methyl-N-ethylaminoacetyl,

2-(N-methyl-N-ethylamino)propionyl, acetoxyacetyl, 2-(acetoxy)propionyl, 2-(N-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N-ethylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-ethylamino)ethylsulfonyl, 3-(N-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N-ethylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-ethylamino)propylsulfonyl, pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)propionyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl)propionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl, piperazin1-ylacetyl, 2-piperazin-1-ylpropionyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from morpholino, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino and piperazin-1-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl and fluoro,

and wherein any acetyl, propionyl or isobutyryl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and methyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro;

(ww) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on the ring nitrogen by a substituent selected from methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, cyclopropylmethyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N-isopropylcarbamoyl, N-cyclopropylmethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl, N-cyclopropylmethylsulfamoyl, N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N-methyl-N-ethylsulfamoyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N-ethylcarbamoylmethyl, 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl,

N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl, N-methylaminoacetyl, N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methylamino)propionyl, 2-(N-ethylamino)propionyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 2-(N,N-di-methylamino)propionyl, N,N-diethylaminoacetyl, 2-(N,N-diethylamino)propionyl, N-methyl-N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methyl-N-ethylamino)propionyl, acetoxyacetyl, 2-(acetoxy)propionyl, 2-(N-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N-ethylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-ethylamino)ethylsulfonyl, 3-(N-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N-ethylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-ethylamino)propylsulfonyl, pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)propionyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl)propionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl piperazin1-ylacetyl, 2-piperazin-1-ylpropionyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino and piperazin-1-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl and fluoro,

and wherein any acetyl, propionyl or isobutyryl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and methyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro;

(xx) $Q^1\text{-}X^2$ is selected from pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl group in $Q^1\text{-}X^2$ is substituted on a ring nitrogen by a substituent selected from morpholinoacetyl and 2-morpholinopropionyl which substituent optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl and fluoro;

(yy) $Q^1\text{-}X^2$ is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl and piperidin-4-yl, and wherein a

pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on a ring nitrogen by a substituent selected from methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, cyclopropylmethyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N-ethylcarbamoylmethyl, 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl, N-methylaminoacetyl, N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methylamino)propionyl, 2-(N-ethylamino)propionyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 2-(N,N-di-methylamino)propionyl, N,N-diethylaminoacetyl, 2-(N,N-diethylamino)propionyl, N-methyl-N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methyl-N-ethylamino)propionyl, acetoxyacetyl, 2-(acetoxy)propionyl, 2-(N-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N-ethylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-ethylamino)ethylsulfonyl, 3-(N-methylamino)propylsulfonyl, , 3-(N-ethylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-ethylamino)propylsulfonyl, pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)propionyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl)propionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl, morpholinoacetyl, 2-morpholinopropionyl, piperazin1-ylacetyl, 2-piperazin-1-ylpropionyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from morpholino, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino and piperazin-1-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl and fluoro,

and wherein any acetyl, propionyl or isobutyryl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and methyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro;

(zz) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, and wherein the pyrrolidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on a ring nitrogen by a substituent

selected from methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, cyclopropylmethyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N-ethylcarbamoylmethyl, 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl, N-methylaminoacetyl, N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methylamino)propionyl, 2-(N-ethylamino)propionyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 2-(N,N-di-methylamino)propionyl, N,N-diethylaminoacetyl, 2-(N,N-diethylamino)propionyl, N-methyl-N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methyl-N-ethylamino)propionyl, acetoxyacetyl, 2-(acetoxy)propionyl, 2-(N-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N-ethylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-ethylamino)ethylsulfonyl, 3-(N-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N-ethylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-ethylamino)propylsulfonyl, pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)propionyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl)propionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl, morpholinoacetyl, 2-morpholinopropionyl, piperazin1-ylacetyl, 2-piperazin-1-ylpropionyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from morpholino, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino and piperazin-1-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl and fluoro,

and wherein any acetyl, propionyl or isobutyryl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and methyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro;

(aaa) $Q^1\text{-}X^2$ is selected from piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl and piperidin-4-yl, and wherein the piperidinyl group in $Q^1\text{-}X^2$ is substituted on the ring nitrogen by a substituent selected from methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, cyclopropylmethyl,

methylsulfonyl, ethylsulfonyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N-ethylcarbamoylmethyl, 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl, N-methylaminoacetyl, N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methylamino)propionyl, 2-(N-ethylamino)propionyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 2-(N,N-di-methylamino)propionyl, N,N-diethylaminoacetyl, 2-(N,N-diethylamino)propionyl, N-methyl-N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methyl-N-ethylamino)propionyl, acetoxyacetyl, 2-(acetoxy)propionyl, 2-(N-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N-ethylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-ethylamino)ethylsulfonyl, 3-(N-methylamino)propylsulfonyl, , 3-(N-ethylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-ethylamino)propylsulfonyl, pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)propionyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl)propionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl, morpholinoacetyl, 2-morpholinopropionyl, piperazin1-ylacetyl, 2-piperazin-1-ylpropionyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from morpholino, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino and piperazin-1-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl, fluoro and chloro,

and wherein any acetyl, propionyl or isobutyryl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and methyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro;

(bbb) $Q^1\text{-}X^2$ is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl,

(2R)-piperidin-2-ylmethyl, (2S)-piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, (3R)-piperidin-3-ylmethyl, (3S)-piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl;

(ccc) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl and (3S)-pyrrolidin-3-yl;

(ddd) Q^1-X^2 is selected from piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl and piperidin-4-yl;

(eee) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, (2R)-piperidin-2-ylmethyl, (2S)-piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, (3R)-piperidin-3-ylmethyl, (3S)-piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl,

and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on the ring nitrogen by a substituent selected from N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N-isopropylcarbamoyl, N-cyclopropylmethylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, N-methylsulfamoyl, N-ethylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl, N-cyclopropylmethylsulfamoyl, N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N-methyl-N-ethylsulfamoyl, carbamoylmethyl, N-methylcarbamoylmethyl, 2-(N-methylcarbamoyl)ethyl, N-ethylcarbamoylmethyl, 2-(N-ethylcarbamoyl)ethyl, N,N-dimethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, N,N-diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-diethylcarbamoyl)ethyl, N-methylaminoacetyl, N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methylamino)propionyl, 2-(N-ethylamino)propionyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 2-(N,N-di-methylamino)propionyl, N,N-diethylaminoacetyl, 2-(N,N-diethylamino)propionyl, N-methyl-N-ethylaminoacetyl, 2-(N-methyl-N-ethylamino)propionyl, acetoxyacetyl, 2-(acetoxy)propionyl, 2-(N-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N-ethylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-methylamino)ethylsulfonyl, 2-(N,N-di-ethylamino)ethylsulfonyl, 3-(N-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N-ethylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl, 3-(N,N-di-ethylamino)propylsulfonyl, pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)propionyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl)propionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl piperazin1-ylacetyl, 2-piperazin-1-ylpropionyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino and piperazin-1-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl, fluoro and chloro,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro;

(fff) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, (2R)-piperidin-2-ylmethyl, (2S)-piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, (3R)-piperidin-3-ylmethyl, (3S)-piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on the ring nitrogen by a substituent selected from pyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)propionyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl, 2-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl)propionyl, piperidinoacetyl, 2-piperidinopropionyl piperazin1-ylacetyl and 2-piperazin-1-ylpropionyl

and wherein any pyrrolidin-1-yl, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl and fluoro,

and wherein any acetyl, propionyl or isobutyryl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and methyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro;

(ggg) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, and piperidin-4-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is optionally substituted on the ring nitrogen by a substituent selected from methyl, acetyl, carbamoylmethyl,

N-methylaminoacetyl, N,N-dimethylaminoacetyl, 3-(N,N-di-methylamino)propylsulfonyl and pyrrolidin-1-ylacetyl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, group within a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, oxo, methyl, ethyl, acetyl and fluoro,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, methoxy, fluoro, chloro,

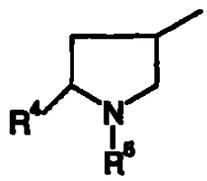
and wherein any acetyl group in a substituent on Q^1 optionally bears a hydroxy substituent;

(hhh) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, and piperidin-4-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on the ring nitrogen by a substituent selected from methyl, acetyl, hydroxyacetyl, carbamoylmethyl, N-methylaminoacetyl, N,N-dimethylaminoacetyl and pyrrolidin-1-ylacetyl;

(iii) Q^1-X^2 is selected from piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl and (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 is substituted on the ring nitrogen by a substituent selected from acetyl, hydroxyacetyl, N,N-dimethylaminoacetyl and pyrrolidin-1-ylacetyl;

(jjj) Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl and (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl in Q^1-X^2 is substituted on the ring nitrogen by a substituent selected from N-methylaminoacetyl, N,N-dimethylaminoacetyl and pyrrolidin-1-ylacetyl;

(kkk) Q^1-X^2 is a group of the formula A:



A

wherein:

R^4 is selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is a heterocyclyl group selected from a 4, 5 or 6-membered monocyclic heterocyclyl group containing 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from sulfur, oxygen and nitrogen,

and wherein Q^2 is attached to X^3 by a ring nitrogen atom,

and wherein Q^2 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any (1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoyl group within R^4 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy,

R^5 is selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkanoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl and (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl,

and wherein any (1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoyl group within R^5 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro and (1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-3C)alkylenedioxy, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents(for example 1, 2 or 3), which may be the same or

different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

(lll) Q^1-X^2 is a group of the formula A as defined in (kkk) above wherein:

R^4 is selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidino and piperazin-1-yl

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, oxo and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any (1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoyl group within R^4 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy,

R^5 is selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkanoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl and (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl,

and wherein any (1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoyl group within R^5 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro and (1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a ring selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, morpholino and piperazin-1-yl, which ring optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and oxo, and may optionally bear

on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents(for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

(mmm) Q^1-X^2 is a group of the formula A as defined in (kkk) above wherein:

R^4 is selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidino and piperazin-1-yl

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl, oxo and acetyl,

and wherein any (1-6C)alkyl group within R^4 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from fluoro, chloro and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, vinyl, ethynyl and methoxy,

R^5 is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylthio, (1-4C)alkylsulfinyl, (1-4C)alkylsulfonyl, (2-4C)alkanoyl, carbamoyl(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-4C)alkyl, sulfamoyl(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl(1-4C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl(1-4C)alkyl and (2-4C)alkanoyl(1-4C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group within R^5 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl and ethyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, vinyl, ethynyl, methoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro and methoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a ring selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, morpholino and piperazin-1-yl, which ring optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, methyl, ethyl and oxo, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from methyl, ethyl and acetyl;

(nnn) Q^1-X^2 is a group of the formula A as defined in (kkk) above wherein:

R^4 is selected from carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidino and piperazin-1-yl,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl, oxo and acetyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group within R^4 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, vinyl, ethynyl and methoxy,

R^5 is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, cycloproplymethyl, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, carbamoylmethyl, N-(1-4C)alkylcarbamoylmethyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoylmethyl, sulfamoylmethyl, N-(1-4C)alkylsulfamoylmethyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoylmethyl

and wherein any (1-4C)alkyl, acetyl, propionyl or isobutyryl group within R^5 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy, methyl and ethyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, vinyl, ethynyl, methoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro and methoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a ring selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, morpholino and piperazin-1-yl, which ring optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, methyl, and oxo, and may optionally bear on

any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from methyl and acetyl;

(ooo) Q^1-X^2 is a group of the formula A as defined in (kkk) above wherein:

R^4 is selected from N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl and oxo,

and wherein any (1-4C)alkyl group within R^4 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy and/or optionally a substituent selected from methoxy,

R^5 is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl and cycloproplymethyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group within R^5 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy, and/or optionally a substituent selected from methoxy;

(ppp) Q^1-X^2 is a group of the formula A as defined in (kkk) above wherein:

R^4 is selected from N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-ethylcarbamoyl, and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is morpholino (particularly R^4 is N,N-dimethylcarbamoyl),

R^5 is selected from hydrogen, methyl and ethyl (particularly R^5 is hydrogen or methyl, more particularly methyl);

(qqq) R^1-X^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, and wherein any (1-6C)alkoxy group within R^1X^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, fluoro and chloro, for example R^1-X^1 is selected from methoxy, ethoxy, isopropyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-methoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 3-hydroxy-3-methylbutoxy.

As will be realised the group represented by formula A in paragraphs (kkk) to (ppp) above contains two chiral centres on the pyrrolidinyl ring. As mentioned hereinbefore the present invention encompasses all stereoisomers of the group of formula A, for example the (2R,4R), (2S,4S), (2R,4S) and (2S,4R) isomers.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1- is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy and (1-6C)alkoxy(1-6C)alkoxy, wherein any (1-6C)alkoxy group in R^1-X^1- optionally bears one or more hydroxy substituent (suitably 1 or 2) and/or a substituent selected from amino, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl;

X^2 is a direct bond or $[CR^2R^3]_m$, wherein m is 1, 2 or 3 (particularly 1 or 2, more particularly 1), and R^2 and R^3 each independently is hydrogen, methyl, ethyl or hydroxy (preferably hydrogen);

Q^1 is a non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 7 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from cyano, carbamoyl, trifluoromethyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, hydroxy(1-6C)alkyl, cyano(1-6C)alkyl, amino(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino(1-6C)alkyl, amino(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkylamino-(2-6C)alkanoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino-(2-6C)alkanoyl, (1-6C)alkoxy(1-6C)alkyl, hydroxy(1-6C)alkoxy(1-6C)alkyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy(1-6C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or 2), amino(1-6C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or 2), N-(1-6C)alkylamino(1-6C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or 2) and N,N-di[(1-6C)alkyl]amino(1-6C)alkylS(O)$_q$ (wherein q is 0, 1 or 2),

and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 substituents selected from (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl and oxo,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl or (2-6C)alkanoyl group in Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents which may be the same or different selected from fluoro and chloro; and

G^1 and G^2 each independently is selected from fluoro, chloro and bromo (particularly G^1 is fluoro and G^2 chloro);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1- is selected from hydrogen, methoxy, ethoxy and 2-methoxyethoxy;

X^2 is a direct bond or $[CH_2]_m$, wherein m is 1 or 2 (suitably 1);

Q^1 is a non-aromatic saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 (suitably 1) heteroatoms selected from oxygen and nitrogen, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from cyano, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, cyano(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-3C)alkyl$S(O)_q$ (wherein q is 0, 1 or suitably 2), amino(1-3C)alkyl$S(O)_q$ (wherein q is 0, 1 or suitably 2), N-(1-4C)alkylamino(1-3C)alkyl$S(O)_q$ (wherein q is 0, 1 or suitably 2) and N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkyl$S(O)_q$ (wherein q is 0, 1 or suitably 2),

and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 substituents selected from oxo, (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl and (2-6C)alkynyl,

and wherein any (1-4C)alkyl, (2-6C)alkenyl or (2-6C)alkynyl in Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents which may be the same or different selected from fluoro and chloro; and

G^1 and G^2 each independently is selected from fluoro, chloro and bromo (particularly G^1 is fluoro and G^2 chloro);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1- is selected from hydrogen, methoxy, ethoxy and 2-methoxyethoxy;

X^2 is a direct bond or CH_2;

Q^1 is selected from pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, 2-pyrrolin-2-yl, 2-pyrrolin-3-yl, 3-pyrrolin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2- 3- or 4-homopiperidinyl, piperazin-1-yl, 2-oxopiperazin-1-yl, 3-oxopiperazin-1-yl, piperazin-2-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-6-yl, 2,3,4,6 or 7-homopiperazinyl and azetidin-3-yl,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from cyano, (1-4C)alkyl, cyano(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, trifluoromethyl, carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (1-4C)alkoxy(1-3C)alkylsulfonyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino(1-3C)alkylsulfonyl and N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 substituents selected from (1-4C)alkyl and oxo,

and wherein any (1-4C)alkyl group in Q^1 optionally bears 1 or 2 fluoro substituents (to give for example 2-fluoroethyl or 2,2-difluoroethyl); and

G^1 and G^2 each independently is selected from fluoro and chloro (particularly G^1 is fluoro and G^2 chloro);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable values for Q^1X^2 in this embodiment include, for example, 1-methyl pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperidin-4-ylmethyl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-ylmethyl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-ylmethyl, 1-methylsulfonylpiperidin-4-yl, 1-methylsulfonylpiperidin-4-ylmethyl, 1-cyanopiperidin-4-yl, 1-cyanopiperidin-4-ylmethyl, 1-cyanomethylpiperidin-4-yl, 1-cyanomethylpiperidin-4-ylmethyl, 1-carbamoylmethylpiperidin-4-yl, 1-carbamoylmethylpiperidin-4-ylmethyl.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1- is selected from hydrogen and methoxy;

X^2 is a direct bond;

Q^1 is selected from pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl and piperidin-4-yl,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from cyano, cyanomethyl, methyl, ethyl, carbamoyl, carbamoylmethyl, 2-methoxyethyl, methylsulfonyl and ethylsulfonyl (suitably methylsulfonyl and carbamoylmethyl),

and Q^1 optionally bears on any available carbon atom in the ring 1 or 2 substituents selected from methyl, ethyl and oxo; and

G^1 and G^2 each independently is selected from fluoro, chloro and bromo (particularly G^1 is fluoro and G^2 chloro);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable values for Q^1X^2 in this embodiment include, for example, piperidin-4-yl, 1-methylpiperidin-4-yl, 1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl, 1-methylsulfonylpiperidin-4-yl, 1-cyanopiperidin-4-yl, 1-cyanomethylpiperidin-4-yl and 1-carbamoylmethylpiperidin-4-yl.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1- is selected from hydrogen, (1-4C)alkoxy and (1-4C)alkoxy(1-4C)alkoxy (particularly hydrogen and methoxy);

X^2 is a direct bond or CH_2;

Q^1 is a fully saturated 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 additional heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a carbon atom in the ring,

and wherein Q^1 bears one substituent on a ring carbon atom selected from carbamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl and morpholino-(2-4C)alkanoyl, or a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino,

and wherein the nitrogen atom of any NH group in Q^1 optionally bears a substituent selected from (1-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears an oxo (=O) substituent; and

G^1 and G^2 each independently is selected from fluoro and chloro (particularly G^1 is fluoro and G^2 chloro);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1- is selected from hydrogen and (1-4C)alkoxy (particularly hydrogen and methoxy);

Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein a pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 carries one or two substituents selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkanoyl, N-(1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, N-(1-4)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, morpholino-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino; and

G^1 and G^2 each independently is selected from fluoro and chloro (particularly G^1 is fluoro and G^2 chloro);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1- is selected from hydrogen and (1-4C)alkoxy (particularly methoxy);

Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl and pyrrolidin-3-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl group carries one substituent in the 5- position selected from N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is morpholino,

and wherein the pyrrolidinyl group optionally bears a substituent at the 1-position selected from (1-4C)alkyl;

G^1 is fluoro; and

G^2 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1- is selected from hydrogen and (1-4C)alkoxy (particularly methoxy);

Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein a pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 carries a substituent at the 1-position selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, (2-4C)alkanoyl, hydroxy(2-4C)alkanoyl, N-(1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl and morpholino-(2-4C)alkanoyl or a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is morpholino;

G^1 is fluoro; and

G^2 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, and wherein any (1-6C)alkoxy group within R^1X^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, fluoro, chloro (for example R^1-X^1 is selected from hydrogen, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-methoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 3-hydroxy-3-methylbutoxy, a particular value for R^1-X^1 being hydrogen or (1-4C)alkoxy, more particularly (1-4C)alkoxy, such as methoxy);

Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl,

(3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, (2R)-piperidin-2-ylmethyl, (2S)-piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl, (3R)-piperidin-3-ylmethyl, (3S)-piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 carries a substituent at the 1 position selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, (2-4C)alkanoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, hydroxy(2-4C)alkanoyl, N-(1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, N-(1-4)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-2-yl,

and wherein any pyrrolidinyl, piperidino or piperazin-1-yl within a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents selected from fluoro, chloro, hydroxy, oxo, methyl and acetyl;

G^1 is fluoro; and

G^2 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, and wherein any (1-6C)alkoxy group within R^1X^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, fluoro, chloro (for example R^1-X^1 is selected from hydrogen, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-methoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 3-hydroxy-3-methylbutoxy, a particular value for R^1-X^1 being hydrogen or (1-4C)alkoxy, more particularly (1-4C)alkoxy such as methoxy);

Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, (3R)-pyrrolidin-3-yl, (3S)-pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, (3R)-piperidin-3-yl, (3S)-piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, pyrrolidin-2-ylmethyl, (2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl, (2S)-pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-ylmethyl, (3R)-pyrrolidin-3-ylmethyl, (3S)-pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-2-ylmethyl, (2R)-piperidin-2-ylmethyl, (2S)-piperidin-2-ylmethyl, piperidin-3-ylmethyl,

(3R)-piperidin-3-ylmethyl, (3S)-piperidin-3-ylmethyl and piperidin-4-ylmethyl, and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group in Q^1-X^2 carries a substituent at the 1 position selected from morpholino(2-4C)alkanoyl;

G^1 is fluoro; and

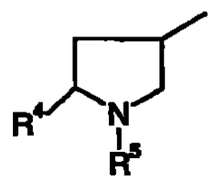
G^2 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, and wherein any (1-6C)alkoxy group within R^1X^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, fluoro, chloro (for example R^1-X^1 is selected from hydrogen, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-methoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 3-hydroxy-3-methylbutoxy, a particular value for R^1-X^1 being hydrogen or (1-4C)alkoxy, more particularly (1-4C)alkoxy such as methoxy);

Q^1-X^2 is a group of the formula A:



A

wherein:

R^4 is selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is a heterocyclyl group selected from a 4, 5 or 6-membered monocyclic heterocyclyl group containing 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from sulfur, oxygen and nitrogen,

and wherein Q^2 is attached to X^3 by a ring nitrogen atom,

and wherein Q^2 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, oxo and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any (1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoyl group within R^4 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy,

R^5 is selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkanoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl and (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl,

and wherein any (1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoyl group within R^5 optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3) which may be the same or different selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro and (1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-3C)alkylenedioxy and oxo, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents (for example 1, 2 or 3), which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

G^1 is fluoro; and

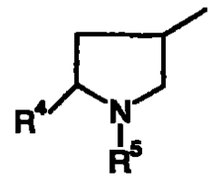
G^2 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, and wherein any (1-6C)alkoxy group within R^1X^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, fluoro, chloro (for example R^1-X^1 is selected from hydrogen, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-methoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 3-hydroxy-3-methylbutoxy, a particular value for R^1-X^1 being hydrogen or (1-4C)alkoxy, more particularly (1-4C)alkoxy such as methoxy);

Q^1-X^2 is a group of the formula A:



A

wherein:

R^4 is selected from N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino (for example R^4 is N,N-dimethylcarbamoyl or morpholinocarbonyl, particularly R^4 is N,N-dimethylcarbamoyl),

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl and oxo,

and wherein any (1-4C)alkyl group within R^4 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy and/or optionally a substituent selected from methoxy,

R^5 is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl and cycloproplymethyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group within R^5 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy, and/or optionally a substituent selected from methoxy;

G^1 is fluoro; and

G^2 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1-X^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, and wherein any (1-6C)alkoxy group within R^1X^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, fluoro, chloro (for example R^1-X^1 is selected from hydrogen, methoxy, ethoxy, isopropyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-methoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy or 3-hydroxy-3-methylbutoxy, a particular value for R^1-X^1 being hydrogen or (1-4C)alkoxy, more particularly (1-4C)alkoxy such as methoxy);

Q^1-X^2 is selected from (2S,4R)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yl, (2R,4S)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yl, (2R,4R)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yl, (2S,4S)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yl, (2S,4R)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yl, (2R,4S)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yl, (2R,4R)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yl and (2S,4S)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yl;

G^1 is fluoro; and

G^2 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A preferred compound of the invention is, for example, a quinazoline derivative of the Formula I selected from:

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}-7-methoxyquinazoline; and

6-{[1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Another preferred compound of the invention is, for example, a quinazoline derivative of the Formula I selected from:

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)methoxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazoline;
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]quinazoline;
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline;
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]methoxy}quinazoline;
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]methoxy}-7-methoxyquinazoline;
6-{[1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cyanomethyl)piperidin-4-yl]oxy}-7-methoxyquinazoline;
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cyanomethyl)piperidin-4-yl]methoxy}-7-methoxyquinazoline; and
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(1-cyanopiperidin-4-yl)methoxy]-7-methoxyquinazoline;
or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Another preferred compound of the invention is, for example, a quinazoline derivative of the Formula I selected from:
6-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(*N*,*N*-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline;
6-[1-(*N*,*N*-dimethylsulfamoyl)piperidin-4-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(morpholinoacetyl)piperidin-4-yloxy]quinazoline;
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-4-yloxy]quinazoline;
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-(dimethylamino)propylsulfonyl]piperidin-4-yloxy}-7-methoxyquinazoline;
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yl]oxy}-7-methoxyquinazoline;
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

6-(1-acetylpiperidin-3-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2*S*,4*S*)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(N,N-dimethylaminoacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(hydroxyacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

6-[1-(acetoxyacetyl)piperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-methylsulfonylpyrrolidin-2-yl]methoxy}*quinazoline*;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2R)-1-methylsulfonylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-methylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy]quinazoline;

6-[(3*R*)-1-acetylpyrrolidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

6-{[(2*S*)-1-acetylpyrrolidin-2-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

6-{[(2R)-1-acetylpyrrolidin-2-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

6-[(1-acetylpyrrolidin-3-yl)methoxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-1-(N,N-dimethylsulfamoyl)pyrrolidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(morpholinoacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2S)-1-(hydroxyacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2R,4R)-2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-2-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2S)-1-(N-methylaminoacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2S)-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2RS,4R)-1-methyl-2-(morpholinocarbonyl)-pyrrolidin-4-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3*S*)-piperidin-3-yloxy]quinazoline;

6-[(3*S*)-1-acetylpiperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3*S*)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-{(3*S*)-1-[(dimethylamino)acetyl]piperidin-3-yloxy}-7-methoxyquinazoline; 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3*S*)-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-{[(2*S*)-1-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(1-methylpiperazin-4-ylacetyl) pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(1-methylpiperazin-4-ylacetyl) pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(hydroxyacetyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;.

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(2-hydroxyisobutyryl) pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{1-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-ylcarbonyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(*N*,N-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(3,3-difluoropyrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{1-[[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]acetyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{1-[(4-acetylpiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline; and

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Synthesis of Quinazoline Derivatives of the Formula I

A further aspect the present invention provides a process for preparing a quinazoline derivative of Formula I or a pharmaceutically-acceptable salt thereof. It will be appreciated that during certain of the following processes certain substituents may require protection to prevent their undesired reaction. The skilled chemist will appreciate when such protection is required, and how such protecting groups may be put in place, and later removed.

For examples of protecting groups see one of the many general texts on the subject, for example, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Thus, if reactants include, for example, groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulfuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium, sodium hydroxide or ammonia. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group, for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

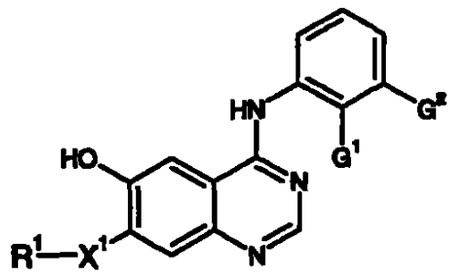
Resins may also be used as a protecting group.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds. Such processes, when used to prepare a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, are provided as a further feature of the invention and are illustrated by the following representative examples. Necessary starting materials may be obtained by standard procedures of organic chemistry (see, for example, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). 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. Information on the preparation of necessary starting materials or related compounds (which may be adapted to form necessary starting materials) may also be found in the following Patent and Application Publications, the contents of the relevant process sections of which are hereby incorporated herein by reference: WO94/27965, WO 95/03283, WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994, WO01/66099, US 5,252,586, EP 520 722, EP 566 226, EP 602 851 and EP 635 507.

The present invention also provides that quinazoline derivatives of the Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, can be prepared by a process (a) to (h) as follows (wherein the variables are as defined above unless otherwise stated) :

Process (a) By reacting a compound of the Formula II:



Formula II

wherein R^1, X^1, G^1 and G^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary,

with a compound of the Formula III:

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}Lg$$

Formula III

wherein Q^1, X^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary and Lg is a displaceable group, wherein the reaction is conveniently performed in the presence of a suitable base,

and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

A convenient displaceable group Lg is, for example, a halogeno, alkanesulfonyloxy or arylsulfonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulfonyloxy, 4-nitrobenzenesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group (suitably a methanesulfonyloxy, 4-nitrobenzenesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group).

The reaction is advantageously carried out in the presence of base. A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or for example, an alkali metal or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide. Alternatively such a base is, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride, an alkali metal or alkaline earth metal amide, for example sodium amide or sodium bis(trimethylsilyl)amide, or a sufficiently basic alkali metal halide, for example cesium fluoride or sodium iodide. The reaction is suitably effected in the presence of an inert solvent or diluent, for example an alkanol or ester such as methanol, ethanol, 2-propanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, trichloromethane or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic hydrocarbon solvent such as toluene, or (suitably) a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulfoxide. The reaction is conveniently effected at a temperature in the range, for example, 10 to 150°C (or the boiling point of the solvent), suitably in the range 20 to 90°C.

When X^2 is a direct bond a particularly suitable base is cesium fluoride. This reaction is suitably performed in an inert dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylacetamide or N,N-dimethylformamide. The reaction is suitably carried out at a temperature of from 25 to 85°C.

Process (b) By modifying a substituent in or introducing a substituent into another quinazoline derivative of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as hereinbefore defined except that any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

Methods for converting substituents into other substituents are known in the art. For example an alkylthio group may be oxidised to an alkylsulfinyl or alkylsulfonyl group, a cyano group reduced to an amino group, a nitro group reduced to an amino group, a hydroxy group alkylated to a methoxy group, a carbonyl group converted to a thiocarbonyl group (eg. using Lawsson's reagent), a bromo group converted to an alkylthio group, an amino group may be acylated to give an alkanoylamino group (for example by reaction with a suitable acid chloride or acid anhydride) or an alkanoyloxy group may be hydrolysed to a hydroxy group (for example an acetyloxyacetyl group may be converted to a hydroxyacetyl group) Conveniently, one R^1 group may be converted into another R^1 group as a final step in the preparation of a compound of the Formula I. It is also possible to introduce a substituent onto the group Q^1 as a final step in the preparation of a compound of the Formula I. For example when the compound of Formula I contains primary or secondary amino group, for example an NH group in the ring Q^1,a substituent may be added to the nitrogen atom of the primary or secondary amino group by reacting the compound of the Formula I containing a primary or secondary amino group with a compound of the formula R-Lg, wherein Lg is a displaceable group (for example halogeno such as chloro or bromo) and R is the required substituent (for example (1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl, cyano, cyano(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylsulfonyl, carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl or a group Q^2-X^3-, wherein Q^2-X^3- are as hereinbefore defined, which groups may be optionally substituted as hereinbefore defined). The reactions described above are conveniently performed in the presence of a suitable base (such as those described above in process (a), for example potassium carbonate, sodium iodide or di-isopropylethylamine) and conveniently in the presence of an inert solvent or diluent (for example the inert solvents and diluents described in process (a) such as N,N-dimethylacetamide, methanol, ethanol or methylene chloride). Conveniently, when Q^1 carries, for example an (2-6C)alkanoyl or (1-6C)alkylsulfonyl group, which is substituted by a group NR^aR^b, as hereinbefore defined, the NR^aR^b group may be introduced by reaction of a compound of the Formula I wherein Q^1 carries a group of the formula Lg-(2-6C)alkanoyl or

Lg-(1-6C)alkylsulfonyl, wherein Lg is a suitable displaceable group such as chloro, with a compound of the formula NHR^aR^b; wherein the reaction is conveniently performed in the presence of a suitable base and optionally in a suitable inert solvent or diluent. For example a pyrrolidin-1-ylacetyl group on Q^1 may be prepared by reacting a compound of the Formula I wherein Q^1 is substituted by a chloroacetyl group with pyrrolidine, analogous procedures may be used to prepare substituents on Q^1 such as morpholinoacetyl, N-methylaminoacetyl, N,N-dimethylaminoacetyl. Similarly, for example a 3-(N,N-dimethylamino)propylsulfonyl substituent on Q^1 may be prepared by reacting a compound of the Formula I wherein Q^1 carries a 3-chloropropylsulfonyl substituent with di-methylamine. Further examples of modifying or converting substituents into other substituents are well known to those skilled in the art and further methods are contained in the accompanying non-limiting Examples.

Process (c) By removal of a protecting group from a quinazoline derivative of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable methods for removal of protecting groups are well known and are discussed herein. For example for the production of those compounds of the Formula I wherein Q^1 or R^1 contains a primary or secondary amino group, the cleavage of the corresponding compound of Formula I wherein Q^1 or R^1 contains a protected primary or secondary amino group.

Suitable protecting groups for an amino group are, for example, any of the protecting groups disclosed hereinbefore for an amino group. Suitable methods for the cleavage of such amino protecting groups are also disclosed hereinbefore. In particular, a suitable protecting group is a lower alkoxycarbonyl group such as a tert-butoxycarbonyl group which may be cleaved under conventional-reaction conditions such as under acid-catalysed hydrolysis, for example in the presence of trifluoroacetic acid.

Process (d) By reacting a compound of the Formula II as hereinbefore defined with a compound of the Formula III as defined hereinbefore except Lg is OH under Mitsunobu conditions, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

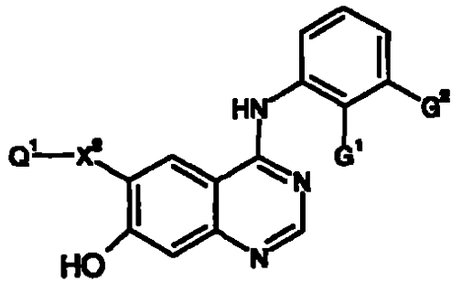
Suitable Mitsunobu conditions include, for example, reaction in the presence of a suitable tertiary phosphine and a di-alkylazodicarboxylate in an organic solvent such as THF, or suitably dichloromethane and in the temperature range 0°C - 60°C, but suitably at ambient temperature. A suitable tertiary phosphine includes for example tri-n-butylphosphine or suitably tri-phenylphosphine. A suitable di-alkylazodicarboxylate includes for example

diethyl azodicarboxylate (DEAD) or suitably di-tert-butyl azodicarboxylate. Details of Mitsunobu reactions are contained in Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol.42, 335-656 and Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol.28, 127-164.

Process (e) For the preparation of those compounds of the Formula I wherein R^1-X^1 is a hydroxy group by the cleavage of a quinazoline derivative of the Formula I wherein R^1-X^1 is a (1-6C)alkoxy group.

The cleavage reaction may conveniently be carried out by any of the many procedures known for such a transformation. The cleavage reaction of a compound of the Formula I wherein R^1 is a (1-6C)alkoxy group may be carried out, for example, by treatment of the quinazoline derivative with an alkali metal (1-6C)alkylsulfide such as sodium ethanethiolate or, for example, by treatment with an alkali metal diarylphosphide such as lithium diphenylphosphide. Alternatively the cleavage reaction may conveniently be carried out, for example, by treatment of the quinazoline derivative with a boron or aluminium trihalide such as boron tribromide, or by reaction with an organic or inorganic acid, for example trifluoroacetic acid. Such reactions are suitably carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent as defined hereinbefore. A preferred cleavage reaction is the treatment of a quinazoline derivative of the Formula I with pyridine hydrochloride. The cleavage reactions are suitably carried out at a temperature in the range, for example, of from 10 to 150°C, for example from 25 to 80°C.

Process (f) For the preparation of those compounds of the Formula I wherein X^1 is O, by the reaction of a compound of the Formula IV (a compound of Formula I wherein R^1-X^1 is OH):



Formula IV

wherein Q^1, X^2, G^1 and G^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula R^1-Lg, wherein R^1 has any of the meanings defined hereinbefore, except that any functional group is protected if necessary and Lg is a displaceable group, wherein the reaction is conveniently performed in the presence of a suitable base;

and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means. Suitable displaceable groups, Lg, are as hereinbefore defined for process a, for example chloro or bromo. The reaction is suitably performed in the presence of a suitable base. Suitable solvents, diluents and bases include, for example those hereinbefore described in relation to process (a).

Process (g)

For the preparation of those compounds of the Formula I wherein Q^1 or R^1 contains a (1-6C)alkoxy or substituted (1-6C)alkoxy group or a (1-6C)alkylamino or substituted (1-6C)alkylamino group, the alkylation, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore for process a, of a quinazoline derivative of the Formula I wherein Q^1or R^1 contains a hydroxy group or a primary or secondary amino group as appropriate.

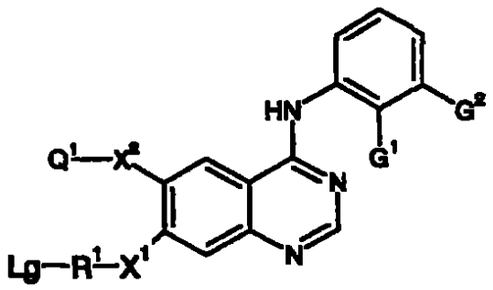
A suitable alkylating agent is, for example, any agent known in the art for the alkylation of hydroxy to alkoxy or substituted alkoxy, or for the alkylation of amino to alkylamino or substituted alkylamino, for example an alkyl or substituted alkyl halide, for example a (1-6C)alkyl chloride, bromide or iodide or a substituted (1-6C)alkyl chloride, bromide or iodide, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, in a suitable inert solvent or diluent as defined hereinbefore and at a temperature in the range, for example, 10 to 140°C, conveniently at or near ambient temperature. An analogous procedure may be used to introduce optionally substituted (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino and (1-6C)alkanesulfonylamino groups into Q^1 or R^1.

Conveniently for the production of those compounds of the Formula I wherein Q^1 or R^1 contains a (1-6C)alkylamino or substituted (1-6C)alkylamino group, a reductive amination reaction may be employed using formaldehyde or a (2-6C)alkanolaldehyde (for example acetaldehyde or propionaldehyde). For example, for the production of those compounds of the Formula I wherein Q^1 or R^1 contains an N-methyl group, the corresponding compound containing a N-H group may be reacted with formaldehyde in the presence of a suitable reducing agent. A suitable reducing agent is, for example, a hydride reducing agent, for example formic acid, an alkali metal aluminium hydride such as lithium aluminium hydride,

or, suitably, an alkali metal borohydride such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triethylborohydride, sodium trimethoxyborohydride and sodium triacetoxyborohydride. The reaction is conveniently performed in a suitable inert solvent or diluent, for example tetrahydrofuran and diethyl ether for the more powerful reducing agents such as lithium aluminium hydride, and, for example, methylene chloride or a protic solvent such as methanol and ethanol for the less powerful reducing agents such as sodium triacetoxyborohydride and sodium cyanoborohydride. When the reducing agent is formic acid the reaction is conveniently carried out using an aqueous solution of the formic acid. The reaction is performed at a temperature in the range, for example, 10 to 100°C, such as 70 to 90°C or, conveniently, at or near ambient temperature. Conveniently, when the reducing agent is formic acid, protecting groups such as tert-butoxycarbonyl on the NH group to be alkylated (for example present from the synthesis of the starting material) may be removed in-situ during the reaction.

Process (h)

For the preparation of those compounds of the Formula I wherein R^1 is substituted by a group T, wherein T is selected from (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl and (1-6C)alkylsulfonyl, the reaction of a compound of the formula V:



formula V

wherein Q^1, X^1, X^2, R^1, G^1 and G^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary and Lg is a displaceable group (for example chloro or bromo) with a compound of the formula TH, wherein T is as defined above except that any functional group is protected if necessary;

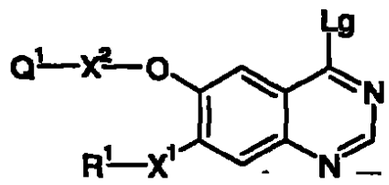
and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable base. The reaction may conveniently be performed in a suitable inert solvent of diluent. Suitable bases, solvents and

diluents are for example those described under process (a). The reaction is suitable performed at a temperature of for example, from 10 to 150°C, for example 30 to 60°C.

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group.

Process (l)

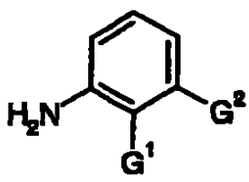
By reacting a compound of the formula VI:



formula VI

wherein R^1, X^1, X^2, Q^1 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary and Lg is a displaceable group as hereinbefore defined,

with an aniline of the formula VII:



formula VII

wherein G^1 and G^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, and wherein the reaction is conveniently performed in the presence of a suitable acid,

and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

Suitable displaceable groups represented by Lg are as hereinbefore defined, in particular halogeno such as chloro.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alcohol or ester such as methanol, ethanol, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxane, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one acetonitrile or dimethylsulfoxide. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 10 to 250°C, conveniently in the range 40 to 120°C or where a solvent or diluent is used at the reflux temperature. Conveniently, the compound of formula VI may is reacted with a compound of the formula VII in the presence of a protic solvent such as isopropanol, conveniently in the presence of an acid, for example hydrogen chloride gas in diethyl ether or dioxane, or hydrochloric acid, for example a 4M solution of hydrogen chloride in dioxane, under the conditions described above. Alternatively, this reaction may be conveniently carried out in an aprotic solvent, such as dioxane or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylacetamide or acetonitrile in the presence of an acid, for example hydrogen chloride gas in diethyl ether or dioxane, or hydrochloric acid. The compound of the formula VI, wherein Lg is halogeno, may be reacted with a compound of the formula VII in the absence of an acid. In this reaction displacement of the halogeno leaving group Lg results in the formation of the acid HLg in-situ and auto-catalysis of the reaction. Conveniently the reaction is carried out in a suitable inert organic solvent, for example isopropanol, dioxane or N,N-dimethylacetamide. Suitable conditions for this reaction are as described above.

Alternatively, the compound of formula VI may is reacted with a compound of the formula VII in the presence of a suitable base. Suitable bases for this reaction are as hereinbefore defined under Process (a). This reaction is conveniently performed in an inert solvent or diluent, for example those mentioned above in relation to this process (i);

Process (j)

For the preparation of those compounds of the Formula I wherein Q^1 carries a substituted carbamoyl group (such as N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl) or a group Q^2-X^3-, wherein Q^2 is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to X^3 by a ring nitrogen and X^3 is as CO; the coupling of a compound of the Formula I, as hereinbefore defined, except any functional group is protected if necessary, and wherein Q^1 carries a carboxy group, with a primary or secondary amine or a group of the formula Q^2H, wherein Q^2H is a heterocyclic group containing an NH group; and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

The coupling reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable coupling agent, such as a carbodiimide (for example1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide), or a suitable peptide coupling agent, for example O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (HATU). The coupling reaction is conveniently carried out in an inert solvent such as, for example, a halogenated solvent such as methylene chloride, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, 1-methyl-2-pyrrolidinone. Suitably the coupling reaction is carried out in the presence of a suitable base, such as an organic amine, for example di-isopropylethylamine or 4-dimethylaminopyridine. The coupling reaction is suitable performed at -25°C to 150°C, conveniently at ambient temperature.

Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in different order, and/or the individual reactions may be performed at different stage in the overall route (i.e. chemical transformations may be performed upon different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction).

When a pharmaceutically-acceptable salt of a quinazoline derivative of the Formula I is required, for example an acid-addition salt, it may be obtained by, for example, reaction of said quinazoline derivative with a suitable acid using a conventional procedure. To facilitate isolation of the compound during preparation, the compound may be prepared in the form of a salt that is not a pharmaceutically acceptable salt. The resulting salt can then be modified by conventional techniques to give a pharmaceutically acceptable salt of the compound. Such

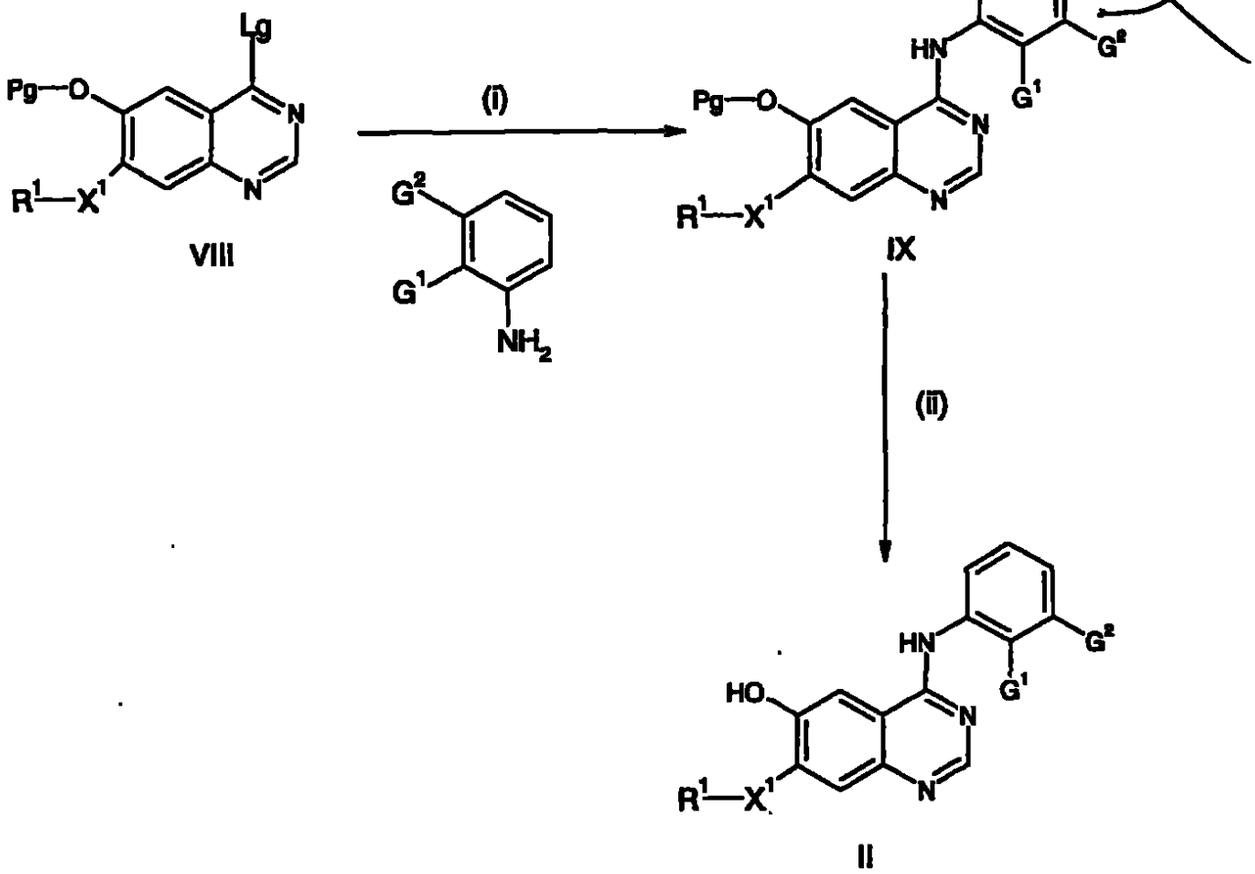
techniques include, for example ion exchange techniques or re-precipitation of the compound in the presence of a pharmaceutically acceptable counter ion. For example re-precipitation in the presence of a suitable acid such as HCl to give a hydrochloride acid addition salt.

As mentioned hereinbefore some of the compounds according to the present invention may contain one of more chiral centers and may therefore exist as stereoisomers (for example when Q^1 contains a pyrrolidin-3-yl group). Stereoisomers may be separated using conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. The enantiomers may be isolated by separation of a racemate for example by fractional crystallisation, resolution or HPLC. The diastereomers may be isolated by separation by virtue of the different physical properties of the diastereoisomers, for example, by fractional crystallisation, HPLC or flash chromatography. Alternatively particular stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a chiral reagent. Examples of suitable chiral synthesis and separation of isomers are described in the Examples. When a specific stereoisomer is isolated it is suitably isolated substantially free for other stereoisomers, for example containing less than 20%, particularly less than 10% and more particularly less than 5% by weight of other stereoisomers.

In the section above the expression "inert solvent" refers to a solvent which does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

Preparation of Starting Materials

Compounds of Formula II are commercially available or may be prepared using conventional techniques or analogous processes to those described in the prior art. In particular those patents and applications listed hereinbefore, such as WO96/15118, WO 01/66099 and EP 566 226. For example, the compounds of Formula II may be prepared in accordance with Reaction Scheme 1:



Reaction Scheme 1

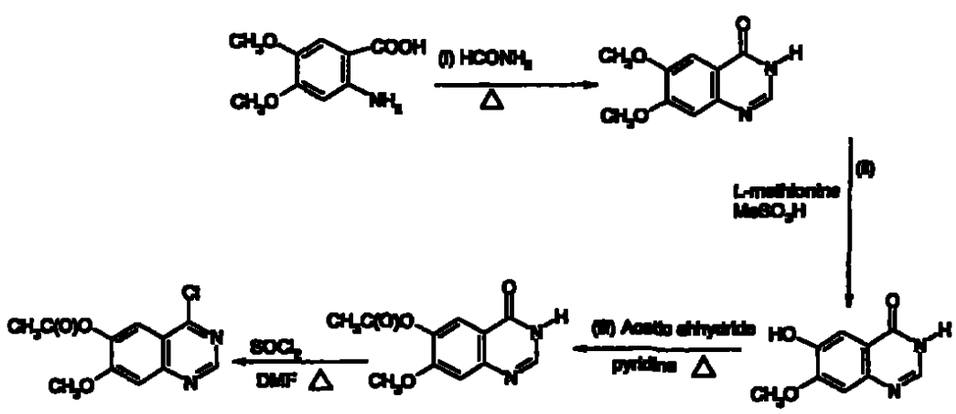
wherein R^1, X^1, Lg, G^1 and G^2 are as hereinbefore defined and Pg is a hydroxy protecting group.

(i) Reaction suitably in an inert protic solvent (such as an alkanol for example iso-propanol), an aprotic solvent (such as dioxane) or a dipolar aprotic solvent (such as N,N-dimethylacetamide) in the presence of an acid, for example hydrogen chloride gas in diethyl ether or dioxane, or hydrochloric acid, under analogous conditions to those described above under process (i).

Alternatively the reaction may be carried out in one of the above inert solvents conveniently in the presence of a base, for example potassium carbonate. The above reactions are conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0 to 150°C, suitably at or near the reflux temperature of the reaction solvent.

(ii) Cleavage of Pg may be performed under standard conditions for such reactions. For example when Pg is an alkanoyl group such as acetyl, it may be cleaved by heating in the presence of a methanolic ammonia solution.

Compounds of formula VIII are known or can be prepared using known processes for the preparation of analogous compounds. If not commercially available, compounds of the formula (VIII) may be prepared by procedures which are selected from standard chemical techniques, techniques which are analogous to the synthesis of known, structurally similar compounds, or techniques which are analogous to the procedures described in the Examples. For example, standard chemical techniques are as described in Houben Weyl. By way of example the compound of the formula VIII in which R^1-X^1- is methoxy, Lg is chloro and Pg is acetyl may be prepared using the process illustrated in Reaction Scheme 2:



Reaction scheme 2

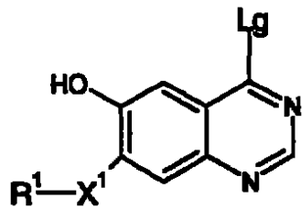
Reaction Scheme 2 may be generalised by the skilled man to apply to compounds within the present specification which are not specifically illustrated (for example to introduce a substituent other than methoxy at the 7-position in the quinazoline ring).

Compounds of the Formula III are commercially available or may be prepared using standard techniques, for example as illustrated in US 5,252,586 and WO 94/27965.

Compounds of the Formula IV may be prepared using process (e) above, starting with a compound prepared, for example using Process (a).

Compounds of the formula V may be prepared using, for example process (a) or process (d) in which the group represented by R^1 is appropriately functionalised with a suitable displaceable group Lg such as chloro or bromo.

Compounds of the formula VI may be prepared using conventional methods well known in the art. For example the hydroxy protecting group, Pg, in a compound of the formula VIII as hereinbefore described in Reaction Scheme 1 is removed to give the compound of the formula X:



X

The protecting group Pg may be removed from the compound of formula X using conventional techniques.

The compound of the formula X may then be coupled with a compound of the Formula III as hereinbefore defined using analogous conditions to those described in Process (a) or Process (d).

Certain novel intermediates utilised in the above processes are provided as a further feature of the present invention together with the process for their preparation.

According to a further feature of the present invention there is provided the compounds of the formulae II and IX or a salt thereof, (including pharmaceutically acceptable salts thereof), as hereinbefore defined. Particularly compounds of the formula II and IX wherein R^1-X^1 is hydrogen or (1-4C)alkoxy. More particularly compounds of the formula II and IX wherein R^1-X^1 is hydrogen or (1-4C)alkoxy, and G^1 and G^2 are selected from fluoro and chloro.

Biological Assays

The following assays may be used to measure the effects of the compounds of the present invention as inhibitors of the erb-tyrosine kinases, as inhibitors *in-vitro* of the proliferation of KB cells (human naso-pharangeal carcinoma cells) and as inhibitors *in vivo* on the growth in nude mice of xenografts of LoVo tumour cells (colorectal adenocarcinoma).

a) Protein Tyrosine Kinase phosphorylation Assays

This test measures the ability of a test compound to inhibit the phosphorylation of a tyrosine containing polypeptide substrate by EGFR tyrosine kinase enzyme.

Recombinant intracellular fragments of EGFR, erbB2 and erbB4 (accession numbers X00588, X03363 and L07868 respectively) were cloned and expressed in the baculovirus/Sf21 system. Lysates were prepared from these cells by treatment with ice-cold lysis buffer (20mM N-2-hydroxyethylpiperizine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) pH7.5, 150mM NaCl, 10% glycerol, 1% Triton X-100, 1.5mM $MgCl_2$, 1mM ethylene glycol-bis(β-

aminoethyl ether) N',N',N',N'-tetraacetic acid (EGTA), plus protease inhibitors and then cleared by centrifugation.

Constitutive kinase activity of the recombinant protein was determined by its ability to phosphorylate a synthetic peptide (made up of a random co-polymer of Glutamic Acid, Alanine and Tyrosine in the ratio of 6:3:1). Specifically, Maxisorb™ 96-well immunoplates were coated with synthetic peptide (0.2μg of peptide in a 100μl phosphate buffered saline (PBS) solution and incubated at 4°C overnight). Plates were washed in PBS-T (phosphate buffered saline with 0.5% Tween 20) then in 50mM HEPES pH 7.4 at room temperature to remove any excess unbound synthetic peptide. EGFR, ErbB2 or ErbB4 tyrosine kinase activity was assessed by incubation in peptide coated plates for 20 minutes at 22°C in 100mM HEPES pH 7.4, adenosine trisphosphate (ATP) at Km concentration for the respective enzyme, 10mM $MnCl_2$, 0.1mM Na_3VO_4, 0.2mM DL-dithiothreitol (DTT), 0.1% Triton X-100 with test compound in DMSO (final concentration of 2.5%). Reactions were terminated by the removal of the liquid components of the assay followed by washing of the plates with PBS-T.

The immobilised phospho-peptide product of the reaction was detected by immunological methods. Firstly, plates were incubated for 90 minutes at room temperature with anti-phosphotyrosine primary antibodies that were raised in the mouse (4G10 from Upstate Biotechnology). Following extensive washing, plates were treated with Horseradish Peroxidase (HRP) conjugated sheep anti-mouse secondary antibody (NXA931 from Amersham) for 60 minutes at room temperature. After further washing, HRP activity in each well of the plate was measured colorimetrically using 22'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulfonate (6)] diammonium salt crystals (ABTS™ from Roche) as a substrate.

Quantification of colour development and thus enzyme activity was achieved by the measurement of absorbance at 405nm on a Molecular Devices ThermoMax microplate reader. Kinase inhibition for a given compound was expressed as an IC_{50} value. This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of phosphorylation in this assay. The range of phosphorylation was calculated from the positive (vehicle plus ATP) and negative (vehicle minus ATP) control values.

b) EGFR driven KB cell proliferation assay

This assay measures the ability of a test compound to inhibit the proliferation of KB cells (human naso-pharangeal carcinoma obtained from the American Type Culture Collection (ATCC).

KB cells (human naso-pharangeal carcinoma obtained from the ATCC were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% foetal calf serum, 2 mM glutamine and non-essential amino acids at 37°C in a 7.5% CO_2 air incubator. Cells were harvested from the stock flasks using Trypsin/ethylaminediaminetetraacetic acid (EDTA). Cell density was measured using a haemocytometer and viability was calculated using trypan blue solution before being seeded at a density of 1.25×10^3 cells per well of a 96 well plate in DMEM containing 2.5% charcoal stripped serum, 1mM glutamine and non-essential amino acids at 37°C in 7.5% CO_2 and allowed to settle for 4 hours.

Following adhesion to the plate, the cells are treated with or without EGF (final concentration of 1ng/ml) and with or without compound at a range of concentrations in dimethylsulfoxide (DMSO) (0.1% final) before incubation for 4 days. Following the incubation period, cell numbers were determined by addition of 50µl of 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) (stock 5mg/ml) for 2 hours. MTT solution was then tipped off, the plate gently tapped dry and the cells dissolved upon the addition of 100µl of DMSO.

Absorbance of the solubilised cells was read at 540nm using a Molecular Devices ThermoMax microplate reader. Inhibition of proliferation was expressed as an IC_{50} value. This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of proliferation. The range of proliferation was calculated from the positive (vehicle plus EGF) and negative (vehicle minus EGF) control values.

c) H16N-2 cell proliferation assay

This assay measures the ability of a test compound to inhibit heregulin β or EGF driven proliferation of H16N-2 cells. These non-neoplastic epithelial cells respond in a proliferative manner to stimulation with either EGF or heregulin β (Ram, G.R.and Ethier, S.P.(1996) *Cell Growth and Differentiation*, 7, 551-561) were isolated human mammary tissue (Band, V. and Sager, R. Tumour progression in breast cancer. In: J. S. Rhim and A. Dritschilo (eds.), *Neoplastic Transformation in human Cell Culture*, pp 169-178. Clifton, NJ:

Humana Press, 1991) and were obtained from the Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, Massachusetts 02115.

H16N-2 cells were routinely cultured in culture medium (a 1:1 mix of Gibco F12 and Ham's αMEM media containing 1 % foetal calf serum, 10mM HEPES, 1μg/ml Insulin, 12.5ng/ml EGF, 2.8μM Hydrocortisone, 2nM Estradiol 5μM Ascorbic Acid, 10μg/ml Transferrin, 0.1mM Phosphoethanolamine, 15nM Sodium Selenite, 2mM Glutamine, 10nM Tri-iodo-thrynoine, 35μg/ml Bovine pituitary Extract and 0.1mM Ethanolamine) at 37°C in a 7.5% CO_2 air incubator. Cells were harvested from the stock flasks using Trypsin/ethylaminediaminetetraacetic acid (EDTA). Cell density was measured using a haemocytometer and viability was calculated using trypan blue solution before being seeded at a density of $1.0x10^3$ cells per well of a 96 well plate in the above media at 37°C in 7.5% CO_2 and allowed to settle for 72 hours.

Following this, the cells were starved of serum for 24 hours upon the addition of starvation medium (a 1:1 mix of Gibco F12 and Ham's αMEM media containing, 10mM HEPES, 2nM Estradiol, 5μM Ascorbic Acid, 10μg/ml Transferrin, 0.1mM Phosphoethanolamine, 15nM Sodium Selenite, 2mM Glutamine, and 0.1mM Ethanolamine) and incubated at 37°C in 7.5% CO_2. The cells were then treated with or without compound at a range of concentrations in dimethylsulphoxide (DMSO) (1% final) for two hours before the addition of exogenous ligand (at a final concentration of 100ng/ml of heregulin β or 5ng/ml of EGF) and incubation with both ligand and compound for 4 days at 37°C in 7.5% CO_2. Following the incubation period, cell numbers were determined by removal of the media by aspiration and incubating with 50μl of 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) (stock 5mg/ml) for 2 hours. MTT solution was then removed by aspiration, allowed to air dry and the cells dissolved upon the addition of 100μl of DMSO.

Absorbance of this solubilised cells was read at 540nm to quantify cell biomass. Inhibition of proliferation was expressed as an IC_{50} value. This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of proliferation. The range of proliferation was calculated from the positive (vehicle plus ligand) and negative (vehicle minus ligand) control values.

d) *In vivo* Xenograft assay

This assay measures the ability of a test compound to inhibit the growth of a LoVo tumour (colorectal adenocarcinoma obtained from the ATCC) in Female Swiss athymic mice (Alderley Park, *nu/nu* genotype).

Female Swiss athymic (*nu/nu* genotype) mice were bred and maintained in Alderley Park in negative pressure Isolators (PFI Systems Ltd.). Mice were housed in a barrier facility with 12hr light/dark cycles and provided with sterilised food and water *ad libitum*. All procedures were performed on mice of at least 8 weeks of age. LoVo tumour cell (colorectal adenocarcinoma obtained from the ATCC) xenografts were established in the hind flank of donor mice by sub cutaneous injections of $1x10^7$ freshly cultured cells in 100µl of serum free media per animal. On day 5 post-implant, mice were randomised into groups of 7 prior to the treatment with compound or vehicle control that was administered once daily at 0.1ml/10g body weight. Tumour volume was assessed twice weekly by bilateral Vernier calliper measurement, using the formula (length x width) x $\sqrt{}$(length x width) x (π/6), where length was the longest diameter across the tumour, and width was the corresponding perpendicular. Growth inhibition from start of study was calculated by comparison of the mean changes in tumour volume for the control and treated groups, and statistical significance between the two groups was evaluated using a Students *t* test.

e) hERG-encoded Potassium Channel Inhibition Assay

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 room temperature (~20 °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 ~ 2 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 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 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.

Salt	Pipette (mM)	Bath (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
$MgCl_2$	1	1
$CaCl_2$	-	1.8
HEPES	10	10
glucose	-	10
Na_2ATP	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.

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 (IC_{50}) 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.

Although the pharmacological properties of the compounds of the Formula I vary with structural change as expected, in general activity possessed by compounds of the Formula I, may be demonstrated at the following concentrations or doses in one or more of the above tests (a), (b) and (c):-

Test (a):- IC_{50} in the range, for example, 0.001 - 10 μM;

Test (b):- IC_{50} in the range, for example, 0.001 - 10 μM;

Test (c):- IC_{50} in the range, for example, 0.001 - 10 μM;

Test (d):- activity in the range, for example, 1-200 mg/kg/day;

No physiologically unacceptable toxicity was observed in Test (c) at the effective dose for compounds tested of the present invention. Accordingly no untoward toxicological effects are expected when a compound of Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore is administered at the dosage ranges defined hereinafter.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the Formula I, or a

pharmaceutically-acceptable thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

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

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

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 0.5 g of active agent (more suitably from 0.5 to 100 mg, for example from 1 to 30 mg) compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition.

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

In using a compound of the Formula I for therapeutic or prophylactic purposes it will generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 0.1 mg/kg to 75 mg/kg body weight is received, given if required in divided doses. In general lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, 0.1 mg/kg to 30 mg/kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for example, 0.05 mg/kg to 25 mg/kg body weight will be used. Oral administration is however

preferred, particularly in tablet form. Typically, unit dosage forms will contain about 0.5 mg to 0.5 g of a compound of this invention.

We have found that the compounds of the present invention possess anti-proliferative properties such as anti-cancer properties that are believed to arise from their erbB family receptor tyrosine kinase inhibitory activity, particularly inhibition of the EGF receptor (erbB1) tyrosine kinase. Furthermore, certain of the compounds according to the present invention possess substantially better potency against the EGF receptor tyrosine kinase, than against other tyrosine kinase enzymes, for example erbB2. Such compounds possess sufficient potency against the EGF receptor tyrosine kinase that they may be used in an amount sufficient to inhibit EGF receptor tyrosine kinase whilst demonstrating little, or significantly lower, activity against other tyrosine kinase enzymes such as erbB2. Such compounds are likely to be useful for the selective inhibition of EGF receptor tyrosine kinase and are likely to be useful for the effective treatment of, for example EGF driven tumours.

Accordingly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by erbB receptor tyrosine kinases (especially EGF receptor tyrosine kinase), i.e. the compounds may be used to produce an erbB receptor tyrosine kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus the compounds of the present invention provide a method for the treatment of malignant cells characterised by inhibition of one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases. Particularly the compounds of the invention may be used to produce an anti-proliferative and/or pro-apoptotic and/or anti-invasive effect mediated alone or in part by the inhibition of erbB receptor tyrosine kinases. Particularly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours that are sensitive to inhibition of one or more of the erbB receptor tyrosine kinases, such as EGF and/or erbB2 and/or erbB4 receptor tyrosine kinases (especially EGF receptor tyrosine kinase) that are involved in the signal transduction steps which drive proliferation and survival of these tumour cells. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of psoriasis, benign prostatic hyperplasia (BPH), atherosclerosis and restenosis and/or cancer by providing an anti-proliferative effect, particularly in the treatment of erbB receptor tyrosine kinase sensitive cancers. Such benign or malignant tumours may affect any tissue and include non-solid tumours such as leukaemia, multiple myeloma or lymphoma, and also solid tumours, for example bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast,

colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancers.

According to this aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

Thus according to this aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as hereinbefore defined.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of erbB receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially EGFR), that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially EGFR), that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and/or survival of tumour cells which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of erbB receptor

tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially EGFR), that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially a EGFR) tyrosine kinase inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a EGFRand/or an erbB2 and or an erbB4 (especially a EGFR) tyrosine kinase inhibitory effect which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in providing a EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially a EGFR) tyrosine kinase inhibitory effect.

According to a further feature of the present invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect.

By "a selective EGFR kinase inhibitory effect" is meant that the quinazoline derivative of Formula I is more potent against EGF receptor tyrosine kinase than it is against other kinases. In particular some of the compounds according to the invention are more potent against EGF receptor kinase than it is against other tyrosine kinases such as other erbB receptor tyrosine kinases such erbB2 . For example a selective EGFR kinase inhibitor according to the invention is at least 5 times, preferably at least 10 times more potent against erbB2 receptor tyrosine kinase driven proliferation than it is against EGFR tyrosine kinase

driven proliferation, as determined from the relative IC_{50} values in a suitable assay (for example the H116N-2 assay described above).

According to a further aspect of the present invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a cancer (for example a cancer selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer).

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

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a cancer (for example selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer).

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

The anti-proliferative treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to the quinazoline derivative of the invention, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents :-

(i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for

example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea; antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-reductase such as finasteride;

(iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);

(iv) inhibitors of growth factor function, for example 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 and serine/threonine kinase inhibitors, for example other 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-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)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and

compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin αvβ3 function and angiostatin);

(vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 and WO02/08213;

(vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes 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

(ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to 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 anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ the compounds of this invention within the dosage range described hereinbefore and the other pharmaceutically-active agent within its approved dosage range.

According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a quinazoline derivative of the Formula I as defined hereinbefore and an additional anti-tumour agent as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

Although the compounds of the Formula I are primarily of value as therapeutic agents for use in warm-blooded animals (including man), they are also useful whenever it is required to inhibit the effects of the erbB receptor tyrosine protein kinases. Thus, they are useful as pharmacological standards for use in the development of new biological tests and in the search for new pharmacological agents.

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

(i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25°C;

(ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulf

ate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;

(iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;

(iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and / or analytical LCMS, and reaction times are given for illustration only;

(v) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;

(vi) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;

(vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz using perdeuterio dimethyl sulfoxide (DMSO-d_6) as solvent unless otherwise indicated; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad;

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

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

(x) mass spectra (MS) were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe and ionization was effected by electrospray; values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is $(MH)^+$;

(xi) unless stated otherwise compounds containing an asymmetrically substituted carbon and/or sulfur atom have not been resolved;

(xii) where a synthesis is described as being analogous to that described in a previous example the amounts used are the millimolar ratio equivalents to those used in the previous example;

(xvi) the following abbreviations have been used:

DCM	dichloromethane;
DMF	*N,N*-dimethylformamide;
DMA	*N,N*-dimethylacetamide;
THF	Tetrahydrofuran;

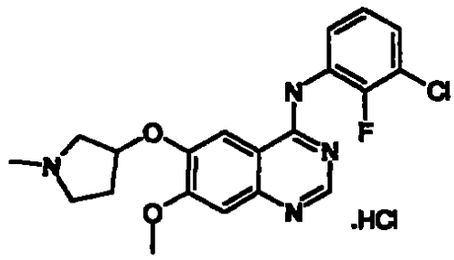
HATU *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

xvii) where a synthesis is described as leading to an acid addition salt (e.g. HCl salt), the specific stoichiometry of the salt was not confirmed.

xviii) In Examples 1 to 15 and the Reference Examples unless otherwise stated, all NMR data is reported on free-base material, with isolated salts converted to the free-base form prior to characterisation.

Example 1

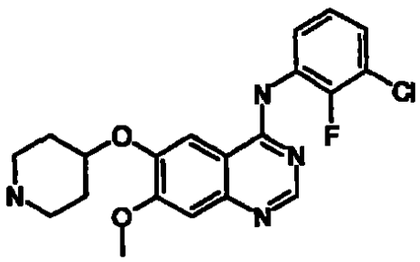
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]quinazoline



To a suspension of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (**Reference Example 2**, 639 mg, 2.0 mmol) in DCM (30 ml) was added 1-methyl-3-pyrrolidinol (658 µl, 6.0 mmol) and triphenyl phosphine (1572 mg, 6.0 mmol). The suspension was cooled to 0°C under a nitrogen atmosphere. Di-*tert*-butyl azodicarboxylate (1380 mg, 6 mmol) was added as a solution in DCM (20 ml), dropwise over the course of 15 minutes. The resulting light brown solution was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The solution was evaporated, and the residue purified by chromatography, eluting with 0 to 5% methanol in DCM. The appropriate fractions were combined and evaporated, and the crude product (230 mg) re-dissolved in 1:1 methanol/DCM (5 ml). Ethereal HCl (1M, 1.14 ml) was added, and the mixture evaporated. Crystallisation from ethanol / diethyl ether gave the title product as a hydrochloride salt in the form of a white crystalline solid (154 mg, 16%); ^{1}H NMR (hydrochloride salt): 2.30 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.30-3.80 (m, 3H), 3.85-4.05 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.46 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.81 (s, 1H); Mass Spectrum: 403.3, 405.3.

Example 2

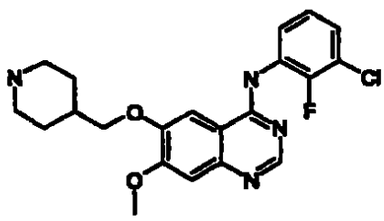
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline



6-{[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline (Reference Example 3; 350 mg, 0.70 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (5 ml), and the solution stood for 2 hours. The excess trifluoroacetic acid was evaporated, and the residue was azeotroped twice with DCM. The residue was purified by chromatography, eluting with 0 to 4% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. Evaporation of the appropriate fractions gave the product as an off-white solid (270 mg, 96%); ^{1}H NMR: 1.53-1.64 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Mass Spectrum: 403.2, 405.2

Example 3

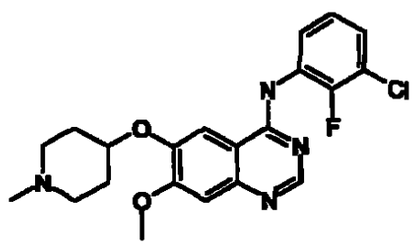
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)methoxy]quinazoline



The procedure described in Example 2 was repeated but using 6-{[(1-*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline (Reference Example 4). The title compound was obtained in 91% yield; ^{1}H NMR: 1.45-1.61 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 9.74 (s, 1H); Mass Spectrum: 417.4, 419.

Example 4

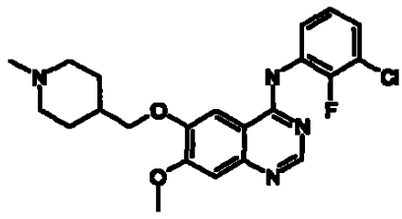
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]quinazoline



6-{[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline (Reference Example 3; 300 mg, 0.66 mmol) was dissolved in formic acid (10 ml). Aqueous formaldehyde solution (40%, 1 ml) was added, and the mixture heated to 90°C for 3 hours. The mixture was evaporated, and the residue dissolved in water (30 ml). The solution was adjusted to pH 8-9 by the addition of sodium hydroxide solution (1M), causing precipitation of a white solid; this was collected by filtration and washed with water (20 ml). The crude product was purified by chromatography, eluting with 0 to 2.5% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. Evaporation of the appropriate fractions followed by crystallisation of the residue from acetonitrile gave the product as a white crystalline solid (55 mg, 20%); ^{1}H NMR: 1.66-1.76 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.65-2.70 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Mass Spectrum: 417.2, 419.3

Example 5

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazoline

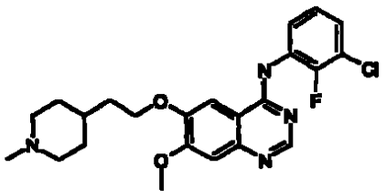


The procedure described in Example 4 was repeated using 6-{[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline (*reference example 4)* to give the title compound in 42% yield after crystallisation from methyl *tert*-butyl ether; ^{1}H NMR: 1.28-1.42 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.80 (m,

2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); Mass Spectrum: 431.1, 430.0

Example 6

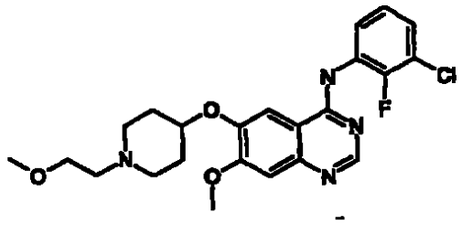
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]quinazoline



The procedure described in Example 4 was repeated using 6-{[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]ethoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline (*reference example 5*) to give the title compound in 60% yield after crystallisation from methyl *tert*-butyl ether; ^{1}H NMR: 1.17-1.30 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Mass Spectrum: 445.5, 447.

Example 7

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline

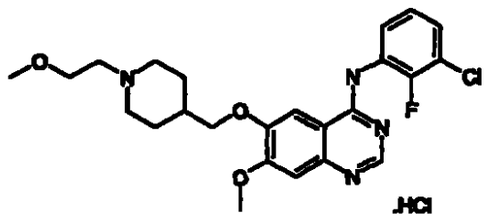


6-{[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline (**Reference Example 3**; 485 mg, 1.07 mmol) was dissolved in trifluoroacetic acid (10 ml), and the solution stirred at ambient temperature for 2 hours. The excess trifluoroacetic acid was evaporated, and the residue was azeotroped twice with DCM. The residue was dissolved in DMA (25 ml); potassium carbonate (887 mg, 6.42 mmol) and 1-bromo-2-methoxyethane (100 µl, 1.07 mmol) were added. The mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours. Further potassium carbonate (444 mg, 3.21 mmol) and 1-bromo-2-methoxyethane (100 µl, 1.07 mmol) were added, and the mixture heated at 60°C for a further 4 hours. The solvent was evaporated; the residue was partitioned between DCM (50 ml) and water (50ml). The aqueous layer was extracted with DCM (2x 30 ml) and the extractions combined with the DCM layer. The combined DCM fractions were filtered through a

silicone-treated filter paper and evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 0 to 2% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. Evaporation of the appropriate fractions followed by crystallisation of the residue from acetonitrile gave the product as a white crystalline solid (153 mg, 38%); ^{1}H NMR: 1.60-1.75 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Mass Spectrum: 461.2, 463.2

Example 8

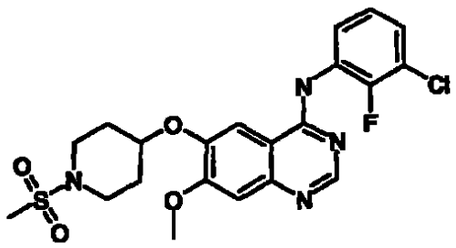
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]methoxy}quinazoline



4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)methoxy]quinazoline (Example 3, 104 mg, 0.25 mmol) was dissolved in DMA (5 ml). Potassium carbonate (138 mg, 1.00 mmol) and 1-bromo-2-methoxyethane (24 µl, 0.25 mmol) were added. The mixture was stirred at 60°C for 4 hours. Further potassium carbonate (138 mg, 1.00 mmol) and 1-bromo-2-methoxyethane (24 µl, 0.25 mmol) were added; heating was continued at 60°C for a further 4 hours. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between DCM (20 ml) and water (20 ml). The aqueous layer was extracted with DCM (2x 10 ml) and the extractions combined with the DCM layer. The combined DCM fractions were filtered through a silicone-treated filter paper and evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 0 to 2.5% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. The appropriate fractions were combined and evaporated, and the crude product (40 mg) re-dissolved in 1:1 methanol/DCM (5 ml). Ethereal HCl (1M, 0.5 ml) was added, and the mixture evaporated. Crystallisation from *iso*-propanol / diethyl ether gave the title product as a hydrochloride salt, a yellow solid (28 mg, 20%); ^{1}H NMR (hydrochloride salt): 1.60-1.75 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.08 (br. s, 1H); Mass Spectrum: 475.5, 477

Example 9

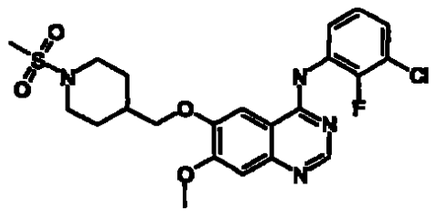
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}-7-methoxyquinazoline



4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline (Example 2, 1360 mg, 3.38 mmol) was dissolved in DCM (40 ml), and diisopropylethylamine (882 µl, 5.07 mmol) was added. Methanesulfonyl chloride (392 µl, 5.07 mmol) was added dropwise, and the solution stirred for 16 hours at ambient temperature. The solvent was evaporated, and the residue purified by chromatography, eluting with 0 to 2% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. The appropriate fractions were combined and evaporated, and the residue crystallised from ethyl acetate / hexane to give the product as a white crystalline solid (650 mg, 40%); ^{1}H NMR: 1.80-1.90 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.55 (s, 1H); Mass Spectrum: 481.2, 483.1

Example 10

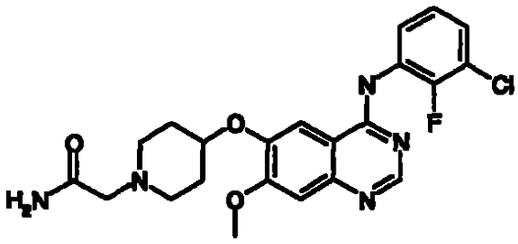
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]methoxy}-7-methoxyquinazoline



The procedure described in Example 9 was repeated using 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)methoxy]quinazoline (Example 3). Thus was obtained the compound below in 71% yield after trituration with diethyl ether: ^{1}H NMR: 1.31-1.47 (m, 2H), 1.90-2.07 (m, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.61, (s, 1H); Mass Spectrum: 495.4, 497.4

Example 11

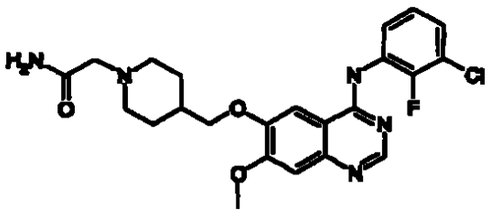
6-{[1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline



4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline (Example 2, 70 mg, 0.17 mmol) was dissolved in DCM (10 ml), and diisopropylethylamine (45 µl, 0.26 mmol) was added. 2-Bromoacetamide (36 mg, 0.26 mmol) was added, and the solution stirred for 16 hours at ambient temperature. The solvent was evaporated, and the residue purified by chromatography, eluting with 0 to 3% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. The appropriate fractions were combined and evaporated, and the residue crystallised from acetonitrile to give the product as a white crystalline solid (48 mg, 60%); ^{1}H NMR: 1.70-1.84 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 7.08 (br. s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Mass Spectrum: 460.5, 462.4.

Example 12

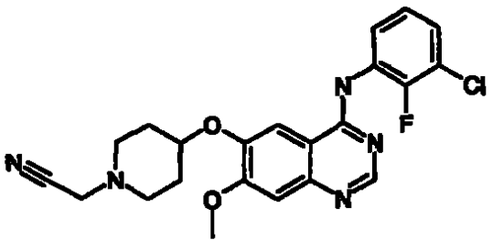
6-{[1-(Carbamoylmethyl)piperidin-4-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline



The procedure of Example 11 was repeated but using 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)methoxy]quinazoline (Example 3). The title compound was obtained in 44% yield after crystallisation from acetonitrile; ^{1}H NMR: 1.34-1.50 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (d, 2H), 7.04-7.16 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); Mass Spectrum: 474.4, 476.4

Example 13

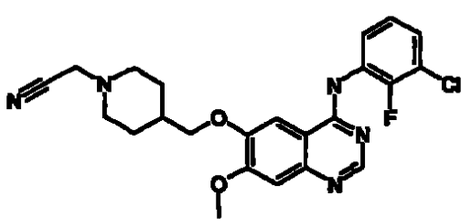
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cyanomethyl)piperidin-4-yl]oxy}-7-methoxyquinazoline



4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline (Example 2, 70 mg, 0.17 mmol) was dissolved in DMA (5 ml). Potassium carbonate (96 mg, 0.70 mmol) and chloroacetonitrile (17 µl, 0.25 mmol) were added. The mixture was stirred at 60°C for 4 hours. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between DCM (20 ml) and water (20 ml). The aqueous layer was extracted with DCM (2x 10 ml) and the extractions combined with the DCM layer. The combined DCM fractions were filtered through a silicone-treated filter paper and evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 0 to 2% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. The appropriate fractions were combined and evaporated, and the residue triturated with diethyl ether, giving the product as a white solid (28 mg, 36%); ^{1}H NMR: 1.67-1.80 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H),7.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Mass Spectrum: 442.4, 444.4.

Example 14

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cyanomethyl)piperidin-4-yl]methoxy}-7-methoxyquinazoline

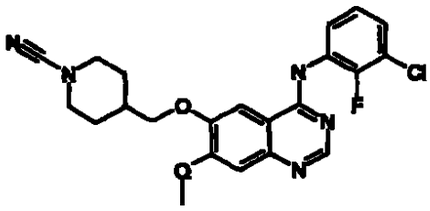


4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)methoxy]quinazoline (Example 3, 104 mg, 0.25 mmol) was dissolved in DMA (5 ml). Potassium carbonate (138 mg, 1.00 mmol) and chloroacetonitrile (17 µl, 0.25 mmol) were added. The mixture was stirred at 60°C for 4 hours. Further potassium carbonate (138 mg, 1.00 mmol) and

chloroacetonitrile (17 µl, 0.25 mmol) were added, and heating was continued at 60°C for a further 4 hours. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between DCM (20 ml) and water (20 ml). The aqueous layer was extracted with DCM (2x 10 ml) and the extractions combined with the DCM layer. The combined DCM fractions were filtered through a silicone-treated filter paper and evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 0 to 2% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. The appropriate fractions were combined and evaporated. The residue was further purified using reverse phase HPLC, eluting with 5 to 95% acetonitrile in water containing 0.2% trifluoroacetic acid. The appropriate fractions were combined; the acetonitrile was evaporated from the solution, and the resulting aqueous solution was adjusted to pH 8 using concentrated aqueous ammonia. The resulting suspension was extracted twice with DCM , and the extractions combined, filtered through a silicone-treated filter paper, and evaporated. The residue was triturated with diethyl ether to give the product as a white solid (10 mg, 9%); ^{1}H NMR: 1.32-1.46 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); Mass Spectrum: 456.4, 458.4

Example 15

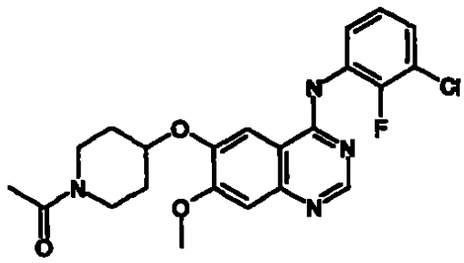
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(1-cyanopiperidin-4-yl)methoxy]-7-methoxyquinazoline



4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)methoxy]quinazoline (Example 3, 104 mg, 0.25 mmol) was dissolved in DCM (10 ml), and diisopropylethylamine (48 µl, 0.28 mmol) was added. Cyanogen bromide solution (3M in DCM, 92µl, 0.28 mmol) was added, and the solution stirred for 16 hours at ambient temperature. The solvent was evaporated, and the residue purified by chromatography, eluting with 0 to 2% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. The appropriate fractions were combined and evaporated, and the residue triturated with diethyl ether to give the product as a white solid (75 mg, 68%): ^{1}H NMR: 1.34-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.99 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.57 (s, 1H); Mass Spectrum: 442.4, 444.4.

Example 16

6-(1-Acetylpiperidin-4-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline



Acetyl chloride (179 mg) was added to a solution of 6-(piperidin-4-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline dihydrochloride (1 g) and diisopropylethylamine (735 mg) in methylene chloride that was cooled at 0°C and the mixture was stirred for 2 hours and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was adsorbed onto silica and the residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 90/10). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to give the title product as a colourless foam (0.655 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.54 -1.78 (m, 2H), 1.91-2.10 (m, 5H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.66- 3.76 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 445.

The 6-(piperidin-4-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline dihydrochloride starting material was prepared as follows:

6-Acetoxy-4-chloro-7-methoxyquinazoline, (Example 25-5 of in WO01/66099;10.0g, 39.6 mmole) was added in portions to a stirred 7N methanolic ammonia solution (220 ml) cooled to 10°C in an ice/water bath. After stirring for one hour the precipitate was filtered, washed with diethylether and dried thoroughly under high vacuum to give 4-chloro-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (5.65g, 67.8%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 3.96 (s, 3H); 7.25 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 211

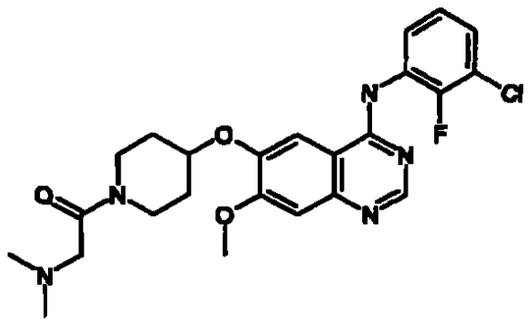
Di-tert-butylazodicarboxylate (9.22 g) in methylene chloride (20 ml) was added slowly to a stirred suspension of 4-chloro-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (5.63 g), 4-hydroxy-1-tert-butoxycarbonylpiperidine (8.06 g) and triphenylphosphine (10.5 g) in methylene chloride (100 ml) at 5°C under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 16 hours. The reaction mixture was then evaporated under vacuum and adsorbed onto silica and the product was eluted with isohexane/ethyl acetate/triethylamine

(75/24/1 followed by 70/29/1). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to give tert-butyl 4-[(4-chloro-7-methoxyquinazolin-6-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate as a white solid (10.3g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.40 (s, 9H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.60 -3.70 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.89 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 394.

4.0M HCl in Dioxane (4.0 ml) was added to a suspension of tert-butyl 4-[(4-chloro-7-methoxyquinazolin-6-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate (2.62 g) and 3-chloro-2-fluoroaniline (1.08 g) in *iso*-propanol (50 ml). The reaction mixture was stirred and heated at 100^{0}C for 2 hours. The yellow precipitate was filtered hot and washed with *iso*-propanol followed by diethylether and dried under vacuum to give 6-(piperidin-4-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline as a di-hydrochloride salt (2.38g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.84-1.99 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 3.12-3.33 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.84-8.94 (m, 2H), 8.99-9.11 (m, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 403.

Example 17

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(*N*,*N*-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline



A suspension of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(chloroacetyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (0.14 g) and sodium iodide (0.1 g) in an ethanolic solution of dimethylamine (33%) (10 ml) was stirred at ambient temperature for 2 hours. The mixture was evaporated under vacuum and the residue dissolved in methylene chloride and purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (100/0 to 85/15). The fractions containing the title product were combined and evaporated under vacuum and the residue triturated with diethyl ether and filtered to give the title product as a crystalline solid (0.085 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.56 -1.78 (m, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 3.05-3.18 (m,

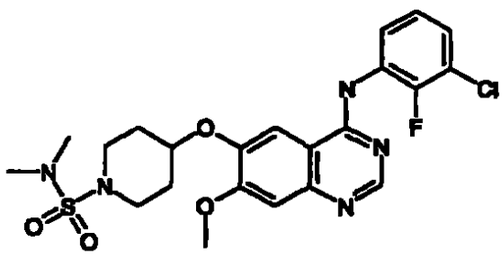
2H), 3.30-3.48 (m, 2H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 488.

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(chloroacetyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline starting material was prepared as follows:

Chloroacetyl chloride (135 mg) was added to a solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxyquinazoline di-hydrochloride (500 mg) (Starting material for Example 16) and diisopropylethylamine (368 mg) in methylene chloride (15ml) that was cooled at 0^0C and the mixture was stirred for 2 hours and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was adsorbed onto silica and the residue purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 94/6). The fractions containing the expected product were combined and were re-purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 96/4). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(chloroacetyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a crystalline solid (0.33 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.60-1.83 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.67-3.86 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); Mass Spectrum:$(M+H)^+$ 479.

Example 18

6-[1-(*N*,*N*-Dimethylsulfamoyl)piperidin-4-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline

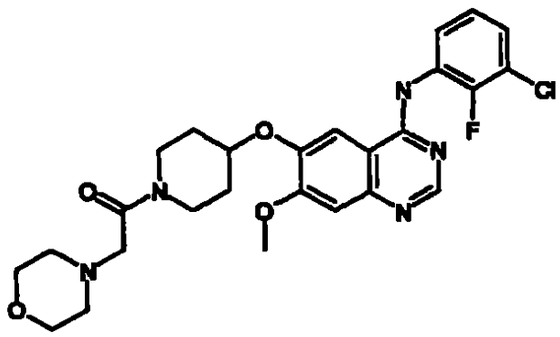


Dimethylsulfamoyl chloride (90 mg) was added to a solution of 6-(piperidin-4-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline dihydrochloride (250 mg)(starting material Example 16) and diisopropylethylamine (184 mg) in methylene chloride (10ml). The reaction mixture was stirred for 16 hours at ambient temperature. The reaction mixture was adsorbed onto silica and the residue was purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 95/5). The

fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum and the residue triturated with diethylether to give the title product as a white solid (0.23 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.72-1.86 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.76 (s, 6H); 3.12-3.23 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.52 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 510.

Example 19

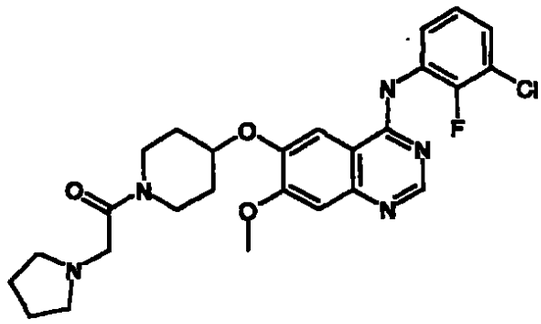
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(morpholinoacetyl)piperidin-4-yloxy]quinazoline



A suspension of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(chloroacetyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (0.15 g)(starting material for Example 17) and sodium iodide (0.02 g) in morpholine (5 ml) was stirred at ambient temperature for 16 hours. The mixture was evaporated under vacuum and the residue dissolved in methylene chloride/methanol. This was adsorbed onto silica and purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 90/10). The fractions containing the title product were combined and evaporated under vacuum. The residue was triturated with diethylether, filtered and dried under vacuum to give the title product as a beige crystalline solid (0.105 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 and CD_3COOD) 1.57-1.80 (m, 2H), 1.91-2.12 (m, 2H), 2.40-2.51 (m, 4H), 3.14-3.48 (m, 4H), 3.52-3.61 (m, 4H), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 530.

Example 20

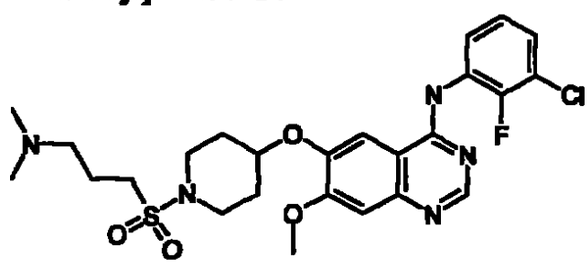
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-4-yloxy]quinazoline



A suspension of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(chloroacetyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (0.15 g)(starting material used in Example 17) and sodium iodide (0.02 g) in pyrrolidine (5 ml) was stirred at ambient temperature for 16 hours. The mixture was evaporated under vacuum and the residue dissolved in methylene chloride/methanol. This was adsorbed onto silica and purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 92/8). The fractions containing the title product were combined and evaporated under vacuum and the residue triturated with diethyl ether, filtered and dried under vacuum to give the title product as a white crystalline solid. (0.085 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.57-1.77 (m, 6H), 1.92-2.09 (m, 2H), 3.20-3.48 (m, 8H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.2-7.31 (m, 2H), 7.45 – 7.55 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 514.

Example 21

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-(dimethylamino)propylsulfonyl]piperidin-4-yloxy}-7-methoxyquinazoline



A suspension of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-chloropropylsulfonyl]piperidin-4-yloxy}-7-methoxyquinazoline (0.15 g) and sodium iodide (0.03 g) in an ethanolic solution of dimethylamine (33%) (15 ml) was stirred at ambient temperature for 16 hours. The

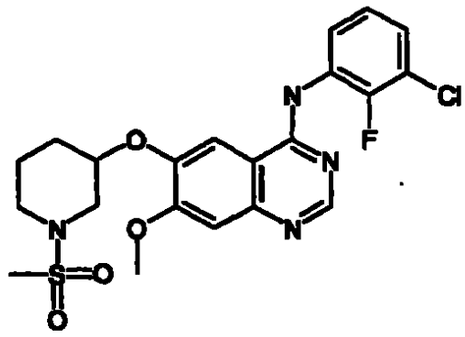
reaction mixture was adsorbed onto silica and purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (100/0 to 88/12). The fractions containing the title product were combined and evaporated under vacuum to give the title product (0.105g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.75-1.87 (m, 4H), 2.0-2.11 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.30 (t, 2H), 3.05-3.14 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 552

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-chloropropylsulfonyl]piperidin-4-yloxy}-7-methoxyquinazoline starting material was prepared as follows:

3-chloropropanesulfonylchloride (174 mg) was added to a solution of 6-(piperidin-4-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline dihydrochloride (190 mg; starting material for Example 16) and diisopropylethylamine (140 mg) in methylene chloride (5ml) at ambient temperature and the reaction mixture was stirred for 16 hours. The reaction mixture was adsorbed onto silica and the residue was purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 94/6). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-chloropropylsulfonyl]piperidin-4-yloxy}-7-methoxyquinazoline as a brown gum (0.15 g); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 543.

Example 22

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline



Methanesulfonyl chloride (42 mg) was added to a solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline (134 mg) and diisopropylethylamine (65 mg) in methylene chloride (5 ml) at ambient temperature. The reaction mixture was stirred for 16 hours at ambient temperature. The reaction mixture was adsorbed onto silica and the residue was purified by column chromatography eluting with

increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol(100/0 to 95/5). The fractions containing the title product were combined and evaporated under vacuum and the residue triturated with diethyl ether, filtered and dried under vacuum to give the title product as a mixture of the 3R and 3S isomers (0.10 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 and CD_3COOD) 1.54-2.07 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.21-3.37 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 481.

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline starting material was prepared as follows:

4-Nitrobenzenesulfonyl chloride (4.4 g) was added to a stirred solution of tert-butyl 3-hydroxypiperidine-1-carboxylate (4.0 g) and pyridine (2.25 ml) in methylene chloride (80 ml) and stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was separated, washed with brine and dried over sodium sulfate. The solution was evaporated under vacuum and triturated with diethylether and filtered to remove undesired solids. The diethylether liquors were evaporated under vacuum and dissolved in methylene chloride before purification by column chromatography on silica eluting with ethyl acetate/isohexane(20/80). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum to give tert-butyl 3-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]piperidine-1-carboxylate as a yellow crystalline solid (6.77 g); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.43 (s, 9H), 1.40-1.54 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 3H), 3.22-3.60 (m, 4H), 4.67 (m, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.40 (s, 2H).

Dimethylformamide (23 ml) was added to 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline, tert-butyl 3-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]piperidine-1-carboxylate (1.93 g) and cesium fluoride (2.28 g). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 4 days. The reaction mixture was evaporated under vacuum and partitioned between methylene chloride and water. The solutions were filtered to remove insoluble solids and the methylene chloride was washed with water and saturated brine and adsorbed onto silica. The product was then purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 94/6). The fractions containing the required product were combined and evaporated under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-3-yloxy)-7-methoxyquinazoline as a yellow gum (0.67 g); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 503.

Trifluoroacetic acid (5 ml) was added to a solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-3-yloxy)-7-methoxyquinazoline (0.67 g) in methylene chloride (15 ml) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. The reaction mixture was evaporated under vacuum and the residue dissolved in methylene chloride. The methylene chloride solution was washed with a saturated solution of sodium bicarbonate, water, brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline (0.28g); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 403.

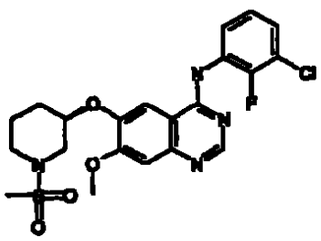
The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline starting material used above was prepared as follows:

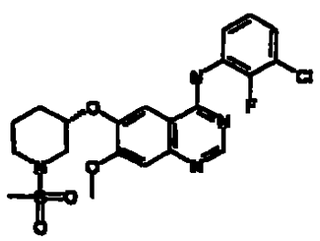
6-Acetoxy-4-chloro-7-methoxyquinazoline (Example 25-5 in WO01/66099; 10.0g, 39.6 mmole) was suspended in acetonitrile (400 ml) and 3-chloro-2-fluoroaniline (6.05g, 41.6 mmole) and hydrogen chloride (4.0M solution in 1,4-dioxane) (10.4 ml, 41.6 mmole) were added. The reaction mixture was refluxed for one hour and then allowed to cool to ambient temperature. The resulting precipitate was filtered off, washed with acetonitrile and diethylether to give a white solid. This solid was added in portions to a stirred 7N methanolic ammonia solution (400 ml). The mixture was stirred for two hours and the precipitate filtered, washed with acetonitrile followed by diethylether and dried under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline as a white solid (12.1g, 95%); ^{1}H NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 3.95 (s, 3H); 7.18(s,1H) ; 7.20-7.25 (m, 1H); 7.39-7.44 (m,1H);7.47-7.52(m,1H) ; 7.65(s,1H) ; 8.31 (s, 1H) ; 9.45(br.s,1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 320.

Example 22.1

Resolution to 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline and

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline





The racemic mixture obtained in Example 22 (36 mg) was resolved into the 3R and 3S enantiomers by chiral HPLC using the following conditions:

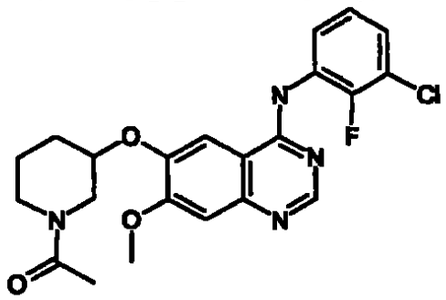
Column	10µm Chiralpak AS (20mm x 250mm) No.AS00CJ-IB004
Eluent	Iso-hexane/ethanol (80/20)
Oven Temperature	Ambient
Flow	10 ml/min
Wavelength	254nm
Sample Concentration	0.9 mg/ml in ethanol
Run Time	110mins

First eluted enantiomer (10.1 mg); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.60-1.80 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.70 (dd, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.70-4.90 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.50 (s,1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 481.

Second eluted enantiomer (18.7 mg); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.60-1.80 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.70 (dd, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.70-4.90 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.50 (s,1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 481.

Example 23

6-(1-Acetylpiperidin-3-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline

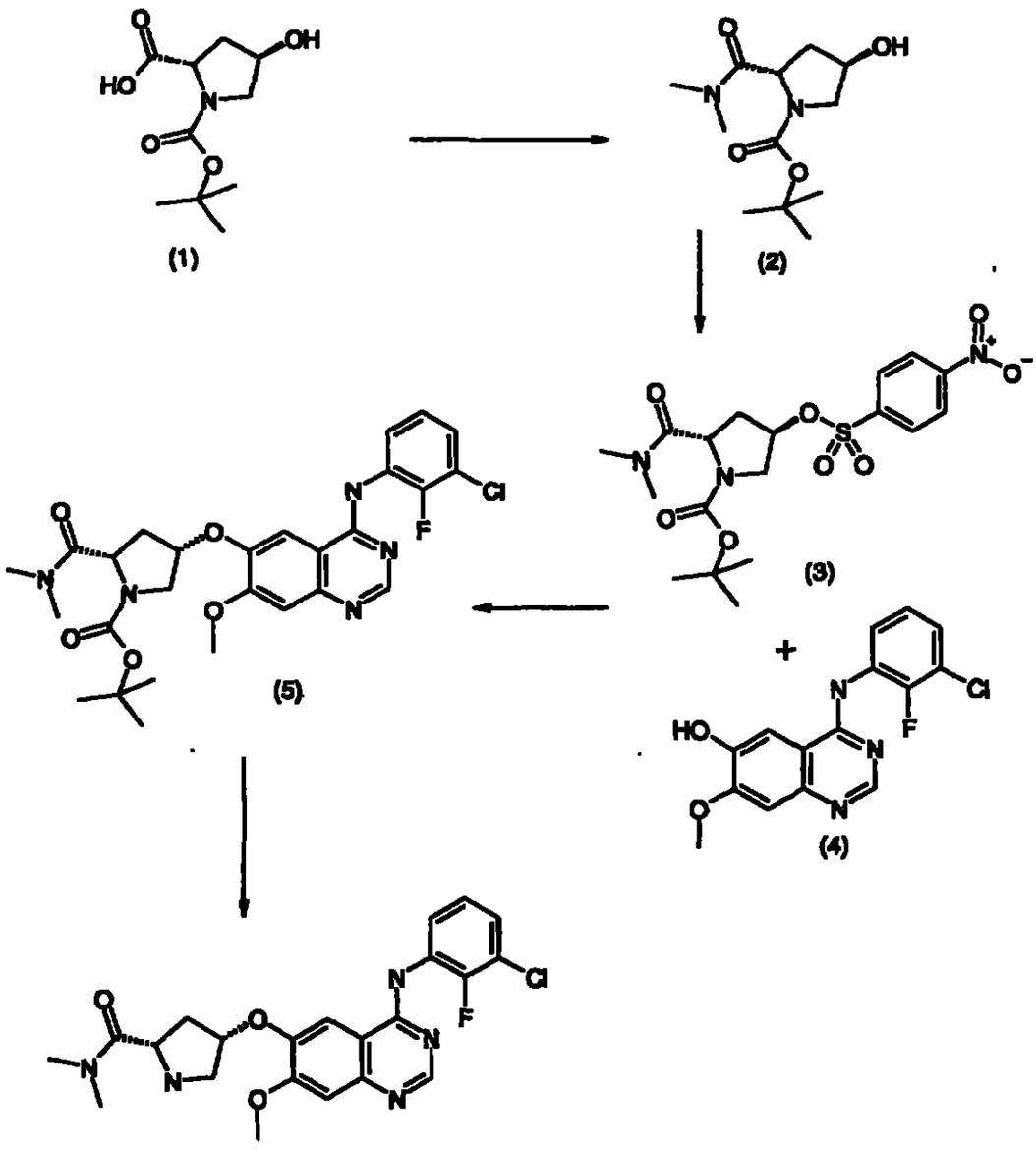


Acetyl chloride (27 mg) was added to a solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxyquinazoline (starting material described in Example 22; 134 mg) and diisopropylethylamine (65 mg) in methylene chloride (5 ml) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction mixture was adsorbed onto silica and purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 95/5). The fractions containing the required product

were combined and evaporated to give the title product (0.07 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 at 373K) 1.52-1.62 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 1H), 3.43-3.64 (m, 3H), 3.82-4.04 (m, 4H), 4.58 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 445.

Example 24

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline



Trifluoroacetic acid (5 ml) was added to a solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (0.17 g) in methylene chloride (10 ml) and the reaction mixture was

stirred at ambient temperature for 2 hours. The reaction mixture was evaporated under vacuum and the residue dissolved in methanol(saturated with ammonia)/methylene chloride, adsorbed onto silica and purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol(saturated with ammonia) (100/0 to 85/15). The fractions containing the required product were combined and evaporated under vacuum to give the title product as a colourless gum which crystallised on standing (0.13 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 and CD_3COOD) 1.85-1.96 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 460.

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline starting material was prepared as follows:

1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (2.48 g) was added to a stirred suspension of *N*-tert-butoxycarbonyl-L-hydroxyproline (2.0 g) , 4-(dimethylamino)pyridine (5.28 g) and dimethylamine hydrochloride (1.4 g) in methylene chloride (100 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was washed with citric acid (1.0 M), saturated sodium bicarbonate and saturated brine before drying over magnesium sulfate. The product was then purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 90/10). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum to give (2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxy-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)pyrrolidine as a colourless gum (1.01 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.29-1.40 (m, 9H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.80- 2.87 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.95 (d, 1H).

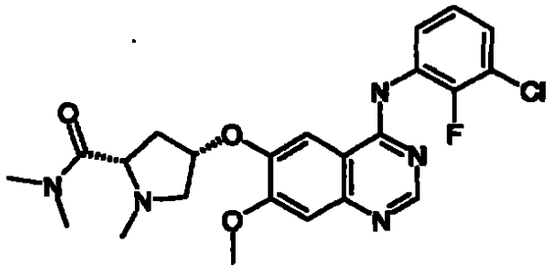
4-Nitrobenzenesulfonyl chloride (0.895 g) was added to a stirred solution of (2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-hydroxy-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)pyrrolidine (0.993 g) and pyridine (0.6 g) in methylene chloride (10 ml) and stirred at 4^{0}C for 16 hours under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was washed with aqueous citric acid (1.0 M), saturated sodium bicarbonate and dried over magnesium sulfate. The product was then purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 95/5). The fractions containing the required product were combined and evaporated under vacuum to give (2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine as a yellow gum(0.685

g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.30-1.36 (s, 9H), 1.98-2.07 (m, 1H); 2.37-2.48 (m,1H); 2.83 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.47 (d, 2H).

Dimethylformamide (8 ml) was added to 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (0.489 g; prepared as described in the starting materials for Example 22), (2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(N,N-dimethylcarbamoyl)-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine (0.678 g) and cesium fluoride (0.697 g). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was evaporated under vacuum and the residue dissolved in methylene chloride/methanol and adsorbed onto silica. The product was then purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 90/10). The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue was re-purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of ethyl acetate/methanol (100/0 to 92/8). The fractions containing the required product were combined and evaporated under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a colourless gum which crystallised on standing (0.36 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 @ 373K) 1.41 (s, 9H), 1.99 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 7H); 3.44 (m, 1H), 3.96(s 3H), 4.14 (m, 1H), 4.70 (t, 1H), 5.10 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 560.

Example 25

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline

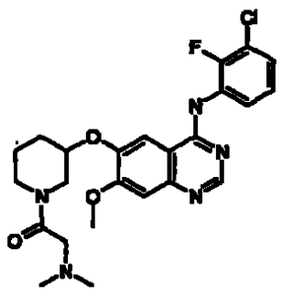


4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (prepared as described in Example 24; 0.18 g), formic acid (0.31 ml) and formaldehyde (0.51 ml) were heated at 85^{0}C for 6 hours. The reaction mixture was cooled and evaporated under vacuum. The resulting residue was partitioned between methylene chloride/n-propanol and saturated sodium

bicarbonate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, adsorbed onto silica and purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 90/10). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to yield a white crystalline solid. The solid was washed with water, dissolved in methylene chloride and dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under vacuum to give the title product (0.11 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.87 (t, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 5.04 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 474.

Example 26

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline



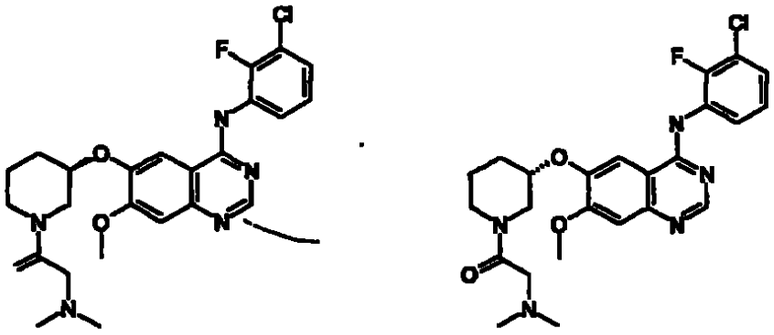
6-[1-(chloroacetyl)piperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline (470 mg, 0.98 mmol) was treated with a 33% solution of dimethylamine in ethanol (20 ml) and stirred at room temperature for 3 hours. The solvent was evaporated under vacuum and the residue purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (9/1). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum. The residue was re-columned eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give the title product (185 mg, 39%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 at 100 ^{0}C.) 1.40-1.65 (m, 1H); 1.75-1.95 (m, 2H); 2.00-2.30 (m, 7H); 3.05 (dd, 2H); 3.40-3.62 (m, 2H); 3.62-3.75 (m, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.45-4.65 (m, 1H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.30-7.47 (m, 1H); 7.50-7.7 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.40 (s,1H); 9.25 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 488.

The 6-[1-(chloroacetyl)piperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline material was prepared as follows:-

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline (430 mg, 1.07 mmol) (Prepared as described in Example 22 under preparation of starting material), chloroacetyl chloride (126mg, 1.12 mmol) and *N,N*-diisopropylethylamine (519 mg, 4.02 mmol) in methylene chloride (15 ml) was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated under vacuum and the residue purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8) solvent. Removal of the solvent under vacuum gave 6-[1-(chloroacetyl)piperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline as a yellow gum (470 mg). This material was used without any further purification); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 479.

Example 26.1

Resolution to 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(N,N-dimethylaminoacetyl) piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline and 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline



The racemic mixture obtained in Example 26 (320mg) was resolved into the 3R and 3S enantiomers by chiral HPLC using the following conditions:

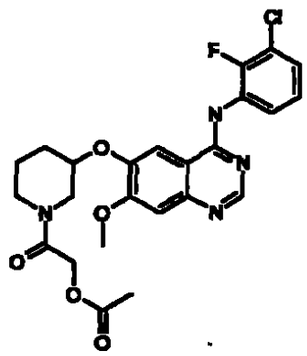
Column	Merck 50mm 20µm Chiralpak AS VCSP No.AS00SC-JG001
Eluent	Iso-Hexane/EtOH 80/20
Oven Temperature	Ambient
Flow	40ml/min
Wavelength	254nm
Sample Concentration	10mg/ml in EtOH/Acetonitrile 80/20
Run Time	110mins

First eluted enantiomer (103mg); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 488.

Second eluted enantiomer (97mg); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 488.

Example 27

6-[1-(Acetoxyacetyl)piperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline

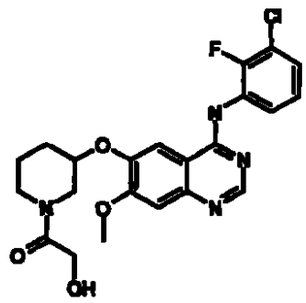


A suspension of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline dihydrochloride (1.0 g, 2.28 mmol; prepared as described in Example 45) in methylene chloride (30 ml) was treated with *N,N*-diisopropylethylamine (1.21 g, 9.33 mmol) and stirred at room temperature for 30 minutes. The resulting solution was cooled to 0^0C in a nitrogen atmosphere, acetoxyacetyl chloride (354 mg, 2.60 mmol) added and the mixture allowed to slowly warm to room temperature with stirring. The solvent was evaporated under vacuum and the residue purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (98/2) solvent. The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum to give the title product (1.0 g, 87%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 at 100 ^{0}C.) 1.50-1.60 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 2H), 2.03 (s, 3H); 2.04-2.10(m, 1H); 3.40-3.60(m, 3H); 3.78-3.86(m, 1H); 3.97(s, 3H); 4.52-4.60(m, 1H); 4.75 (d, 2H); 7.20-7.28(m, 2H); 7.38-7.44(m, 1H); 7.54-7.64(m, 1H); 7.88(s, 1H); 8.40(s, 1H); 9.22 (bs, 1H);

Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 503

Example 28

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(hydroxyacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline

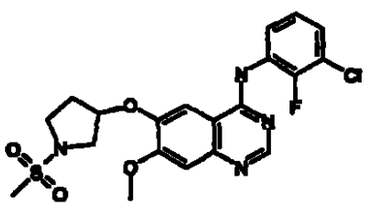


6-[1-(acetoxyacetyl)piperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline (930 mg, 1.85 mmol)(prepared as described in Example 27) and potassium carbonate (385 mg, 2.79 mmol) in methanol (50 ml) was stirred at room temperature for 3 hours. The solvent was evaporated under vacuum and the residue purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (92/8). The fractions containing the expected product were combined and evaporated. The residue was triturated with acetone, filtered and dried to give the title product (574 mg, 67%);

^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 at 100 ^{0}C) 1.50-1.60 (m, 1H); 1.80-1.92 (m, 2H); 2.04-2.13 (m, 1H); 3.44-3.56 (m, 3H); 3.77-3.88 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.10 (d, 2H); 4.50-4.60 (m, 1H); 7.20-7.27 (m, 2H); 7.38-7.42 (m, 1H); 7.55-7.60 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.38(s, 1H); 9.25 (bs, 1H);Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 461.

Example 29

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline



4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline hydrochloride (0.21 g, 0.49 mmole) was dissolved in a mixture of dichloromethane (4ml), pyridine (1ml) and diisopropylethylamine (0.17ml) under a nitrogen atmosphere. Methanesulfonyl chloride (0.06ml, 0.07 mmol) was added to the stirred solution. After stirring

2 hours at room temperature, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (96/4). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum and the residual gum was triturated with diethylether, filtered and dried under vacuum to give the title product as a white solid (0.17g, 74%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 2.18-2.37 (m, 2H); 2.93 (s, 3H); 3.33-3.45 (m, 2H); 3.5 (d, 1H); 3.69 (dd, 1H); 3.92 (s, 3H); 5.17 (m, 1H); 7.15-7.35 (m, 2H); 7.40-7.60 (m, 2H); 7.5 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.6 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 467.

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline hydrochloride starting material was prepared as follows:

(3S)-1-tert-butoxycarbonyl-3-hydroxpyrrolidine (3.75g, 20 mmole) was reacted with 4-nitrobenzenesulfonyl chloride using the same methodology as described in the preparation of tert-butyl 3-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]piperidine-1-carboxylate in Example 22 to give tert-butyl (3S)-3-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine-1-carboxylate as a crystalline pale-brown solid (5.0g, 67%); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.44 (s, 9H); 2.05-2.2 (m, 2H); 3.37-3.59 (m, 4H); 5.16-5.23 (m,1H); 8.12 (d, 2H); 8.41 (d, 2H).

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (prepared as described in the starting materials used in Example 22; 4.0g, 12.5 mmol) was mixed with tert-butyl (3*S*)-3-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine-1-carboxylate (4.7g, 12.6 mmol) and cesium fluoride (5.7g, 7.5 mmol). Dry N,N-dimethylformamide (60ml) was then added and the mixture stirred at ambient temperature overnight. The mixture was diluted with ethyl acetate and filtered. The filtrate was washed with water, 50% aqueous brine then brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (98/2). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a dry foam (2.35g, 38%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.39 (s, 9H); 2.10-2.30 (m, 2H); 3.35-3.50 (m, 3H); 3.64-3.71 (m,1H); 3.92 (s, 3H); 5.12 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.23-7.27 (m, 1H); 7.44-7.55 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.61 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 489.

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline (2.3g, 4.7 mmole) was dissolved in acetonitrile (35ml) and hydrogen

chloride (4.0M in 1,4-dioxane) (4.7ml, 18.8 mmole) was added. The mixture was heated to reflux for one hour. After cooling to room temperature, the solid was filtered, washed with acetonitrile and diethylether, and dried under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline hydrochloride as a white solid (1.9g, 95%); ^{1}H NMR Spectrum (DMSO d_6) 2.17-2.29 (m, 1H); 2.34-2.44 (m, 1H); 3.1-3.3 (m, 3H); 3.72-3.84 (m, 1H); 4.00 (s, 3H); 5.44 (m, 1H); 7.31-7.38 (m, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.49-7.55 (m, 1H); 7.59-7.65 (m, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 9.43 (br.s 1H) ; 9.62(br.s, 1H); 12.25 (br.s, 1H); Mass Spectrum : $(M-H)^-$ 387.

Example 30

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline

Using a similar procedure to that described in Example 29, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline hydrochloride (210 mg) was reacted with methane sulfonyl chloride to give the title product (100 mg, 43%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 2.18-2.37 (m, 2H); 2.93 (s, 3H); 3.38-3.52 (m, 3H); 3.69 (dd, 1H); 3.92 (s, 3H); 5.17 (m, 1H); 7.15-7.35 (m, 2H); 7.40-7.60 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 9.58(s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 467.

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline hydrochloride starting material was prepared using a similar process to that described for the preparation of the starting materials in Example 29 as described below:

(R)-1-tert-butoxycarbonyl-3-hydroxypyrrolidine (3.75g, 20 mmole) was converted to tert-butyl (3*R*)-3-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine-1-carboxylate (2.21g, 59%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.44 (s, 9H); 2.05-2.25 (m, 2H); 3.37-3.59 (m, 4H); 5.20 (s,1H); 8.11 (d, 2H); 8.41 (d, 2H).

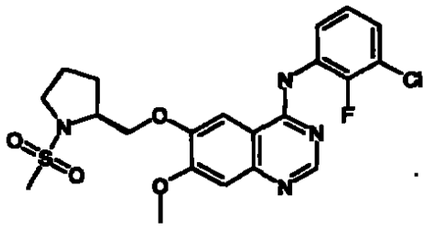
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline was reacted with tert-butyl (3R)-3-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine-1-carboxylate to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a dry foam(2.9g, 95%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.40 (s, 9H); 2.07-2.29 (m, 2H); 3.32-3.50 (m, 3H); 3.64-3.70 (dd, 1H); 3.92 (s, 3H); 5.08-5.18 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.23-7.30 (m, 1H); 7.43-7.55 (m, 2H); 7.79 (s, 1H); 8.36 (s,1H); 9.6 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 489.

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline was reacted with hydrogen chloride (4.0M in 1,4-dioxane) to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline hydrochloride

(1.94g, 93%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 2.18-2.28 (m, 1H); 2.35-2.45 (m, 1H); 3.27-3.46 (m, 3H); 3.73-3.82 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 5.41-5.47 (m, 1H); 7.31-7.37 (m, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.47-7.54 (m, 1H); 7.58-7.64 (m, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 9.42 (bs, 1H); 9.61 (bs, 1H); 12.24 (ba, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 389.

Example 31

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-methylsulfonylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline



Using a similar procedure to that described in Example 29, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline hydrochloride (300 mg) was reacted with methane sulfonyl chloride to give the title product (200 mg, 61%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.88-2.17 (m, 4H); 2.98 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.02 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 7.20 (s, 1H); 7.20-7.30 (m, 1H); 7.42-7.53 (m, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.37 (s.1H) ; 9.62 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 481.

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline hydrochloride starting material was prepared as described below:

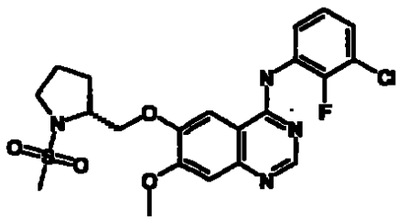
4-Chloro-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (prepared as described in the preparation of starting materials for Example 16; 2.75g, 13 mmol) was mixed with triphenylphosphine (5.13g, 19.6 mmole) and (2*S*)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (3.94g, 19.6 mmole). Methylene chloride (85ml) was added and the mixture cooled under nitrogen in an ice/water bath. Di-tert-butyl azodicarboxylate (4.51g, 19.6 mmole) was dissolved in methylene chloride (35ml) and added dropwise such that the internal temperature remained less than 10°C. Once the addition was complete the cooling bath was removed and the reaction mixture stirred for 3 hours. The solvent was removed under vacuum and the residue purified by column chromatography eluting with methylene chloride/ethyl acetate(saturated with ammonia)(70/30) to give 4-chloro-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline as a gum (6.15g); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 394.

To a solution of 4-chloro-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline in acetonitrile (120ml), 3-chloro-2-fluoroaniline (1.4ml, 12.7 mmole)

and hydrogen chloride (4.0M in 1,4-dioxane) (13ml, 52 mmole) were added. This mixture was heated to reflux for one hour. After cooling to ambient temperature the precipitate was filtered off, washed with acetonitrile followed by diethylether and dried under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline hydrochloride as a yellow solid (5.73g, 100%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.70-2.10 (m,3H); 2.10-2.30 (m,1H); 3.00-3.80 (m,2H); 3.97- 4.10 (m, 4H); 4.45-4.57 (m, 2H); 7.32-7.38 (m,1H) ; 7.46 (s,1H) ; 7.49-7.55 (m, 1H); 7.59-7.65 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.31 (bs, 1H); 9.67 (bs, 1H); 12.09 (bs,1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 403.

Example 32

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2R)-1-methylsulfonylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline



Using a similar process to that described in Example 29, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline hydrochloride (300 mg) was reacted with methane sulfonyl chloride to give the title product (250 mg,76%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.88-2.12 (m, 4H); 2.99 (s, 3H); 3.30-3.34 (m, 2H); 3.94 (s, 3H); 4.02 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.40-7.55 (m, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.62 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 481.

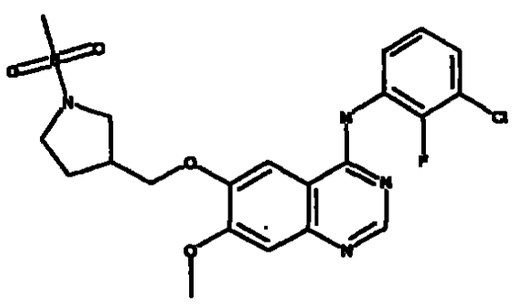
The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline hydrochloride starting material was prepared using an analogous process to that described for the preparation of the starting material used in Example 31: 4-Chloro-7-methoxy-6-hydroxyquinazoline (2.78g) was reacted with (2R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine (3.98g) to give 4-chloro-7-methoxy-6-{[(2R)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline (5.0g,100%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.37 (s, 9H); 1.66-1.88 (m, 2H); 1.90-2.07 (m, 2H); 3.15-3.24 (m,1H); 3.41-3.49 (m,1H); 4.00 (s, 3H); 4.10-4.25 (m, 3H); 7.44 (d, 2H); 8.85 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 394.

4-chloro-7-methoxy-6-{[(2R)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline was reacted with 3-chloro-2-fluoroaniline to give 4-(3-chloro-2-

fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2R)-pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline hydrochloride (5.3g 100%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.70-1.84 (m, 1H); 1.87-1.97 (m, 1H); 1.99-2.08 (m, 1H); 2.17-2.28 (m, 1H); 3.18-3.27 (m, 2H); 3.98-4.10 (m, 4H); 4.45-4.57 (m, 2H); 7.32-7.38 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.49-7.55 (m, 1H); 7.59-7.65 (m, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.30 (bs, 1H); 9.67 (bs, 1H); 12.09 (bs, 1H); Mass Spectrum: $(M-H)^-$ 401.

Example 33

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy}quinazoline



Using a similar procedure to that described in Example 29, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)quinazoline hydrochloride (300 mg) was reacted with methane sulfonyl chloride to give the title product (200 mg, 67%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 + CD3COOD) 1.75-1.89 (m, 1H); 2.08-2.18 (m, 1H); 2.77-2.86 (m, 1H); 2.91 (s, 3H); 3.12-3.18 (m, 1H); 3.25-3.43 (m, 2H); 3.47-3.52 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.06-4.09 (m, 2H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.43-7.53 (m, 2H): 7.81(s, 1H) ; 8.38 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 481.

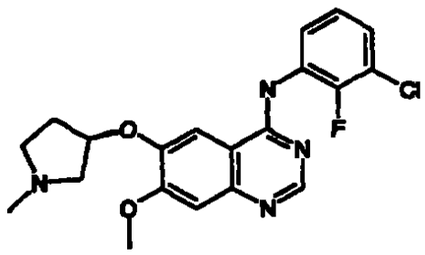
The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)quinazoline hydrochloride starting material was prepared using an analogous process to that described for the preparation of the starting materials in Example 31 as follows:

4-Chloro-7-methoxy-6-hydroxyquinazoline (2.5g) was reacted with 1-(tert-butoxycarbonyl)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidine (3.58g) to give 4-chloro-7-methoxy-6-{[1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy}quinazoline (5.36g, 100%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.39 (s, 9H); 1.45-1.79 (m, 2H); 1.97-2.08 (m, 1H); 2.65-2.74 (m, 1H); 2.91-3.17 (m, 2H); 3.40-3.52 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.15-4.22 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.86 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 394.

4-chloro-7-methoxy-6-{[1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy}quinazoline (4.5g) was reacted with 3-chloro-2 fluoroaniline to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)quinazoline hydrochloride (5.45g, 100%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.71-1.85 (m, 1H); 2.10-2.22 (m, 1H); 2.81-2.91 (m, 1H); 2.97-3.07 (m, 1H); 3.11-3.22 (m, 1H); 3.24-3.33 (m, 1H); 3.35-3.46 (m, 1H); 4.00 (s, 3H); 4.28-4.34 (m, 2H); 7.31-7.37 (m, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.49-7.54 (m, 1H); 7.59-7.64 (m, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 9.32 (bs, 2H); 12.05 (bs, 1H); Mass Spectrum : $(M-H)^-$ 401.

Example 34

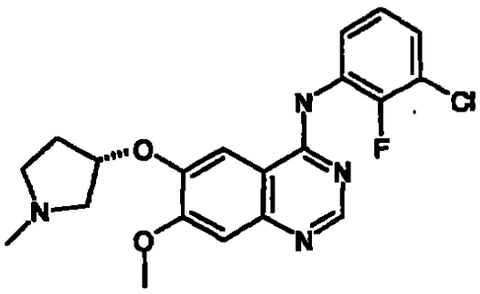
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline



4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline hydrochloride (0.24g, 0.56 mmole; prepared as described in Example 29-preparation of starting materials) was dissolved in formic acid (4ml) and formaldehyde (37% w/v in water) (2ml) was added. The mixture was heated to 85^{0}C for one hour and then evaporated under vacuum and azeotroped with toluene. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (94/6). The fractions containing the expected product were combined, evaporated and the residue triturated with isohexane/diethylether, filtered and dried under vacuum to give the title product as a white solid (0.13g; 59%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.70-1.9 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.30-2.50 (m, 2H); 2.55-2.75 (m, 2H); 2.91-3.00 (m, 1H); 3.91 (s, 3H); 4.90-5.10 (m,1H); 7.18 (s, 1H); 7.20 –7.35 (m, 1H); 7.40-7.58 (m, 2H); 7.64 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.57 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M-H)^-$ 401.

Example 35

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-methylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline



4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline (0.30g) was dissolved in formic acid (5ml) and formaldehyde (37% w/v in water) (2.5ml) was added. The mixture was heated to 85°C for one hour and then evaporated under vacuum and azeotroped with toluene. The residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (100/0 to 94/6). The fractions containing the expected product were combined, evaporated and the residue triturated with diethylether, filtered and dried under vacuum to give the title product as a white solid (0.133g; 35%);

^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 1.70-1.90 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.32-2.50 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.93-5.10 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.55 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 403.

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline starting material was prepared as follows:

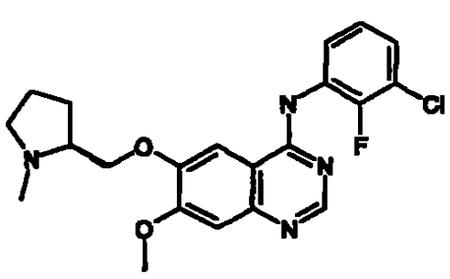
A solution of 4-nitrobezenesulfonyl chloride (4.44 g) in methylene chloride (50 ml) was added to a stirred solution of tert-butyl 3-(R)-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (3.75g) and pyridine (2.5 ml) in methylene chloride (30 ml) at 10°C and the mixture allowed to warm to ambient temperature with stirring. The reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was separated, washed with brine and dried over sodium sulfate. The solution was evaporated under vacuum to give tert-butyl3-(R)-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine-1-carboxylate as a yellow crystalline solid. (4.37g, 59%);

^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.43 (s, 9H), 1.80-2.40 (m, 2H), 3.30-3.65 (m, 4H), 5.20 (bs, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.42 (d, 2H).

A mixture of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (2.0 g; prepared as described in Example 22-preparation of starting materials), tert-butyl-3-(R)-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine-1-carboxylate (2.4 g) and ceaium fluoride (2.9 g) in dimethylformamide (30 ml) was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was evaporated under vacuum and partitioned between methylene chloride and water. The solutions were filtered to remove insoluble solids and the methylene chloride was washed with water, saturated brine and adsorbed onto silica. The product was then purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (100/0 to 96/4). The fractions containing the required product were combined and evaporated under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-tert-butoxycarbonylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a yellow foam (2.9g, 95%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6) 1.40 (s, 9H), 2.00-2.32 (m, 2H), 3.20-3.55 (m, 3H), 3.69 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.00-5.20 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 7.40-7.57 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 489.

Example 36

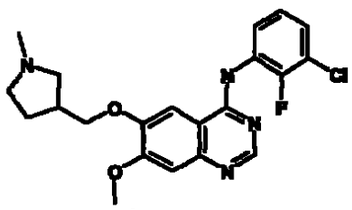
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]quinazoline



Using a similar procedure to that described in Example 34, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[(2*S*)-1-pyrrolidin-2-yl]methoxy]quinazoline hydrochloride (300 mg; prepared as described in Example 31-preparation of starting materials) was reacted with formaldehyde (2.5ml) to give the title product (220 mg, 77%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.57-1.76 (m, 3H); 1.96-2.08 (m, 1H); 2.24 (q, 1H); 2.42 (s, 3H); 2.71 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.95-4.09 (m, 2H); 7.19 (s, 1H); 7.20-7.30 (m, 1H); 7.42-7.54 (m, 2H); 7.81(s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.56(s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 417.

Example 37

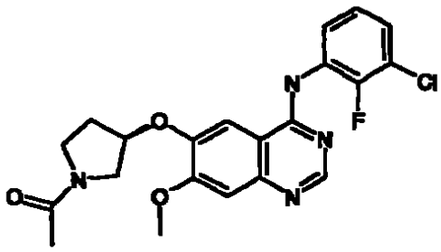
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(methylpyrrolidin)-3-yl]methoxy}quinazoline



Using a procedure identical to that described for the synthesis of Example 34, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)quinazoline hydrochloride (250 mg; prepared as described in Example 33-starting material) was reacted with formaldehyde (2.5ml) to give the title product (125 mg, 52%); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.61-1.72 (m, 1H); 2.08-2.20 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.47 (q, 1H); 2.65 (m, 2H); 2.69-2.77 (m, 1H); 2.81-2.88 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.06-4.13 (m, 2H); 7.05-7.23 (m, 3H); 7.26 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.41-8.47 (m, 1H); 8.68 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 415.

Example 38

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-acetylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline

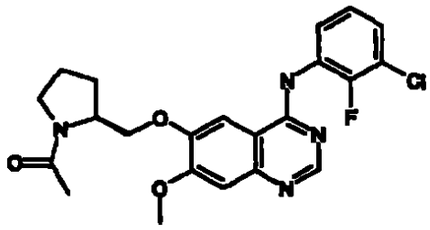


4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline (0.22g, 0.51 mmole)(prepared as described in Example 29-preparation of starting materials) was dissolved in a mixture of methylene chloride (4ml), pyridine (1ml) and diisopropylethylamine (0.17ml) under a nitrogen atmosphere. Acetic anhydride (0.1ml, 1.0 mmole) was added and the mixture stirred at ambient temperature for 3 hours. The mixture was then partitioned between saturated aqueous $NaHCO_3$ and ethyl acetate. The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia)(96/4). The fractions containing the expected product were evaporated and triturated with diethylether. The solid was filtered and dried under vacuum to give the title product as a white solid (0.12g : 55%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.95-1.98 (m, 3H);

2.14-2.40 (m, 2H); 3.53-3.70 (m, 3H); 3.91 (m, 4H); 5.12-5.21 (m, 1H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.4-7.60 (m, 2H); 7.70-7.90 (m, 1H); 8.36-8.37 (d, 1H); 9.60-9.62 (m, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 431.

Example 39

6-{[(2*S*)-1-Acetylpyrrolidin-2-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline



Using a similar procedure to that described in Example 38, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2*S*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline hydrochloride (300 mg; prepared as described in Example 31) was reacted with acetic anhydride to give the title product (280 mg, 92%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.89-2.05 (m, 6H); 2.15 (m, 1H); 3.43-3.56 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.00-4.11 (m, 1H); 4.17-4.21 (m,1H) ; 4.32-4.42 (m,1H) ; 7.19-7.29 (m, 2H); 7.41-7.54 (m, 2H); 7.79-7.82 (m, 1H); 8.36-8.37 (m, 1H); 9.52-9.55 (m, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 445.

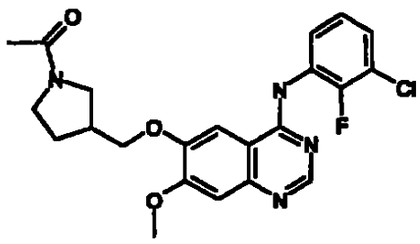
Example 40

6-{[(2*R*)-1-Acetylpyrrolidin-2-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline

Using a procedure similar to that described in Example 38, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2*R*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline hydrochloride (300 mg; prepared as described in Example 32-preparation of starting materials) was reacted with acetic anhydride to give the title product (203 mg, 66%); ^{1}H NMR Spectrum (DMSO d_6) 1.89-2.05 (m, 6H); 2.11-2.21 (m, 1H); 3.43-3.56 (m, 2H); 3.94 (s, 3H); 4.00-4.11 (m, 1H); 4.17-4.21 (m,1H) ; 4.30-4.37 (m, 1H) ; 7.19-7.29 (m, 2H); 7.42-7.53 (m, 2H); 7.79-7.82 (m, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.54-9.57 (m, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 445.

Example 41

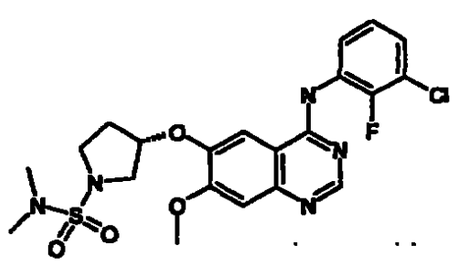
6-[(1-Acetylpyrrolidin-3-yl)methoxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline



Using a procedure similar to that described in Example 38, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(pyrrolidin-3-ylmethoxy)quinazoline hydrochloride (300 mg; prepared as described in Example 33-starting material) was reacted with acetic anhydride to give the title product (194 mg, 63%); ^{1}H NMR Spectrum (DMSO d_6 + CD3COOD) 1.71-1.90 (m, 1H); 1.93-1.94 (m, 3H); 2.00-2.20(m, 1H); 2.66-2.86 (m, 1H); 3.18-3.31 (m, 1H); 3.43-3.72 (m, 3H); 3.93 (m, 3H); 4.04-4.18 (m, 2H); 7.15-7.32 (m, 2H); 7.42-7.53 (m, 2H); 7.78-7.80(m,1H); 8.35-8.37 (m, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 445.

Example 42

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-1-(*N*,*N*-dimethylsulfamoyl)pyrrolidin-3-yloxy]quinazoline

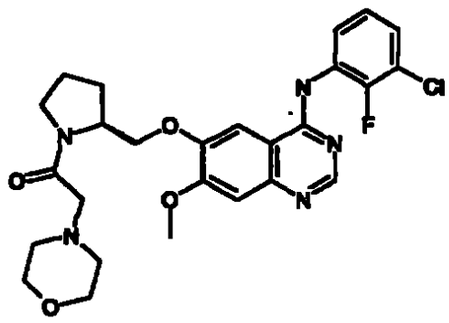


4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-pyrrolidin-3-yloxy]quinazoline hydrochloride (0.21g, 0.49 mmole; prepared as described in Example 30-preparation of starting materials) was dissolved in a mixture of methylene chloride (4ml), pyridine (1ml) and di-isopropylethyl amine (0.17ml) under a nitrogen atmosphere. Dimethylsulfamoyl chloride (0.08ml, 0.75 mmole) was added to the stirred solution. After stirring overnight at ambient temperature, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia)(98/2). The fractions containing the expected product were evaporated under vacuum and the residual gum was triturated with diethylether and evaporated to give the title product as a dry foam (0.13g; 53%); ^{1}H NMR Spectrum:

(DMSO d_6) 2.16-2.21 (m, 1H); 2.25-2.38 (m, 1H); 2.76 (s, 6H); 3.41-3.50 (m, 3H); 3.71 (dd, 1H); 3.93 (m, 3H); 5.18 (m, 1H); 7.15-7.35 (m, 2H); 7.44-7.55 (m, 2H); 7.78 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.59 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 496.

Example 43

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(morpholinoacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline



4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(chloroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline (0.45g, 0.94 mmole) was dissolved in morpholine (7.5ml) and stirred at ambient temperature overnight in the presence of potassium iodide (10 mg).The solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia)(98/2). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum to give the title product as a foam (0.22g, 44%); ^{1}H NMR Spectrum: (CDCl3) 1.91-2.01 (m, 1H); 2.06-2.14 (m, 2H); 2.19-2.27 (m, 1H); 2.48-2.53 (m, 2H); 2.62-2.68 (m, 2H); 3.18 (q, 2H); 3.41-3.52 (m, 1H); 3.56-3.72 (m, 5H); 4.01-4.08 (m, 4H); 4.53 (d, 1H); 4.72 (t, 1H); 7.11-7.28 (m, 3H); 7.96 (m, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.63 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M-H)^-$ 528.

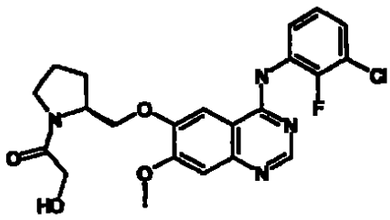
The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(chloroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline starting material was prepared as follows:

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2*S*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline hydrochloride (1.1g, 2.5 mmol; prepared as described in Example 31-starting materials) was dissolved in a mixture methylene chloride (20ml) and diisopropylethylamine (1.0ml) under a nitrogen atmosphere. The solution was cooled in an ice/water bath to 4°C and chloroacetyl chloride (0.21ml, 2.63 mmole) was added. The reaction mixture was stirred cold for two hours and then partitioned between methylene chloride and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to

give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(chloroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline (1.14g, 94.9%); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 479.

Example 44

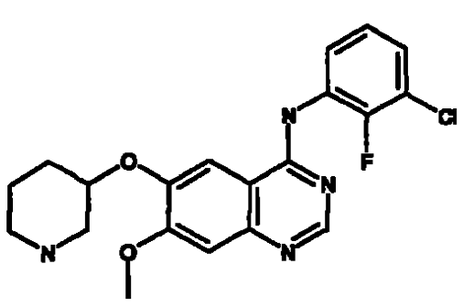
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2S)-1-(hydroxyacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline



4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline hydrochloride (0.25g, 0.57 mmole; prepared as described in Example 31-starting materials) was dissolved in a mixture of methylene chloride (5ml) and diisopropylethylamine (0.3 ml). The solution was cooled in an ice/water bath to 4°C and acetoxyacetyl chloride (0.064ml, 0.6 mmol) added. The reaction mixture was stirred cold for two hours and then partitioned between methylene chloride and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was dissolved in methanol (5ml) containing anhydrous powdered potassium carbonate (0.2g). After stirring overnight the solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography eluting with methylene chloride/isopropanol (96/4)(containing 0.5% triethylamine). The fractions containing the expected product were evaporated and the residue was triturated with diethylether to give the title product as a white solid (0.1g, 38%); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.95-2.29 (m, 4H); 3.29 (m, 1H); 3.46 (m, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.07-4.18 (m, 3H); 4.55 (d, 1H); 4.69 (t, 1H); 7.13-7.16 (m, 2H); 7.26 (s, 1H); 8.26 (m, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 461.

Example 45

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline



HCl (4.63ml, 4M solution in dioxane) was added to a mixture of 4-chloro-7-methoxy-6-[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yloxy)]quinazoline (2.47g) and 3-chloro-2-fluoroaniline (1.01g) in acetonitrile (40ml). The mixture was heated to reflux for 1 hour, cooled and the precipitate collected to give the title product as a dihydrochloride salt, a white solid (2.51g, 91%); ^{1}H NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.9 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (m, 1H); 4.0 (s, 3H); 5.0 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.6 (m, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); 9.2 (br s, 2H); 12.3 (br s, 1H); Mass Spectrum: (M+H) : 403.

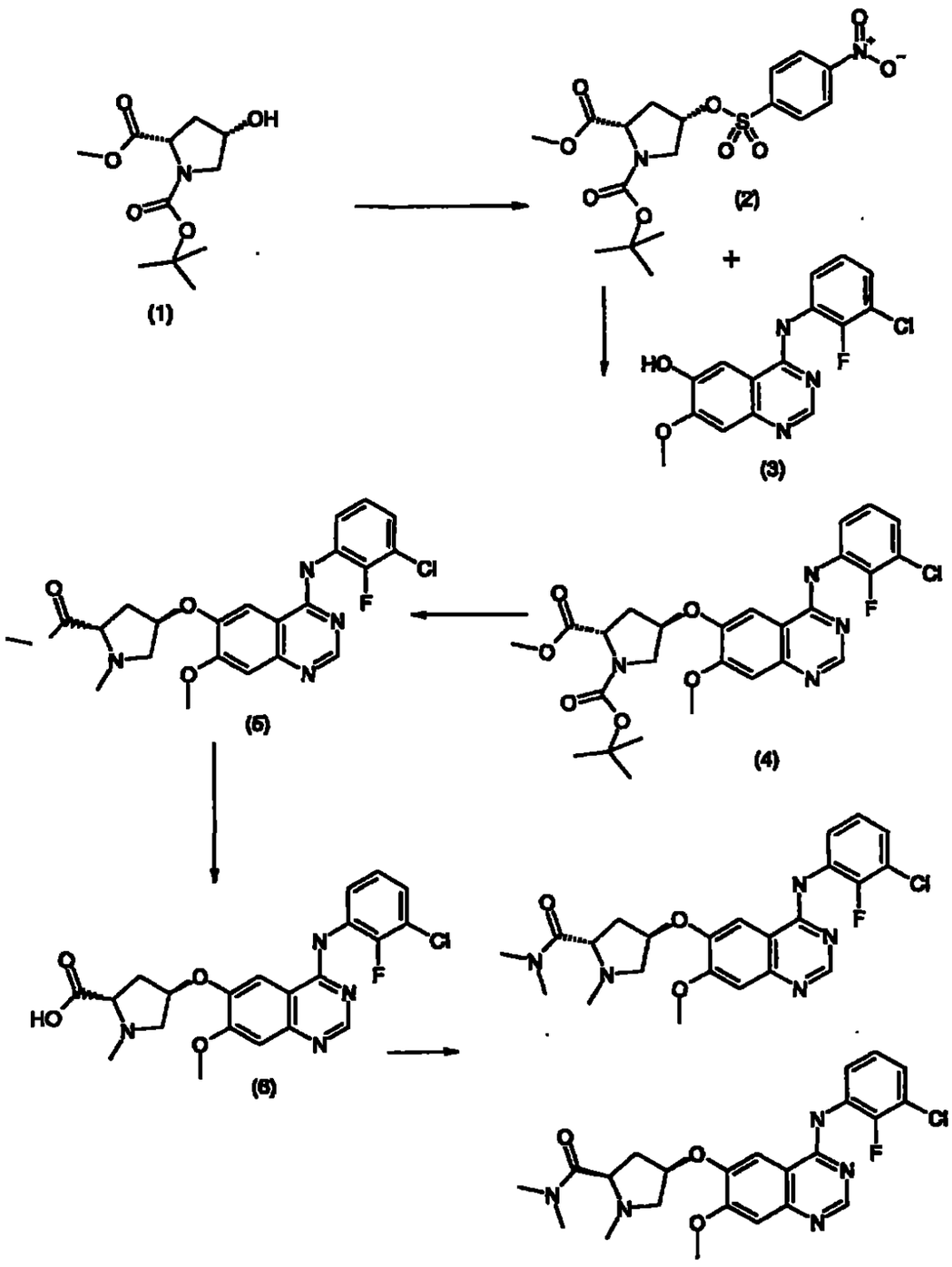
The 4-chloro-7-methoxy-6-[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yloxy)]quinazoline starting material was prepared as follows:

Diethyl azodicarboxylate (9.41ml, 40% solution in toluene) was added to a mixture of 4-chloro-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (2.90g; prepared as described in Example 16-preparation of starting materials), triphenylphosphine (5.43g) and tert-butoxycarbonyl-3-hydroxypiperidine (4.15g) in dichloromethane (75ml). The resulting solution was heated to 40°C for 6 hours, and then allowed to stand overnight at room temperature. This was purified by flash column chromatography eluting with isohexane (79%), acetone (20%), and triethylamine (1%) to give 4-chloro-7-methoxy-6-[1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline as a white solid (2.47g, 53%); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.5 (m, 9H); 1.6 (m, 1H); 1.9 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 3.5 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 4.0 (s, 3H); 4.2-3.9 (m, 2H); 4.5 (m, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H): 394.

Example 46

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline and

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2R,4R)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline



O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) (192 mg, 0.5 mmol) was added to a stirred solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2RS,4R)-1-methyl-2-carboxypyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (150 mg, 0.336 mmol), dimethylamine hydrochloride (41 mg, 0.5 mmol) and diisopropyl ethylamine (175µl, 1.0 mmol) in DMF (5ml). After 18hrs the reaction mixture was evaporated to dryness. The

residues were dissolved in methylene chloride (50ml) and washed with water (50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to an orange gum. This was then purified by flash chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 90/10) to give the following diastereoisomers.

The first eluted product fractions were combined and evaporated to give a colourless gum that was triturated with diethylether to yield 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a white powder (56.1 mg); ^{1}H NMR Spectrum: (Benzene-d_6) 2.10 (s, 3H), 2.1-2.28 (m, 1H), 2.28-2.45 (m, 6H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 6.65-6,75 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 474.

The second eluted product fractions were combined and evaporated to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2R,4R)-2-(*N,N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a white foam (37.8 mg); ^{1}H NMR Spectrum: (Benzene-d_6 + DMSO-d_6 + Acetic Acid-d_4) 2.10-2.25 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (dd, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.90-5.05 (m, 1H), 5.40-5.55 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 474.

The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2RS,4R)-1-methyl-2-carboxypyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline starting material was prepared as follows:

4-Nitrobenzenesulfonyl chloride (1.89 g) was added to a stirred solution of 1-tert-butyl 2-methyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate (2.0 g) and pyridine (1.29 g) in methylene chloride (30 ml) and stirred at 4°C for 16 hours under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was washed with citric acid (1.0 M), saturated sodium bicarbonate and dried over magnesium sulfate. The product was then purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 92/8). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum to give 1-tert-butyl 2-methyl (2*S*,4*S*)-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine-1,2-dicarboxylate as a yellow gum (0.89 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.31-1.42 (m, 9H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.58-3.69 (m, 4H), 4.36 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.46 (d, 2H).

Dimethylformamide (15 ml) was added to 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-hydroxyquinazoline (0.66 g; prepared as described in Example 22-preparation of starting

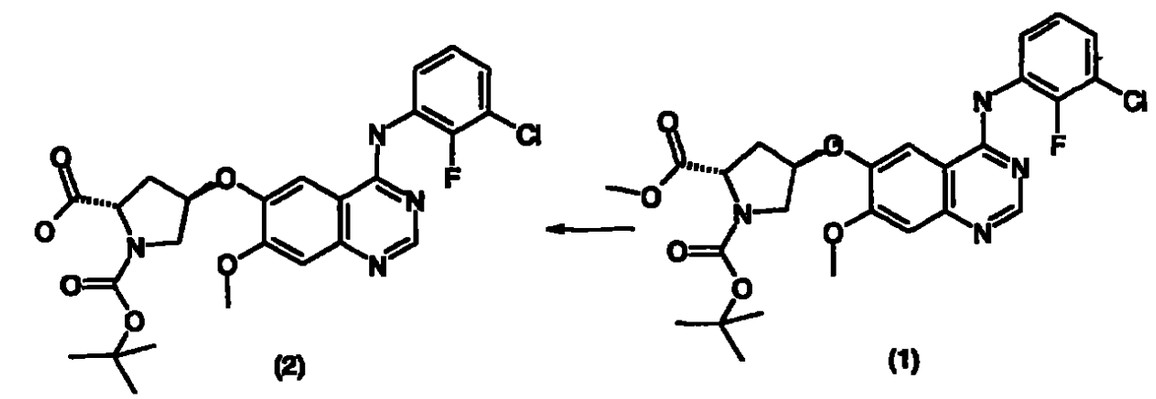
materials), 1-tert-butyl 2-methyl (2*S*,4*S*)-4-[(4-nitrophenyl)sulfonyloxy]pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (0.889 g) and cesium fluoride (0.941 g). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was evaporated under vacuum and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organics were washed with water and saturated brine and dried over magnesium sulfate. The product was then purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride /methanol (100/0 to 95/5). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a colourless gum (0.36 g); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 547.

A solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (480 mg, 0.88 mmol) in formic acid (50 ml) was reacted with paraformaldehyde (29 mg, 0.97 mmol) and the resulting mixture heated at 85°C for 6 hours. The reaction mixture was evaporated and the residues partitioned between saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 ml) and ethyl acetate (100 ml). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated. The residue was purified by flash chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 90/10). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2RS,4R)-1-methyl-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a white foam (265 mg); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 461.

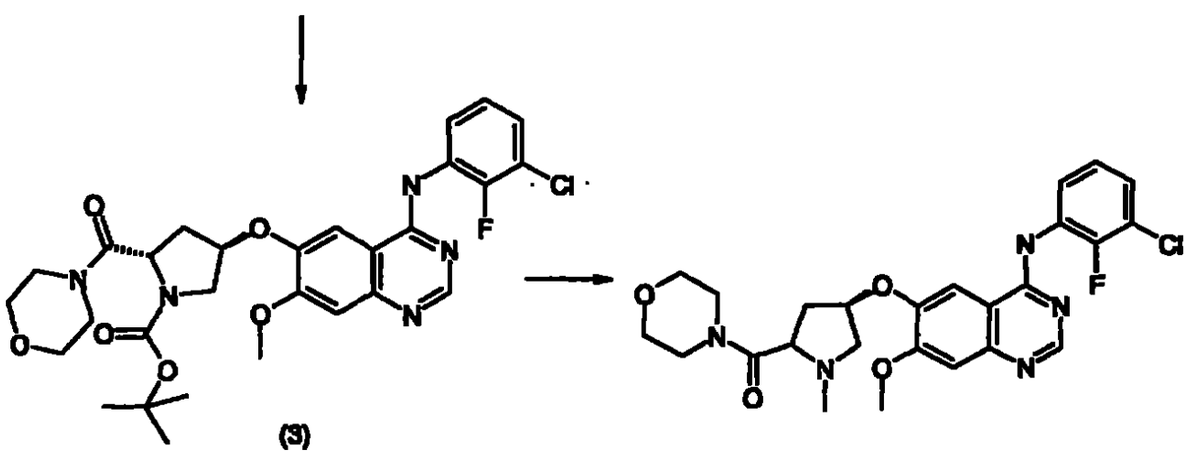
2M NaOH (1 ml, 2 mmol) was added to a stirred solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2RS,4R)-1-methyl-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (250 mg, 0.54 mmol) in methanol (5 ml) and the mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was evaporated and the residues re-dissolved in water (50 ml). This was then washed with ethyl acetate (25 ml) and the aqueous phase evaporated to dryness and azeotroped with toluene. The residues were triturated with methylene chloride/methanol (9/1) (25 ml), filtered and the liquors evaporated to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2RS,4R)-1-methyl-2-carboxypyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a white foam (155 mg); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 447.

Example 47

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2RS,4R)-1-methyl-2-(morpholinocarbonyl)pyrrolidin-4-yloxy]quinazoline



(2) (1)



(3)

A solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(morpholinocarbonyl)pyrrolidin-4-yloxy]quinazoline (0.3 g), formic acid (3.0 ml) and paraformaldehyde (0.047 mg) was stirred at 80°C for 8 hours. The reaction was cooled, reduced under vacuum and adsorbed onto silica. The product was eluted with increasingly polar mixtures of methylene chloride / methanol (100/0 to 90/10). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum. The product was then re-purified by preparative HPLC on a reverse phase Hi-Chrom HIRPB column. The product was eluted with decreasingly polar mixtures of acetonitrile/water (0.1% trifluoroacetic acid) (20/80 to 50/50). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum and the residue dissolved in methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) and adsorbed onto silica. The product was eluted with increasingly polar

mixtures of methylene chloride / methanol (saturated with ammonia)(100/0 to 90/10). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to give the title product as a colourless foam (0.058 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 2.10-2.18 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 3.44-3.67 (m, 10H), 3.72 (t, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.467.56 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.64 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 516.

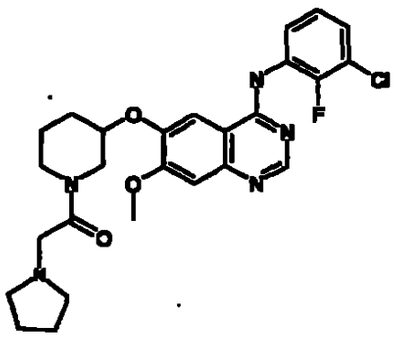
The 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(morpholinocarbonyl)pyrrolidin-4-yloxy]quinazoline starting material was prepared as follows:

Aqueous sodium hydroxide solution (2M, 1.0 ml) was added to a stirred solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (prepared as described in Example 46; preparation of starting materials) in methanol (8ml) and THF (3ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was then reduced under vacuum and the residue dissolved in water and adjusted to pH 6 by the addition of hydrochloric acid (2N). The product was extracted with ethylacetate/n-propanol and the organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent removed under vacuum to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-carboxypyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline as a white powder solid (0.42 g); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 532.98

HATU (214mg) was added to a stirred solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-carboxypyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline (215mg), morpholine (50mg) and diisopropylethylamine (200µl) in DMA (5ml). After stirring for18 hours at ambient temperature, the reaction mixture was evaporated to dryness. The residues were dissolved in methylene chloride (50ml) and washed with water (50ml), brine (50ml), dried ($MgSO_4$), filtered and the solvent removed under vacuum to yield 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-(morpholinocarbonyl)pyrrolidin-4-yloxy]quinazoline as a pale yellow gum (300 mg). The residue was used without further purification; Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 602.08.

Example 48

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline

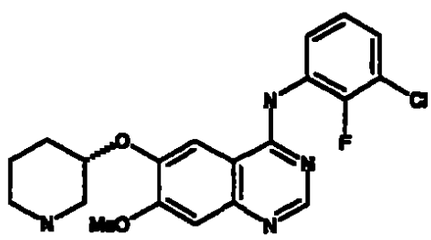


Chloroacetyl chloride (89µl) was added to a solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline dihydrochloride (469mg; prepared as described in Example 45) and diisopropylethylamine (700µl) in methylene chloride (15ml) that was cooled to 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours to give 6-[1-(chloroacetyl)piperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline; Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 479.

Pyrrolidine (0.5ml) was then added, and the solution was further stirred for 1 hour and purified by flash chromatography eluting with methylene chloride/methanol (containing ammonia 7N) (97/3). The fractions containing the expected product were combined and evaporated under vacuum to give the title product as a colourless foam (0.327g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6, 100°C) 1.50-1.72 (m, 5H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.40-2.58 (m, 4H), 3.18 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.51-4.59 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 514.

Example 49

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-piperidin-3-yloxy]quinazoline



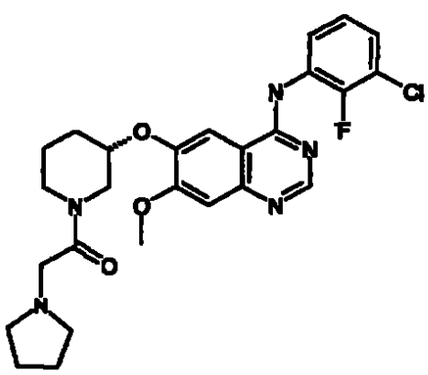
HCl (1.0ml, 4M solution in dioxane) was added to 4-chloro-7-methoxy-6-[(3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline (0.786g) and 3-chloro-2-fluoroaniline (0.304g) dissolved in acetonitrile (25ml). The mixture was heated to 60°C for 2 hours, cooled and the precipitate collected to give 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-piperidin-3-yloxy]quinazoline hydrochloride as a white solid (0.577g, 66%); ^{1}H NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.70-1.95 (m, 2H), 1.95- 2.10 (m, 1H); 2.10-2.25 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 4.95-5.10 (m, 1H); 7.30-7.45 (m, 1H); 7.45-7.60 (m, 2H); 7.60-7.73 (m, 1H), 8.85 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.15 (bs, 2H); 12.3 (bs, 1H); Mass Spectrum: (M+H): 403.

The 4-chloro-7-methoxy-6-[(3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline starting material was prepared as follows :

Diethyl azodicarboxylate (2.76ml, 40% solution in toluene) was added to 4-chloro-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (0.89g; prepared as described in Example 16), triphenylphosphine (1.66g) and (3R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-3-hydroxypiperidine (CAS Registry No 143900-43-0) (1.28g) in dichloromethane (25ml). The resulting solution was allowed to stir overnight at room temperature. This was purified by flash column chromatography eluting with an increasingly polar mixture of acetone/isohexane/triethylamine (79/20/1 to 64/35/1) to give 4-chloro-7-methoxy-6-[(3S)-1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-3-yloxy)]quinazoline as a white solid (0.794g, 48%); Mass Spectrum: (M+H)+ 394.

Example 50

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[*(3S)*-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline

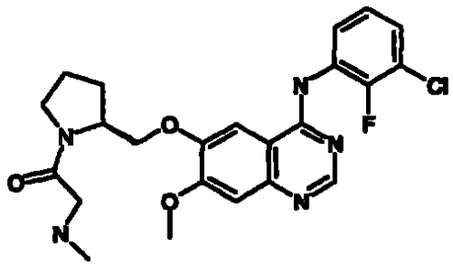


Chloroacetyl chloride (66µl) was added to a solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-piperidin-3-yloxy]quinazoline hydrochloride (350mg; prepared according to

Example 49) and diisopropylethylamine (522µl) in methylene chloride (10ml) that was cooled to 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 30 mins. Pyrrolidine (0.37ml) was added, and the solution stirred for 1 hour before being purified by flash column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (containing ammonia 7N) (97/3). The fractions containing the expected product were combined and evaporated to give a foam. This foam was dissolved in methylene chloride (5ml) and crystallised by the addition of isohexane (50ml) to give the title product (0.206g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6, 100°C) 1.50-1.72 (m, 5H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.40-2.58 (m, 4H), 3.18 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.51-4.59 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 514.

Example 51

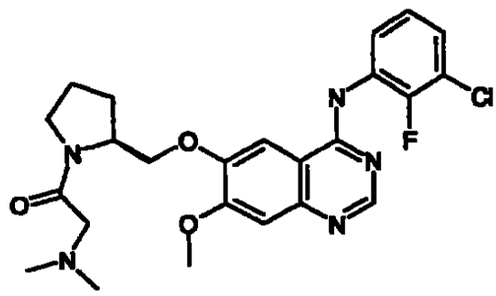
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(N-methylaminoacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline



Using a procedure similar to that described for the synthesis Example 43, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(chloroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline (0.28g; prepared as described in Example 43, preparation of starting materials) was reacted with 33% methylamine in ethanol (5ml) to give the title product as a foam (0.131g, 47%); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.91-2.22 (m,4H), 2.22 (s, 3H), 2.70-2.90 (m,1H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.97-4.09 (m,4H), 4.47-4.51 (d, 1H), 4.60-4.66 (t, 1H), 7.06-7.20 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 8.07-8.13 (m,1H), 8.57-8.70 (m,3H); Mass Spectrum: $(M-H)^-$ 472.

Example 52

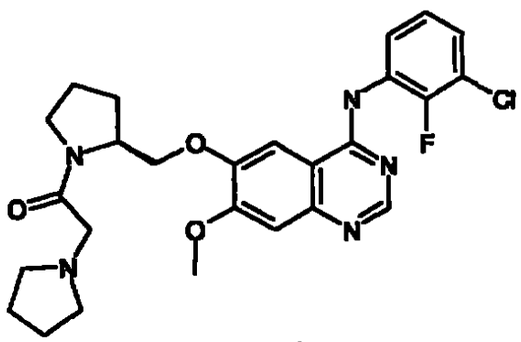
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(*N*,*N*-dimethylaminoacetyl) pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline



Using a procedure similar to that described for the preparation of Example 43, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(chloroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline (0.28g) was reacted with 33% dimethylamine in ethanol (5ml) to give the title product as a foam (0.165g, 58%); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.91-2.01 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 3.02-3.22 (dd, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.51-4.55 (d, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.68 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M-H)^-$ 486.

Example 53

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline

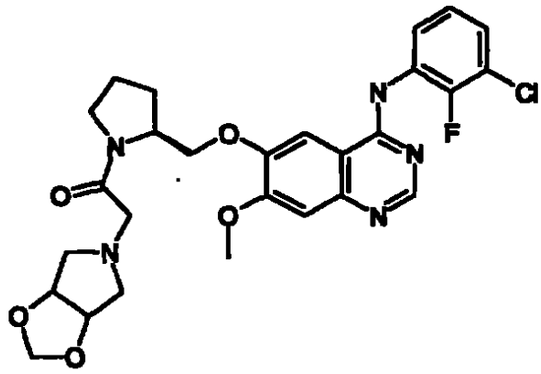


Using a procedure similar to that described in Example 43, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(chloroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline (0.28g) was reacted with pyrrolidine (2.5ml) to give the title product as a foam (0.151g, 50%); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.68-1.75 (m, 4H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.15-3.21 (d, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H),

3.55-3.62 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 4H), 4.52-4.55 (d, 1H), 4.68-4.74 (t, 1H), 7.06-7.27 (m, 3H), 7.90-7.96 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.69 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M-H)^-$ 512.

Example 54

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[[(2*S*)-1-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-methoxyquinazoline



3,4-methylenedioxypyrrolidine hydrochloride (87mg) was added to a stirred solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[(2*S*)-1-(chloroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]quinazoline (0.25g; prepared as described in Example 43) and diisopropylethylamine (0.2ml) in acetonitrile (10ml) and the mixture heated at reflux for 2 hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/isopropanol/ triethylamine (97/2/1) to (95/4/1). The fractions containing the expected product were evaporated under vacuum to give the title product as a yellow solid (0.203g; 70%); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.92-2.22 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.26-3.38 (q, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 4H), 4.47-4.55 (m, 3H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 558.

The 3,4-methylenedioxypyrrolidine hydrochloride used as a starting material was prepared as follows :-

A solution of di-tert-butyl dicarbonate (Boc_2O, 78.95 g) in ethyl acetate (125 ml) was added dropwise to a stirred mixture of 3-pyrroline (25 g; 65% pure containing pyrrolidine) and ethyl acetate (125 ml) which had been cooled to 0°C. The reaction temperature was maintained at 5-10°C during the addition. The resultant reaction

mixture was allowed to warm to ambient temperature overnight. The reaction mixture was washed successively with water, 0.1N aqueous hydrochloric acid solution, water, a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. There was thus obtained, as a colorless oil (62 g), a 2:1 mixture of tert-butyl 3-pyrroline-1-carboxylate, NMR: ($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 4.1 (d, 4H), 6.75 (m, 2H), and tert-butyl pyrrolidine-1-carboxylate, NMR: ($CDCl_3$) 1.5 (s, 9H), 1.8 (br s, 4H), 3.3 (br s, 4H).

A solution of the mixture of materials so obtained in acetone (500 ml) was added dropwise to a mixture of N-methylmorpholine-N-oxide (28.45 g), osmium tetroxide (1 g) and water (500 ml) whilst keeping the reaction temperature below 25°C. The reaction mixture was then stirred at ambient temperature for 5 hours. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica using increasingly polar mixtures of petroleum ether (b.p. 40-60°C) and ethyl acetate as eluent and by further column chromatography on silica using increasingly polar mixtures of methylene chloride and methanol. There was thus obtained tert-butyl 3,4-dihydroxypyrrolidine-1-carboxylate as an oil (34.6 g); NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 2.65 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.25 (m, 2H).

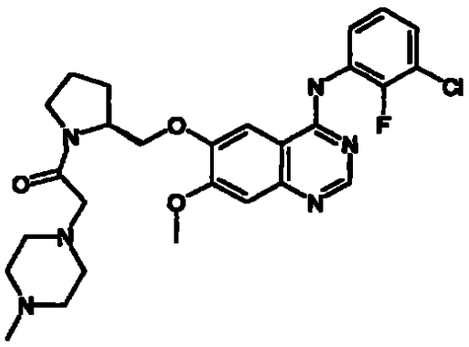
A solution of tert-butyl 3,4-dihydroxypyrrolidine-1-carboxylate (34.6 g) in DMF (400 ml) was cooled to 0-5°C and sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 0.375 mol) was added portionwise. The reaction mixture was stirred at 5°C for 1 hour. Dibromomethane (15.6 ml) was added and the reaction mixture was stirred at 5°C for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and was stirred for 16 hours. The DMF was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with water and with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica using increasingly polar mixtures of petroleum ether (b.p. 40-60°C) and ethyl acetate as eluent. There was thus obtained tert-butyl 3,4-methylenedioxypyrrolidine-1-carboxylate as a colourless oil (19.77 g);NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 3.35 (m, 2H), 3.75 (br s, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.9 (s, 1H), 5.1 (s, 1H).

A cooled 5M solution of hydrogen chloride in isopropanol (150 ml) was added to a solution of tert-butyl 3,4-methylenedioxypyrrolidine-1-carboxylate (19.7 g) in methylene chloride (500 ml) that was cooled in an ice bath. The reaction mixture was allowed to warm

to ambient temperature and was stirred for 4 hours. The solvent was evaporated and the residue was triturated under diethyl ether. The precipitate was collected by filtration, washed with diethyl ether and dried. There was thus obtained 3,4-methylenedioxypyrrolidine hydrochloride as a beige solid (13.18 g); NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.8 (m, 2H), 5.1 (s, 1H).

Example 55

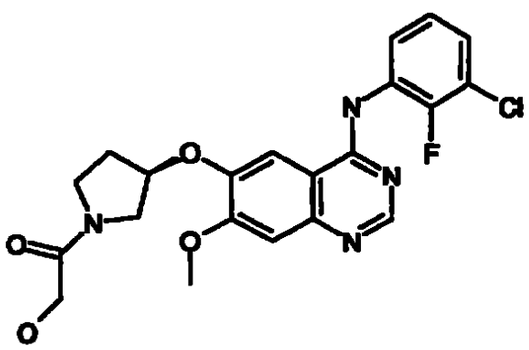
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(1-methylpiperazin-4-ylacetyl) pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline



Using a procedure similar to that described in Example 43, 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(chloroacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline (0.14g) was reacted with 1-methylpiperazine (5ml) to give the title product as a white foam (0.122g); ^{1}H NMR Spectrum: (CDCl3) 1.91-2.01 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 3H), 2.49-2.59 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.08-3.26 (q, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.54-3.61 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 4H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.67-4.74 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M-H)^-$ 541.

Example 56

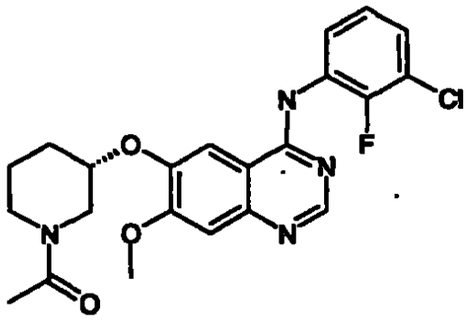
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(hydroxyacetyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline



4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline hydrochloride (0.25g; prepared as described in Example 29) was dissolved in a mixture of methylene chloride (10ml) and diisopropylethylamine (0.3 ml). The solution was cooled in an ice/water bath to 4°C and acetoxyacetyl chloride (0.069ml) added. The reaction mixture was stirred cold for two hours and then partitioned between methylene chloride and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was dissolved in 7M methanolic ammonia (10ml) and the resulting solution stirred overnight. The solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) 98/2 to 92/8The fractions containing the expected product were evaporated and the residue was triturated with diethylether to give the title product as a pale yellow solid (0.161g, 61%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6 @ 393K, 500MHz) 2.10-2.40 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 3H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H);; Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 447.

Example 57

6-[(3S)-1-Acetylpiperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline

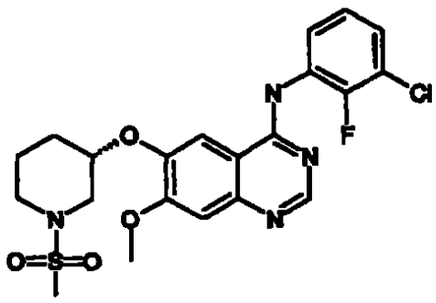


A solution of acetic anhydride (42µl) in methylene chloride (5ml) was added dropwise to a stirred solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-piperidin-3-yloxy]quinazoline hydrochloride (0.175g,0.4mmol; prepared as described in Example 49) and diisopropylethylamine (208µl) in methylene chloride (20ml) at 0°C and the mixture was stirred for 2 hours and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to give a white foam. This was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 95/5). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to give the title product as a

colourless foam (0.117g, 66%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 at 373K) 1.40-1.65 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95-2.20 (m, 1H), 3.20-3.70 (m, 3H), 3.70-4.10 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.40-4.70 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 445.

Example 58

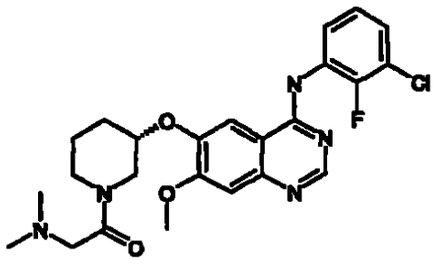
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline



A solution of methanesulfonyl chloride (34 µl) in methylene chloride (5ml) was added dropwise to a stirred solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-piperidin-3-yloxy]quinazoline hydrochloride (175 mg; prepared as described in Example 49) and diisopropylethylamine (208 µl) in methylene chloride (20ml) at 0°C. The reaction mixture was allowed to stir for 2 hours to room temperature. The reaction mixture was washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to a foam. This was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 97/3). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to give the title product as a white foam (0.164g, 85%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.5-1.67 (m,1H), 1.67-1.83 (m,1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.1-3.23 (m, 1H), 3.23-3.45 (m, 2H + H_2O), 3.5-3.65 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.58 (s, 1H);; Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 481.

Example 59

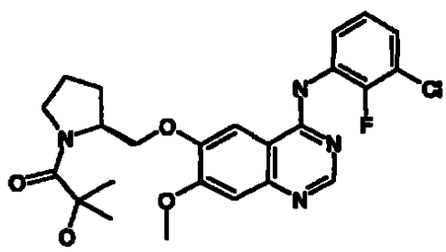
4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(*N*,*N*-dimethylaminoacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline



N,*N*-Dimethylaminoacetyl chloride hydrochloride (69mg) was added portionwise to a stirred solution of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-piperidin-3-yloxy]quinazoline hydrochloride (175 mg; prepared as described in Example 49) and diisopropylethylamine (210 µl) in methylene chloride (25ml) at 0°C. The reaction mixture was allowed to stir for 2 hours to room temperature. The reaction mixture was washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to a foam. This was purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (100/0 to 90/10). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to give the title product as a white foam (0.152g, 78%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 at 100 °C) 1.40-1.65 (m, 1H); 1.75-1.95 (m, 2H); 2.00-2.30 (m, 7H); 3.05 (dd, 2H); 3.40-3.62 (m, 2H); 3.62-3.75 (m, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.45-4.65 (m, 1H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.30-7.47 (m, 1H); 7.50-7.7 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 488.

Example 60

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(2-hydroxyisobutyryl) pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline

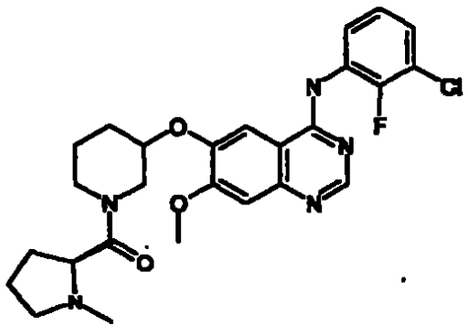


4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2*S*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy] quinazoline hydrochloride (0.25g; prepared as described in Example 31) was dissolved in a mixture of methylene chloride (5ml) and diisopropylethylamine (0.3 ml). The solution was cooled in an

ice/water bath to 4°C and 2-acetoxyisobutyryl chloride (0.085ml) added. The reaction mixture was stirred cold for one hour and then partitioned between methylene chloride and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was dissolved in 7M Methanolic ammonia (10ml) and the resulting solution stirred overnight. The solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/ iso-propanol/ triethylamine (97/2/1) - (95/4/1). The fractions containing the expected product were evaporated and the residue was triturated with diethylether to give the title compound as a white solid (0.210g); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.57 (s, 6H), 1.85-2.30 (m, 4H), 3.55-3.75 (m,1H), 3.75-3.90 (m, 1H), 3.90-4.20 (m, 5H), 4.53 (d, 1H), 4.7-4.85 (m, 1H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 8.15-8.35 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.67 (s,1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 489.

Example 61

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{1-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-ylcarbonyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline

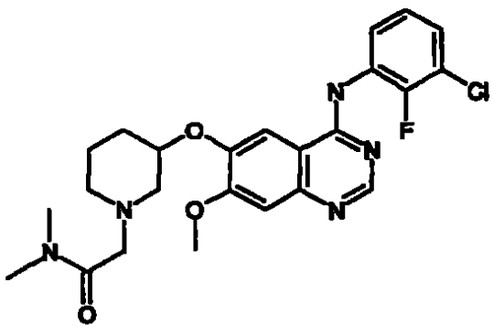


HATU (0.26g) was added to a solution of 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline dihydrochloride (250mg; prepared as described in Example 45), diisopropylethylamine (210µl) and N-methyl-L-proline (0.120g) in DMF (7.5ml) and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The DMF was removed under reduced pressure and the residue dissolved in methylene chloride (50ml) and washed with sodium bicarbonate (50ml) then water (50ml). Purification by flash column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia)(96/4). The fractions containing the expected product were evaporated to give a foam. This foam was dissolved in methylene chloride (5ml) and crystallised by the addition of isohexane (50ml) to give the title product as a mixture of two diastereoisomers (0.130g). ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.43-1.62 (m, 2H), 1.66-1.95 (m, 4H), 1.96-2.18 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.96 (m,

1H), 3.03-3.20 (m, 1H), 3.51-3.80 (m, 2H), 3.80-4.05 (m, 4H), 4.51-4.68 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.47-7.59 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.55 (m, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 514.

Example 62

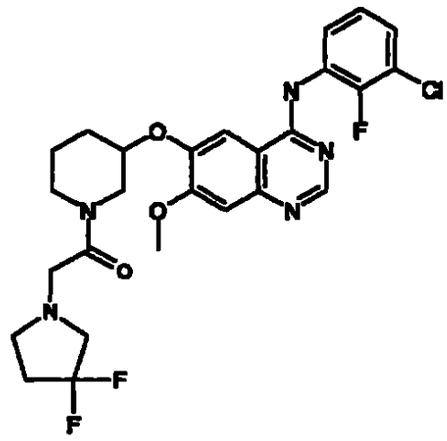
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline



2-Chloro-N,N-dimethylacetamide (105mg) was added to a mixture of 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline dihydrochloride (250mg) and potassium carbonate (1.19g) in DMF (5ml). The mixture was stirred at room temperature for 30 mins, filtered and the solvent evaporated. Purification by flash column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (96/4) gave a foam. This was triturated with diethyl ether and isohexane to give the title product as a white solid (105mg); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.45 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 488.

Example 63

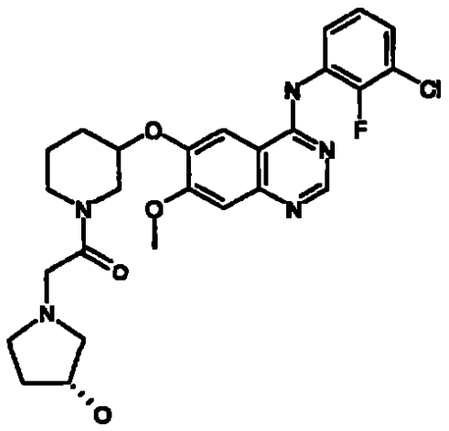
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(3,3-difluoropyrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline



Chloroacetyl chloride (47µl) was added to a solution of 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline dihydrochloride (250mg) and diisopropylethylamine (373µl) in methylene chloride (10ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 3,3-Difluoropyrrolidine hydrochloride (Synthetic Letters, 1995, 1, 55-57; 328mg) was added, and the solution stirred for 1 hour before being washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (10ml) and purified by flash column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride / methanol (100/0 to 95/5) to give a foam. This was dissolved in methylene chloride (5ml) and crystallised by the addition of isohexane (50ml) to give the title product (102mg). ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.45-1.57 (m, 1H), 1.73-1.95 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.18-2.33 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.85-2.99 (m, 1H), 3.04-3.19 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.52-3.70 (m, 2H), 3.77-3.99 (m, 4H), 4.63 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.55 (d, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 550.

Example 64

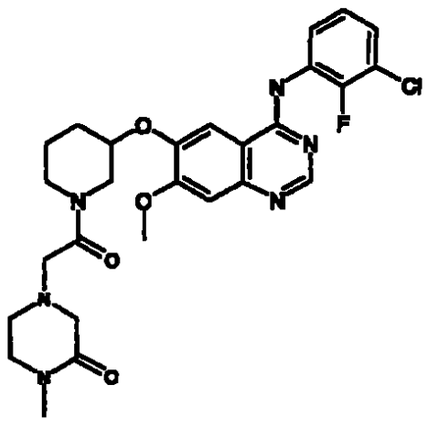
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{1-[[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]acetyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline



Chloroacetyl chloride (47µl) was added to a solution of 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline dihydrochloride (250mg) and diisopropylethylamine (373µl) in methylene chloride (10ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. (R)-(+)-3-pyrrolidinol (202mg) was added, and the solution stirred for 1 hour before being washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (10ml) and purified by flash column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride / methanol(saturated with ammonia) (100/0 to 95/5) to give a foam. This foam was dissolved in methylene chloride (5ml) and crystallised by the addition of isohexane (50ml) to give the title product as a mixture of two diastereoisomers (68mg); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6, 100°C) 1.52 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.53 (m, 2H,), 3.68 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 530.

Example 65:

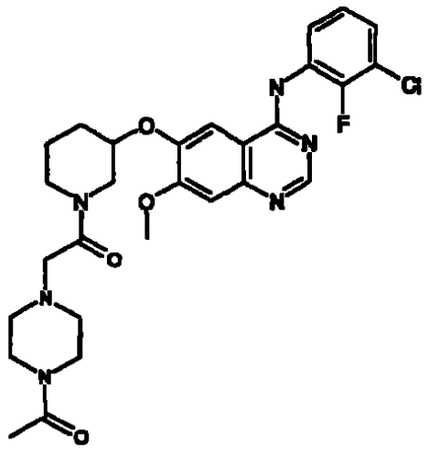
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[[1-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloxy]quinazoline



Chloroacetyl chloride (47µl) was added to a solution of 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline dihydrochloride (250mg) and diisopropylethylamine (373µl) in methylene chloride (10ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 1-Methyl-piperazin-2-one (195mg) was added, and the solution stirred for 1 hour before being washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (10ml) and purified by flash column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride / methanol (100/0 to 95/5) to give a foam. This foam was dissolved in methylene chloride (5ml) and crystallised by the addition of isohexane (50ml) to give the title compound (177mg); ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6, 100°C) 1.57(m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.67-2.85 (m, 5H), 3.08 (s, 2H), 3.18 (m, 3H), 3.32 (d, J=15Hz, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.71-3.83 (m, 2H,), 3.95 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.23 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 557.

Example 66:

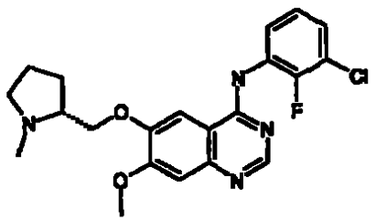
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{1-[(4-acetylpiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline



Chloroacetyl chloride (47µl) was added to a solution of 4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline dihydrochloride (250mg) and diisopropylethylamine (373µl) in methylene chloride (10ml) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. 1-Acetylpiperazine (292mg) was added, and the solution stirred for 1 hour before being washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (10ml) and purified by flash column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride / methanol (100/0 to 95/5) to give a foam. This foam was dissolved in methylene chloride (5ml) and crystallised by the addition of isohexane (50ml) to give the title compound (73mg); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6, 100°C) 1.55(m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.30-2.48 (m, 4H), 3.10 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.34 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.56 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.27 (m, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 571.

Example 67

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline



A mixture of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethoxy]quinazoline hydrochloride (250 mg) (Prepared as described in Example 32), formic acid (5ml) and formaldehyde (37% w/v in water) (2.5ml) was heated to 85°C for one hour. The reaction mixture was then evaporated under vacuum, azeotroped with toluene and partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous $NaHCO_3$. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residues were then purified by flash chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (98/2-94/6). The fractions containing the desired product were combined and evaporated to give a colourless gum, which was triturated with diethylether, filtered and dried under vacuum to give the title product as a white solid (0.15g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.55-1.83 (m, 3H); 1.95-2.10 (m, 1H); 2.20-2.35 (m, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.68-2.85 (m, 1H); 2.93-3.10 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.92-4.15 (m, 2H); 7.19 (s, 1H); 7.20-7.30 (m, 1H); 7.40-7.55 (m, 2H); 7.81(s,1H); 8.36 (s,1H); 9.57(s,1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 417.

Example 68

Pharmaceutical compositions

The following illustrates a representative pharmaceutical dosage forms of the invention as defined herein (the active ingredient being termed "Compound X"), for therapeutic or prophylactic use in humans:

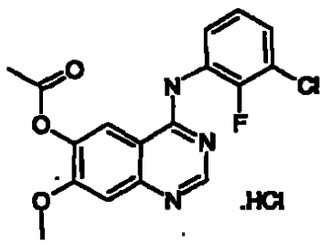
(a)	Tablet I	mg/tablet
	Compound X	100
	Lactose Ph.Eur	182.75
	Croscarmellose sodium	12.0
	Maize starch paste (5% w/v paste)	2.25
	Magnesium stearate	3.0

(b)	Injection I	(50 mg/ml)
	Compound X	5.0% w/v
	1M Sodium hydroxide solution	15.0% v/v
	0.1M Hydrochloric acid (to adjust pH to 7.6)	
	Polyethylene glycol 400	4.5% w/v
	Water for injection to 100%.	

The above formulations may be obtained by conventional procedures well known in the pharmaceutical art. For example the tablet may be prepared by blending the components together and compressing the mixture into a tablet.

Reference Example 1

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



6-Acetoxy-4-chloro-7-methoxyquinazoline (prepared as described in Example 25-5 of in WO01/66099, 6.00 g, 23.8 mmol) and 3-chloro-2-fluoroaniline (3.46 g, 23.8 mmol) were suspended in *iso*-propanol (200 ml). The mixture was heated to 80°C under reflux for 3 hours. The solvent was evaporated; the residue was crystallised from acetonitrile, giving the product hydrochloride as a pale pink crystalline solid (8.16 g, 92%); ^{1}H NMR: 2.37 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.34 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); Mass Spectrum: 362.4, 364.4.

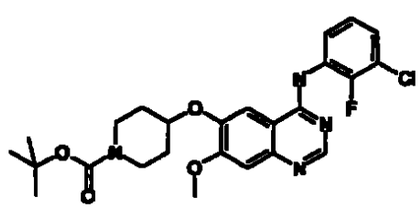
Reference Example 2

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

6-Acetoxy-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline hydrochloride (Reference Example 1, 8.72 g, 21.9 mmol) was dissolved in methanol (200 ml). Concentrated aqueous ammonia (15 ml) was added, and the solution heated to 50°C with stirring for 2 hours, causing precipitation of a cream coloured solid. The solid was collected by filtration, washed with diethyl ether (3x 200 ml), and dried *in vacuo* at 60°C over diphosphorous pentoxide, giving the product as an off white solid (5.40 g, 77%); ^{1}H NMR: 3.95 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.67 (br.s, 1H); Mass Spectrum: 320.4, 322.4.

Reference Example 3

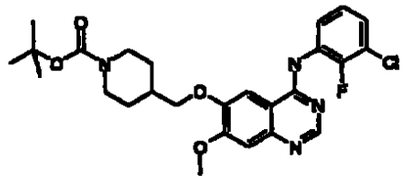
6-[[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]oxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline



4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (Reference Example 2, 1870 mg, 5.85 mmol) was dissolved in DMA (50 ml). *tert*-Butyl (4-methanesulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate (prepared as in Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829; 490 mg, 1.76 mmol) and cesium fluoride (890 mg, 5.85 mmol) were added, and the mixture was heated to 85°C with stirring. At intervals of 2 hours, 4 hours and 6 hours, *tert*-butyl 4-methanesulfonyloxypiperidine-1-carboxylate and cesium fluoride were added in the above quantities to the reaction mixture. Heating was continued at 85°C for a further 6 hours after the final addition. The solvent was evaporated, and the residue was partitioned between DCM (150 ml) and H_2O (150 ml). The aqueous layer was extracted with DCM (4x 100 ml), and the extractions combined with the DCM layer. The combined DCM fractions were dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified by chromatography, eluting with 0 to 2.5% (7:1 MeOH / concentrated aqueous NH_4OH) in DCM. The appropriate fractions were combined and evaporated, giving the product as a light brown foam (2.40 g, 58%, allowing for 2.3 equivalents of residual DMA); ^{1}H NMR: 1.40 (s, 9H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Mass Spectrum: 503.5, 505.5

Reference Example 4

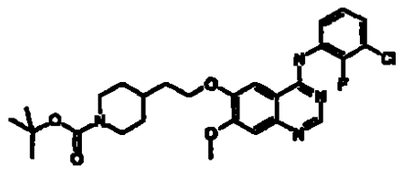
6-{[(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline



4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (Reference Example 2, 700 mg, 2.19 mmol) was dissolved in DMA (35 ml). Potassium carbonate (1209 mg, 8.76 mmol) and *tert*-butyl 4-(toluene-4-sulfonyloxymethyl)piperidine-1-carboxylate (prepared as described in Example 1 in WO 9427965; 808 mg, 2.19 mmol) were added, and the mixture was stirred at 80°C for 4 hours. The solvent was evaporated, and the residue was partitioned between water (100 ml) and DCM (100 ml). The aqueous layer was extracted with DCM (3x 100 ml) and the extractions combined with the DCM layer. The combined DCM fractions were filtered through a silicone-treated filter paper, and evaporated, giving the product as a brown solid (1290 mg, 98%); ^{1}H NMR: 1.20 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.82 (m, 2H), 2.03 (br. m, 1H), 2.70-2.85 (br. m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.95-4.05 (br. m, 2H), 3.98 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.57 (s, 1H); Mass Spectrum: 517.3, 519.3

Reference Example 5

6-{[2-(1-*tert*-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl]ethoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline

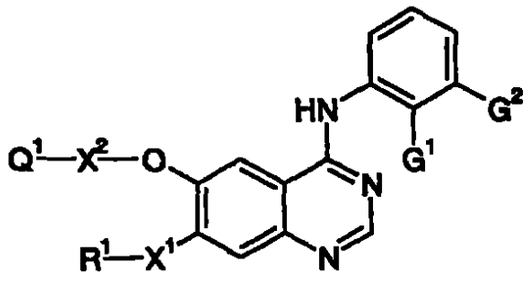


4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline (Reference Example 2, 500 mg, 1.56 mmol) was dissolved in DMA (25 ml). Potassium carbonate (864 mg, 6.26 mmol) and *tert*-butyl 4-[2-(methanesulfonyloxy)ethyl]piperidine-1-carboxylate (prepared as described in Example 20 in US 5252586; 504 mg, 1.64 mmol) were added, and the mixture was stirred at 60°C for 16 hours. The solvent was evaporated, and the residue was partitioned between water (100 ml) and DCM (100 ml). The aqueous layer was extracted with DCM (3x 100 ml) and the extractions combined with the DCM layer. The combined DCM fractions

were filtered through a silicone-treated filter paper, and evaporated, giving the product as a brown foam (830 mg, 100%); ^{1}H NMR: 1.00-1.18 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.65-1.80 (m, 5H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Mass Spectrum: 531.6, 533.6.

CLAIMS

1. A quinazoline derivative of the Formula I:



I

wherein:

G^1 and G^2 each independently is halogeno;

X^1 is a direct bond or O;

R^1 is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl, wherein the (1-6C)alkyl group is optionally substituted by one or more substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and halogeno, and/or a substituent selected from amino, nitro, carboxy, cyano, halogeno, (1-6C)alkoxy, hydroxy(1-6C)alkoxy, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkoxycarbonyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N, N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulponylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino;

X^2 is a direct bond or $[CR^2R^3]_m$, wherein m is an integer from 1 to 6,

and each of R^2 and R^3 independently is selected from hydrogen, hydroxy, (1-4C)alkyl and hydroxy(1-4C)alkyl;

Q^1 is (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl, wherein Q^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, acryloyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkenylthio, (2-6C)alkynylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (2-6C)alkenylsulfinyl, (2-6C)alkynylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (2-6C)alkynylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-

6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is heterocyclyl,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents which may be the same or different selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, hydroxy(1-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy and (1-2C)alkoxy(1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-3C)alkylenedioxy, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from

halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein each of R^1, G^1, G^2, X^1 and X^2 has any of the meanings defined in claim 1; and

Q^1 is a non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 7 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 ring nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from nitrogen and sulfur, which ring is linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom, and wherein Q^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carbamoyl, acryloyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkenylthio, (2-6C)alkynylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (2-6C)alkenylsulfinyl, (2-6C)alkynylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (2-6C)alkynylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is a heterocyclyl group selected from morpholino and a 4, 5 or 6-membered monocyclic heterocyclyl group containing 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from sulfur and nitrogen,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, hydroxy(1-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, hydroxy(1-4C)alkoxy and (1-2C)alkoxy(1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-3C)alkylenedioxy, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

provided that when X^2 is $[CH_2]_m$, m is an integer from 1 to 6, and Q^1 is a pyrrolidinyl or piperidinyl group substituted at the 1- position by a (2-4C)alkyl or (2-5C)alkanoyl group, then the (2-4C)alkyl or (2-5C)alkanoyl group at the 1-position on Q^1 is not substituted by a 2-oxo-morpholino group.

3. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein each of R^1, G^1, G^2, X^1 and X^2 has any of the meanings defined in claim 1; and

Q^1 is (3-7C)cycloalkyl or heterocyclyl, wherein Q^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-

8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxycarbonyl(1-6C)alkyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, carboxy, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, hydroxy(1-6C)alkoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents;

4. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein each of R^1, G^1, G^2, X^1 and X^2 has any of the meanings defined in claim 1; and

Q^1 is a non-aromatic saturated or partially saturated 4, 5 or 6 membered monocyclic heterocyclyl ring with 1 or 2 ring nitrogen heteroatom(s), which ring is linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom, and wherein Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, cyano, nitro, hydroxy, carbamoyl, acryloyl, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio, (2-6C)alkenylthio, (2-6C)alkynylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (2-6C)alkenylsulfinyl, (2-6C)alkynylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkenylsulfonyl, (2-6C)alkynylsulfonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyloxy(1-

6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl and N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is a heterocyclyl group selected from morpholino, piperidinyl, piperazinyl and pyrrolidinyl

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, or (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, and (1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring which does not contain oxygen, which ring optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-3C)alkylenedioxy, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents.

5. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein each of R^1, G^1, G^2, X^1 and X^2 has any of the meanings defined in claim 1; and

Q^1 is selected from pyrrolidinyl and piperidinyl linked to the group X^2-O- by a ring carbon atom and wherein the pyrrolidinyl or piperidinyl group is optionally substituted by 1 or

2 groups selected from halogeno, cyano, hydroxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl and (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl, or from a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is a heterocyclyl group selected from morpholino, piperidino, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl and pyrrolidin-2-yl,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-6C)alkyl, or (2-6C)alkanoyl group within Q^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, and (1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a ring selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino and piperazin-1-yl, which ring optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and methylenedioxy, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkylsulfonyl,

and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) substituents.

6. A quinazoline derivative of the Formula I according to any one of the preceding claims wherein X^2 is a direct bond or CH_2.

7. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein each of R^1, G^1, G^2 and X^1 has any of the meanings defined in claim 1; and

Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-3-ylmethyl, piperidin-4-yl, piperidin-4-ylmethyl and piperidin-3-yl wherein Q^1 is substituted by 1 or 2 groups, which may be the same or different, selected from carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, (2-4C)alkanoyl, sulfamoyl, N-(1-4C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]sulfamoyl, carbamoyl(1-3C)alkyl, N-(1-4C)alkylcarbamoyl(1-3C)alkyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl(1-3C)alkyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, morpholino-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino and piperidino,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and halogeno,

and wherein any (2-4C)alkanoyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and (1-3C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy and halogeno,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears an oxo (=O) substituent.

8. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein each of R^1, G^1, G^2 and X^1 has any of the meanings defined in claim 1; and

Q^1-X^2 is selected from pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl and piperidin-3-yl, wherein Q^1 is substituted at the 1-position by a group selected from (1-4C)alkyl, (1-4C)alkylsulfonyl, (2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyl(1-3C)alkyl, amino(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl, (2-4C)alkanoyloxy-(2-4C)alkanoyl, amino(1-3C)alkylsulfonyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-3C)alkylsulfonyl, N,N-di[(1-4)alkyl]amino(1-3C)alkylsulfonyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, 3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, piperidino-(2-4C)alkanoyl, piperazin-1-yl-(2-4C)alkanoyl, morpholino-(2-4C)alkanoyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is pyrrolidin-2-yl,

and wherein any pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, morpholino, piperidino or piperazin-1-yl group within a substituent on Q^1 or which is represented by Q^2 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and halogeno,

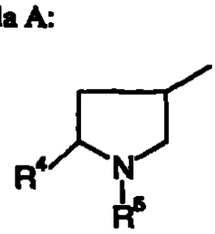
and wherein any (2-4C)alkanoyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy and (1-3C)alkyl,

and wherein any (1-4C)alkyl group in a substituent on Q^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy and halogeno,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears an oxo (=O) substituent.

9. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein each of R^1, G^1, G^2 and X^1 has any of the meanings defined in claim 1; and

Q^1-X^2 is a group of the formula A:



A

wherein:

R^4 is selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

wherein X^3 is CO and Q^2 is a heterocyclyl group selected from a 4, 5 or 6-membered monocyclic heterocyclyl group containing 1 nitrogen heteroatom and optionally 1 or 2 heteroatoms selected from sulfur, oxygen and nitrogen,

and wherein Q^2 is attached to X^3 by a ring nitrogen atom,

and wherein Q^2 optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any (1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoyl group within R^4 optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy,

R^5 is selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (2-6C)alkanoyl, carbamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl(1-6C)alkyl, sulfamoyl(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl(1-6C)alkyl and (2-6C)alkanoyl(1-6C)alkyl,

and wherein any (1-6C)alkyl or (2-6C)alkanoyl group within R^5 optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy and (1-6C)alkyl and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy and NR^aR^b, wherein R^a is hydrogen or (1-4C)alkyl and R^b is hydrogen or (1-4C)alkyl, and wherein any (1-4C)alkyl in R^a or R^b optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from cyano, nitro and (1-4C)alkoxy,

or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4, 5 or 6 membered ring, which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, on an available ring carbon atom selected from halogeno, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-3C)alkylenedioxy, and may optionally bear on any available ring nitrogen a substituent (provided the ring is not thereby quaternised) selected from (1-4C)alkyl and (2-4C)alkanoyl,

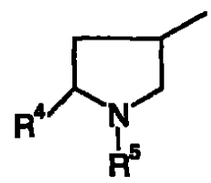
and wherein any (1-4C)alkyl or (2-4C)alkanoyl group present as a substituent on the ring formed by R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from

halogeno and hydroxy and/or optionally a substituent selected from (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within the Q^1-X^2- group optionally bears 1 or 2 oxo (=O) or thioxo (=S) substituents.

10. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein each of R^1, G^1, G^2 and X^1 has any of the meanings defined in claim 1; and

Q^1-X^2 is a group of the formula A:



A

wherein:

R^4 is selected from N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl and a group of the formula:

Q^2-X^3-

wherein X^3 is CO and Q^2 is selected from pyrrolidin-1-yl, morpholino and piperidino,

and wherein Q^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl and oxo,

and wherein any (1-4C)alkyl group within R^4 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy and/or optionally a substituent selected from methoxy,

R^5 is selected from hydrogen, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl and cyclopropylmethyl,

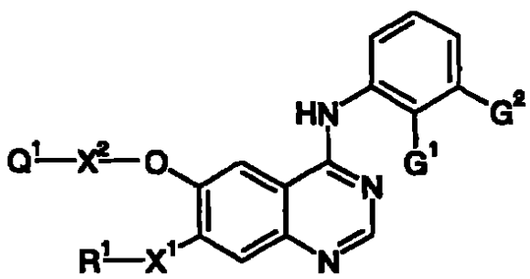
and wherein any (1-4C)alkyl group within R^5 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro and hydroxy, and/or optionally a substituent selected from methoxy.

11. A quinazoline derivative of the Formula I according to any one of the preceding claims wherein R^1-X^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy(1-6C)alkoxy, and wherein any (1-6C)alkoxy group within R^1X^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from hydroxy, fluoro and chloro.

12. A quinazoline derivative of the Formula I according to any one of the preceding claims wherein G^1 is fluoro and G^2 is chloro.

13. A quinazoline derivative of the Formula I according to any one of the preceding claims wherein R^1-X^1 is selected from hydrogen and (1-4C)alkoxy.

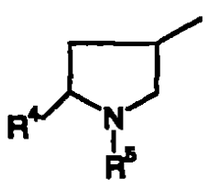
14. A quinazoline derivative of the Formula:



wherein:

R^1-X^1 is (1-4C)alkoxy;

Q^1-X^2 is a group of the formula A:



A

wherein:

R^4 is N,N-dimethylcarbamoyl or morpholinocarbonyl;

R^5 is hydrogen or methyl;

G^1 is fluoro; and

G^2 is chloro;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 selected from:

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}-7-methoxyquinazoline; and

6-{[1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

16. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 selected from:

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)oxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(piperidin-4-yl)methoxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpiperidin-4-yl)oxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpiperidin-4-yl)methoxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)ethoxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(2-methoxyethyl)piperidin-4-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(methylsulfonyl)piperidin-4-yl]methoxy}-7-methoxyquinazoline;

6-{[1-(carbamoylmethyl)piperidin-4-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cyanomethyl)piperidin-4-yl]oxy}-7-methoxyquinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cyanomethyl)piperidin-4-yl]methoxy}-7-methoxyquinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-6-[(1-cyanopiperidin-4-yl)methoxy]-7-methoxyquinazoline;

6-(1-acetylpiperidin-4-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(*N*,*N*-dimethylaminoacetyl)piperidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

6-[1-(*N*,*N*-dimethylsulfamoyl)piperidin-4-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(morpholinoacetyl)piperidin-4-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-4-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-(dimethylamino)propylsulfonyl]piperidin-4-yloxy}-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yl]oxy}-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

6-(1-acetylpiperidin-3-yloxy)-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2*S*,4*S*)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2*S*,4*S*)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(N,N-dimethylaminoacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(hydroxyacetyl)piperidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

6-[1-(acetoxyacetyl)piperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-methylsulfonylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2R)-1-methylsulfonylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-methylpyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy]quinazoline;

6-[(3*R*)-1-acetylpyrrolidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

6-{[(2*S*)-1-acetylpyrrolidin-2-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

6-{[(2R)-1-acetylpyrrolidin-2-yl]methoxy}-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

6-[(1-acetylpyrrolidin-3-yl)methoxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3S)-1-(N,N-dimethylsulfamoyl)pyrrolidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(morpholinoacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(hydroxyacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(piperidin-3-yloxy)quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-4-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(2R,4R)-2-(*N*,*N*-dimethylcarbamoyl)-1-methylpyrrolidin-2-yloxy]-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2S)-1-(N-methylaminoacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2S)-1-(N,N-dimethylaminoacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(2RS,4R)-1-methyl-2-(morpholinocarbonyl)-pyrrolidin-4-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3*S*)-piperidin-3-yloxy]quinazoline;

6-[(3*S*)-1-acetylpiperidin-3-yloxy]-4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3*S*)-1-(methylsulfonyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-{(3*S*)-1-[(dimethylamino)acetyl]piperidin-3-yloxy}-7-methoxyquinazoline; 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[(3*S*)-1-(pyrrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-{[(2*S*)-1-(3,4-methylenedioxypyrrolidin-1-ylacetyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy}-7-methoxyquinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(1-methylpiperazin-4-ylacetyl) pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(1-methylpiperazin-4-ylacetyl) pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(hydroxyacetyl)pyrrolidin-3-yloxy]-7-methoxyquinazoline;.

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2*S*)-1-(2-hydroxyisobutyryl) pyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{1-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-ylcarbonyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-[1-(3,3-difluoropyrolidin-1-ylacetyl)piperidin-3-yloxy]quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{1-[[(3R)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl]acetyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline;

4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[1-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline;

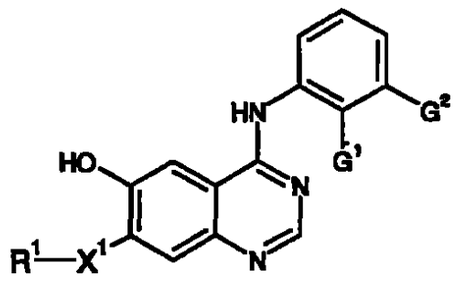
4-(3-Chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{1-[(4-acetylpiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yloxy}quinazoline; and

4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-7-methoxy-6-{[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy}quinazoline;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A process for the preparation of a quinazoline derivative of the Formula I as defined in Claim 1 which comprises:

process (a) the reaction of a compound of the Formula II:



Formula II

wherein R^1, X^1, G^1 and G^2 have any of the meanings defined in Claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the Formula III:

Q^1-X^2-Lg

Formula III

wherein Q^1 and X^2 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary and Lg is a displaceable group,

and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

process (b) modifying a substituent in or introducing a substituent into another quinazoline derivative of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in Claim 1 except that any functional group is protected if necessary,

and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

process (c) the reaction of a compound of the Formula II as defined in process (a) with a compound of the formula Q^1-X^2-OH under Mitsunobu conditions, wherein Q^1 and X^2 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

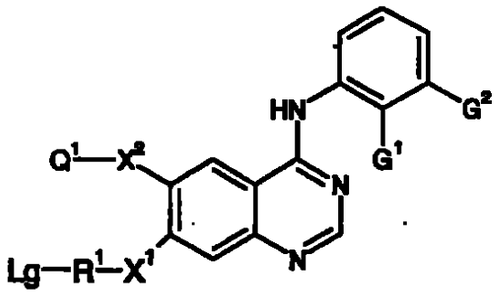
process (d) for the preparation of a compound of the Formula I wherein R^1-X^1 is a hydroxy group, the cleavage of a quinazoline derivative of the Formula I wherein R^1-X^1 is a (1-6C)alkoxy group; or

Process (e) for the preparation of a compound of the Formula I wherein X^1 is O, the reaction of a compound of the Formula I wherein R^1-X^1 is OH and Q^1, X^2, G^1 and G^2 have

any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula R^1-Lg, wherein R^1 has any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary and Lg is a displaceable group, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

Process (f) for the preparation of a compound of the Formula I wherein Q^1 or R^1 contains a (1-6C)alkoxy or substituted (1-6C)alkoxy group or a (1-6C)alkylamino or substituted (1-6C)alkylamino group, the alkylation of a quinazoline derivative of the Formula I wherein Q^1 or R^1 contains a hydroxy group or a primary or secondary amino group as appropriate; or

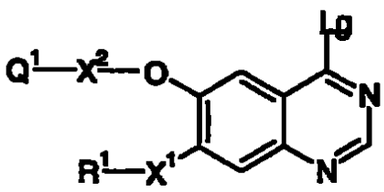
Process (g) for the preparation of a compound of the Formula I wherein R^1 is substituted by a group T, wherein T is selected from (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoylamino, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl and (1-6C)alkylsulfonyl, the reaction of a compound of the formula V:



formula V

wherein Q^1, X^1, X^2, R^1, G^1 and G^2 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary and Lg is a displaceable group with a compound of the formula TH, T is as defined above except that any functional group is protected if necessary and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

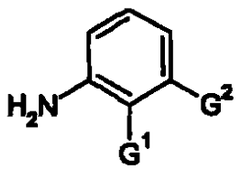
Process (h) by reacting a compound of the formula VI:



formula VI

wherein R^1, X^1, X^2, Q^1 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary and Lg is a displaceable group,

with an aniline of the formula VII:



formula VII

wherein G^1 and G^2 have any of the meanings defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means; or

Process (i) for the preparation of a compound of the Formula I wherein Q^1 carries a substituted carbamoyl group or a group Q^2-X^3-, wherein Q^2 is a nitrogen containing heterocyclyl group linked to X^3 by a ring nitrogen and X^3 is CO; the coupling of a compound of the Formula I, as defined in claim 1, except any functional group is protected if necessary, and wherein Q^1 carries a carboxy group, with a primary or secondary amine or a group of the formula Q^2H, wherein Q^2H is a heterocyclic group containing an NH group; and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means;

and when a pharmaceutically acceptable salt of a quinazoline derivative of the Formula I is required it may be obtained using a conventional procedure.

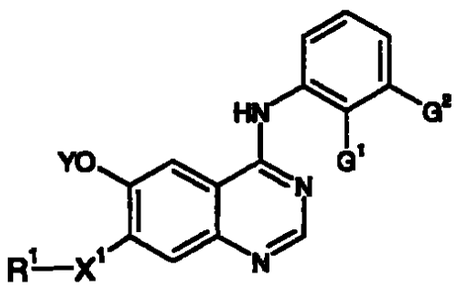
18. A pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined in claim 1 in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

19. A quinazoline derivative of the Formula I as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

20. The use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal.

21. A method for producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal in need of such treatment which comprises administering to said animal a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in Claim 1.

22. A compound of the formula B or a salt thereof:



B

wherein Y is hydrogen or a displaceable group; and
R^1, X^1, G^1 and G^2 are as defined in claim 1.

(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
9 de Octubre de 2003 (09.10.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT WO 03/082831 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 239/94, 401/12, 401/14, 403/14, 491/04, A61K 31/517, A61P

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB03/01306

(22) Fecha de Presentación Internacional:
26 de marzo de 2003 (26.03.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0207323.7 28 de marzo de 2002 (28.03.2002) GB
0230086.1 24 de diciembre de 2002 (24.12.2002) GB
0301916.3 28 de enero de 2003 (28.012003) GB

(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, NI, NO, 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 únicamente)*: ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertalje, S-151 85 (SE).

(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)*: BRADBURY, Robert, Hugh [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre [FR/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). KETTLE, Jason, Grant [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

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

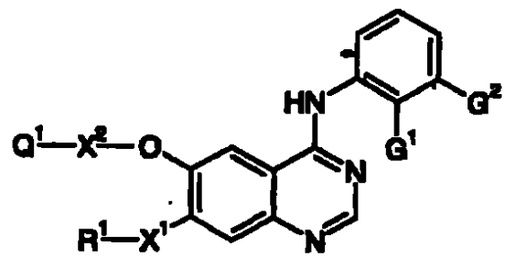
(81) Países designados *(nacionales)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, 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

(84) Países designados *(regionales)*: Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (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, RO, 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*

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: DERIVADOS DE 4-ANILINO QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS



(I)

(57) Extracto: La invención concierne a derivados de quinazolina de la Fórmula (I) en donde cada uno de Q^1, Z, R^1 y Q^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la descripción; a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la manufactura de un medicamento para uso como un agente antiproliferativo en la prevención o tratamiento de tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB.

WO 03/082831 A1

DERIVADOS DE 4-ANILINO QUINAZOLINA COMO AGENTES ANTIPROLIFERATIVOS

La invención concierne a ciertos novedosos derivados de quinazolina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que poseen actividad antineoplásica y, en consecuencia, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención concierne asimismo a procesos para la manufactura de dichos derivados de quinazolina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la manufactura de medicamentos para empleo en la prevención o tratamiento de enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente como el hombre.

Muchos de los regímenes actuales de tratamiento para enfermedades que resultan de la regulación anormal de la proliferación celular tales como psoriasis y cáncer, utilizan compuestos que inhiben la síntesis del ADN y la proliferación celular. A la fecha, los compuestos usados en tales tratamientos son generalmente tóxicos a las células; no obstante sus efectos mejorados sobre células que se dividen rápidamente, tales como las células neoplásicas, pueden ser benéficos. Actualmente se están desarrollando métodos alternativos a estos agentes antineoplásicos citotóxicos, por ejemplo inhibidores selectivos de vías de señalización celular. Es probable que estos tipos de inhibidores tengan el potencial de desplegar una selectividad mejorada de acción contra células neoplásicas y es posible que reduzcan la probabilidad de la terapia que posea efectos secundarios indeseables.

Las células eucarióticas están respondiendo continuamente a múltiples y diversas señales extracelulares que posibilitan la comunicación entre las células en un organismo. Estas señales regulan una amplia variedad de respuestas físicas en las células, incluyendo la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y la motilidad. Las señales extracelulares toman la forma de una diversa variedad de factores solubles incluyendo factores de crecimiento así como factores endocrinos y paracrinos.

Uniéndose a receptores específicos de la transmembrana, estos ligandos integran la señal extracelular a las vías de señalización intracelular, transduciendo por lo tanto la señal a través de la membrana de plasma y permitiendo que la célula individual responda a sus señales extracelulares. Muchos se estos procesos de transducción de señales utilizan el proceso reversible de la fosforilación de proteínas que están involucradas en la promoción de estas diversas respuestas celulares. El estado de fosforilación de proteínas diana se regula por cinasas específicas y fosfatasas que son responsables de la regulación de alrededor de un tercio de todas las proteínas codificadas por el genoma del mamífero. Como la fosforilación es un mecanismo regulador de tal importancia en el proceso de transducción de señales, no es en consecuencia sorprendente que las aberraciones en estas vías intracelular resulten en crecimiento y diferenciación anormales de la célula y, así, promuevan la transformación celular (recapitulado en Cohen *et al*, Curr Opin Chem Biol. 1999, 3, 459-465).

Se ha demostrado ampliamente que un número de estas tirosina cinasas se mutan en formas constitutivamente activas y/o cuando se sobreexpresan resultan en la transformación de una variedad de células humanas. Estas formas mutadas y sobreexpresadas de la cinasa están presentes en una gran proporción de tumores humanos (recapitulado en Kolibaba *et al*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248). Como las tirosina cinasas ejercen papeles fundamentales en la proliferación y diferenciación de una variedad de tejidos, se ha centrado mucha atención en estas enzimas en el desarrollo de novedosas terapias antineoplásicas. Esta familia de enzimas se divide en dos grupos – tirosina cinasa de receptor y no receptor, por ejemplo receptores EGF y la familia SCR respectivamente. De los resultados de un gran número de estudios que incluyen el Proyecto del Genoma Human, se han identificado alrededor de 90 tirosina cinasas en el genoma humano; de éstas, 58 son del tipo de receptor y 32 son del tipo no receptor. Éstas pueden clasificarse en 20 subfamilias de tirosina cinasa de receptor y 10 de tirosina cinasa de no

100

receptor (Robinson *et al,* Oncogene, 2000, 19, 5548-5557).

Las tirosina cinasas de receptor son de particular importancia en la transmisión de señales mitogénicas que inician la replicación celular. Estas enormes glucoproteínas, que cubren la membrana del plasma de la célula, poseen un dominio de fijación extracelular para sus ligandos específicos (tales como el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) para el Receptor EGF). La fijación del ligando resulta en la activación de la actividad enzimática de la cinasa del receptor que se codifica por la porción intracelular del receptor. Esta actividad fosforila aminoácidos claves de trirosina en proteínas diana, resultando en la transducción de señales proliferativas a través de la membrana de plasma de la célula.

Se sabe que la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, que incluyen EGFR, erbB2, erbB3 y erbB4, se encuentran frecuentemente involucradas en impulsar la proliferación y supervivencia de células neoplásicas (recapitulado en Olayioye et al., EMBO J., 2000, 19, 3159). Un mecanismo en el cual esto puede lograrse es mediante la sobreexpresión del receptor en el nivel de las proteínas, generalmente como resultado de la amplificación génica. Esto se ha observado en muchos cánceres humanos comunes (recapitulado en Klapper et al., Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25) tales como cáncer de mama (Sainsbury et al., Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin et al., Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon et al., Science, 1989, 244, 707; Klijn et al., Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 y recapitulado en Salomon et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), cánceres pulmonares amicrocíticos (NSCLCs) incluyendo adenocarcinomas (Cerny et al., Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi et al., Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch et al., Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender et al, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) así como otros cánceres del pulmón (Hendler et al., Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki et al., Oncol. Rep., 2000, 7, 603), bladder cancer (Neal et al., Lancet, 1985, 366; Chow et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau et al., Mol Carcinog., 3, 254), cancer esofágico (Mukaida et al., Cancer, 1991, 68, 142), cancer gastrointestinal tal como cancer del colon, rectal o del estómago (Bolen et al., Oncogene Res., 1987,

1, 149; Kapitanovic et al., Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross et al., Cancer Invest., 2001, 19, 554), cáncer de la próstata (Visakorpi et al., Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar et al., 2000, 32, 73; Scher et al., J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leucemia (Konaka et al., Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al., Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), de los ovarios (Hellstrom et al., Cancer Res., 2001, 61, 2420), cabeza y cuello (Shiga *et al.*, Head Neck, 2000, 22, 599) o cáncer del páncreas (Ovotny et al., Neoplasma, 2001, 48, 188). A medida que más tejidos neoplásicos humanos se analicen para detectar la expresión de la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, se espera que su difundida prevalencia e importancia se intensificarán aún más en el futuro.

Como consecuencia de la regulación defectuosa de uno o más de estos receptores, se cree en círculos amplios que muchos tumores se vuelven clínicamente más agresivos y, por lo tanto, se correlacionan con un pronóstico más deficiente para el paciente (Brabender et al, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross et al. Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu et al., Bioessays, 2000, 22.7, 673). Además de estos hallazgos clínicos, una profusión de información preclínica sugiere que la familia erbB de tirosina cinasas de receptor se encuentran involucradas en la transformación celular. Esto incluye las observaciones de que múltiples estirpes celulares neoplásicas sobreexpresan uno o más de los receptores erbB y de que el EGFR o el erbB2, cuando se transfectan en células no neoplásicas, tienen la capacidad de transformar estas células. Este potencial tumorigénico se ha verificado aún más puesto que ratones transgénicos que sobreexpresan el erbB2 desarrollan espontáneamente tumores en la glándula mamaria. Aparte de esto, un número de estudios preclínicos han demostrado que efectos antiproliferativos pueden inducirse eliminando una o más actividades erbB mediante inhibidores de molécula pequeña, negativos, dominantes de anticuerpos inhibidores (recapitulado en Mendelsohn et al, Oncogene, 2000, 19, 6550). En consecuencia, se ha reconocido que los inhibidores de estas tirosina cinasas de receptor deben ser útiles como un inhibidor selectivo de la proliferación de células neoplásicas de mamífero

(Yaish *et al.* Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al*, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565). Además de estos datos preclínicos, los resultados que usan anticuerpos inhibidores contra EGFR y erbB2 (c-225 y trastuzumab respectivamente) han demostrado ser benéficos en la clínica para el tratamiento de tumores sólidos seleccionados (recapitulado en Mendelsohn *et al*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Se ha detectado la amplificación y/o la actividad de miembros de las tirosina cinasas de receptor tipo erbB y, en consecuencia, se han implicado por ejercer un papel en un número de trastornos proliferativos no malignos tales como psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder et al., Science, 1989, 243, 811), hiperplasia prostática benigna (BPH) (Kumar et al., Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), aterosclerosis y restenosis (Bokemeyer et al., Kidney Int., 2000, 58, 549). Se espera, en consecuencia, que los inhibidores de las tirosina cinasas de receptor del tipo erbB serán útiles en el tratamiento de éstos y otros trastornos no malignos de proliferación celular excesiva.

La Solicitud de Patente Europea EP 566 226 divulga ciertas 4-anilinoquinazolinas que son inhibidores de tirosina cinasa de receptor.

Las solicitudes de Patente Internacional WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994 divulgan que ciertos derivados de quinazolina, que llevan un sustituyente anilino en la posición 4 y un sustituyente en la posición 6 y/o 7, poseen actividad inhibidora de tirosina cinasa.

La Solicitud de Patente Europea EP 837 063 divulga 4-aminoderivados de quinazolina arilo sustituidos que llevan una fracción que contiene un grupo arilo o heteroarilo en la posición 6 ó 7yl en el anillo de quinazolina. Se afirma que los compuestos son útiles para tratar trastornos hiperproliferativos.

Las Solicitudes Internacionales de Patente Internacional WO 97/30035 y WO 98/13354 divulgan ciertas 4-anilinoquinazolinas

sustituidas en la posición 7 que son inhibidores de tirosina cinasas de receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

WO 00/55141 divulga compuestos de 4-anilinoquinazolina sustituida en la posición 6, 7, caracterizados porque las sustituyentes en la posición 6 y/o 7 llevan una fracción enlazada a éster (RO-CO).

WO 00/56720 divulga compuestos de 6,7-dialcoxi-4-anilinoquinazolina para el tratamiento de cáncer o reacciones alérgicas.

WO 02/41882 divulga compuestos de 4-anilinoquinazolina sustituida en la posición 6 y/o 7 por un grupo pirrolidinil-alcoxi o sustituido o piperidinil-alcoxi.

Ninguno del arte previo divulga compuestos de 4-(2,3-dihalógenoanilino)quinazolina.

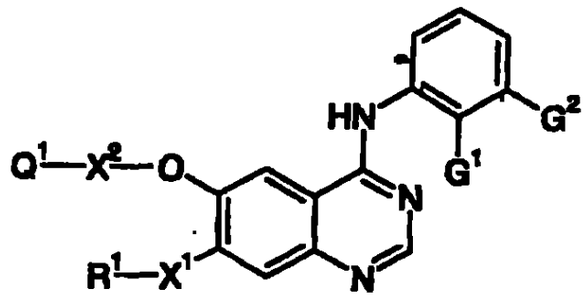
Ahora hemos descubierto de manera sorpresiva que ciertos derivados de 4-(2,3-dihalógenoanilino)quinazolina poseen potente actividad antineoplásica. Sin querer implicar que los compuestos divulgados en la presente invención poseen actividad farmacológica únicamente en virtud de un efecto sobre un proceso biológico único, se cree que los compuestos proporcionan un efecto antineoplásico mediante la inhibición de una o más de las familias erbB de tirosina cinasas de receptor que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación de células neoplásicas. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proveen un efecto antineoplásicos mediante la inhibición de tirosina cianasas de receptor EGFR y/o erbB2.

Generalmente, los compuestos de la presente invención poseen potente actividad inhibidora contra la familia de tirosina cinasa de receptor erbB, por ejemplo mediante la inhibición de tirosina cinasas de receptor EGFR y/o erbB2 y/o erbB4, poseyendo simultáneamente potente actividad inhibidora contra otras cinasas. Más aún, ciertos compuestos de la presente invención poseen una potencia sustancialmente mayor contra el EGFR sobre la de la tirosina cinasa erbB2. La invención incluye asimismo compuestos que son activos contra todas, o una combinación de tirosina cinasas de receptor EGFR, erbB2 y erbB4, proveyendo así potencialmente

tratamientos para enfermedades mediadas por una o más de estas tirosina cinasas de receptor.

Generalmente, los compuestos de la presente invención exhiben propiedades físicas favorables, tales como elevada solubilidad, manteniendo al mismo tiempo una alta actividad antiproliferativa. Más aún, muchos de los compuestos de acuerdo con la presente invención son inactivos o sólo débilmente activos en un análisis hERG.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I:



I

en donde:

G^1 y G^2 cada uno independientemente es halógeno;

X^1 es un enlace directo u O;

R^1 se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo, en donde el grupo (1-6C)alquilo se sustituye de manera opcional por uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y halógeno, y/o un sustituyente seleccionado de amino, nitro, carboxi, ciano, halógeno, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (1-6C)alcoxicarbonilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino;

X^2 es un enlace directo o $[CR^2R^3]_m$, en donde m es un entero de 1 a 6,
y cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo e hidroxi(1-4C)alquilo;
Q^1 es (3-7C)cicloalquilo heterociclilo, en donde Q^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, acriloilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (2-6C)alqueniltio, (2-6C)alquiniltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (2-6C)alquenilsulfinilo, (2-6C)alquinilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (2-6C)alquinilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquil(2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxicarbonil(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es heterociclilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de

manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, hidroxi(1-4C)alcoxi y (1-2C)alcoxi(1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-3C)alquilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de R^1, G^1, G^2, X^1 y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba; y

Q^1 es (3-7C)cicloalquilo o heterociclil , en donde Q^1 lleva de manera

opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxicarbonil(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es heterociclilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2

sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de (1-4C)alquilo, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S); o su sal farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de R^1, G^1, G^2, X^1 y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba; y

Q^1 es (3-7C)cicloalquilo o heterociclilo, en donde Q^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquil(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxicarbonil(1-6C)alquilo,

en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de

manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);
o su sal farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de R^1, G^1, G^2, X^1 y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba; y

Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros (por ejemplo 4, 5 ó 6), saturado o parcialmente saturado, no aromático con 1 heteroátomo de nitrógeno del anillo y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono del anillo, y en donde Q^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carbamoilo, acriloilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (2-6C)alqueniltio, (2-6C)alquiniltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (2-6C)alquenilsulfinilo, (2-6C)alquinilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (2-6C)alquinilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-6C) alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo,

N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

Q^2-X^3-

en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de morfolino y un grupo heterociclilo monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, hidroxi(1-4C)alcoxi y (1-2C)alcoxi(1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-3C)alquilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);

con tal que, cuando X^2 es $[CH_2]_m$, m es un entero de 1 a 6, y Q^1 es un grupo pirrolidinilo o piperidinilo sustituido en la posición 1 por un grupo (2-4C)alquilo (2-5C)alcanoilo, entonces el grupo (2-4C)alquilo o (2-5C)alcanoilo en la posición 1 en Q^1 no se sustituya por un grupo 2-oxo-morfolino; o su sal farmacéuticamente aceptable.

En esta especificación el término genérico "alquilo" incluye los dos grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y tert-butilo, y grupos (3-7C)cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos de la versión de cadena recta únicamente; las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicos de la versión de cadena ramificada únicamente y las referencias a grupos cicloalquilo individuales tales como "ciclopentilo" son específicos de ese anillo de 5 miembros únicamente. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo (1-6C)alcoxi incluye metoxi, etoxi, ciclopropiloxi y ciclopentiloxi, (1-6C)alquilamino incluye metilamino, etilamino, ciclobutilamino y ciclohexilamino, y di-[(1-6Calquil]amino incluye dimetilamino, dietilamino, N-ciclobutil-N-metilamino y N-ciclohexil-N-etilamino.

Hay que entender que, en la medida que algunos de los compuestos de Fórmula I definidos arriba pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono y/o azufre asimétricamente sustituidos y, en consecuencia, pueden existir en, y aislarse

como enantioméricamente puros, una mezcla de diastereoisómeros o como un racemato. La presente invención incluye en su definición cualquier forma racémica, ópticamente activa, enantioméricamente pura, mezcla de diastereoisómeros, forma estereoisomérica del compuesto de Fórmula (I), o sus mezclas, que posea la actividad ya mencionada. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo por técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo mediante síntesis de materiales de partida óptimamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Análogamente, la actividad ya mencionada puede evaluarse usando las técnicas estándar de laboratorio mencionadas más adelante.

La invención se refiere a todas las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula I que poseen actividad antiproliferativa.

Hay que entender igualmente que algunos compuestos de la Fórmula I pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que la invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas que poseen actividad antiproliferativa.

Hay que entender asimismo que algunos compuestos de la Fórmula I pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca la totalidad de tales formas que poseen actividad antiproliferativa.

Valores apropiados para los radicales genéricos mencionados más arriba incluyen los expuestos a continuación.

Un valor apropiado para Q^1 cuando éste es (3-7C)cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo.

Cuando Q^1 ó Q^2 es heterociclilo, éste es un anillo monocíclico de 3 a 10 miembros, saturado (es decir, con el grado máximo de saturación) o parcialmente saturado (es decir, sistemas de anillo que conservan algún grado de saturación, pero no todo), no aromático, con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (pero sin contener enlaces O-O, O-S o S-S cualesquiera), y enlazado mediante un

átomo de carbono del anillo, o un átomo de nitrógeno del anillo (con tal que el anillo no se cuaternice por ello). Valores apropiados para Q^1 ó Q^2 incluyen por ejemplo, oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, oxazepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolinilo, más específicamente incluidos por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, morfolino, 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-ilo, piperidino, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, homopiperidin-3-ilo, homopiperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 1,4-oxazepanilo, ó 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo. Un átomo de nitrógeno o azufre en un grupo heterociclilo puede oxidarse para producir el N o S óxido(s) correspondiente(s), por ejemplo 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo o 1-oxotetrahidrotiopiranilo. Un valor apropiado para tal grupo, que lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo, es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo ó 2,6-dioxopiperidinilo.

Valores particulares para Q^1 y Q^2 incluyen, por ejemplo, anillos heterociclilo monocíclicos de 3 a 7 miembros, saturados o parcialmente saturados, no aromáticos, con 1 heteroátomo de nitrógeno o azufre del anillo y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de tales anillos incluyen azetidinilo, oxazepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo o tiomorfolinilo.

Valores particulares adicionales para Q^1 incluyen, por ejemplo,

anillos heterociclilo monocíclicos, de 3 a 7 miembros, saturados o parcialmente saturados, no aromáticos, con 1 heteroátomo de nitrógeno del anillo y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y azufre, anillos que se enlazan a X^2-O por un átomo de carbono del anillo, tal como, por ejemplo, azetidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiopiranilo o tiomorfolinilo. Más particularmente Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático, con 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno del anillo, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- mediante un átomo de carbono del anillo, más particularmente pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, homopiperidin-3-ilo, homopiperidin-4-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, ó 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo. Un átomo de nitrógeno en un grupo heterociclilo puede oxidarse para producir el correspondiente N óxido.

Valores particulares para Q^2 incluyen, por ejemplo, morfolino, o anillos heterociclilo de 4, 5 ó 6 miembros que contienen 1 átomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y azufre tal como piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, particularmente pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperazin-1-ilo o piperidino.

Cuando R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el anillo es un anillo heterociclilo no aromático, saturado o parcialmente saturado, que contiene 1 nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno (pero sin contener enlaces O-O, O-S o S-S cualesquiera), y en donde el anillo así formado se enlaza mediante un anillo de nitrógeno al grupo al cual se une el anillo. El anillo puede llevar de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes en un átomo de carbono del anillo disponible, como se define más arriba (por ejemplo seleccionado de (1-4C)alquilo), y puede

llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) como se define más arriba (por ejemplo seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo). Valores apropiados para R^a y R^b que, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros incluyen, por ejemplo, 2-pirrolin-1-ilo, 3-pirrolin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo y morfolino.

Valores apropiados para cualquiera de los R^1, R^2, R^3, R^4, R^4, R^a, R^b, G^1, G^2 o para varios grupos en Q^1 como se define más arriba o más adelante en esta especificación incluyen:-

para halógeno:	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para (1-6C)alquilo:	metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, pentilo y hexilo;
para (1-4C)alquilo:	metilo, etilo, propilo, isopropilo y tert-butilo;
para (1-6C)alcoxi:	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para (2-8C)alquenilo:	vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;
para (2-8C)alquinilo:	etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;
para (2-6C)alqueniloxi:	viniloxi y aliloxi;
para (2-6C)alquiniloxi:	etiniloxi y 2-propiniloxi;
para (1-6C)alquiltio:	metiltio, etiltio y propiltio;
para (2-6C)alqueniltio:	viniltio y aliltio;
para (2-6C)alquiniltio:	etiniltio y 2-propiniltio
para (1-6C)alquilsulfinilo:	metilsulfinilo y etilsulfinilo;
para (2-6C)alquenilsulfinilo:	vinilsulfinilo y alilsulfinilo;
para (2-6C)alquinilsulfinilo:	etinilsulfinilo y 2-propinilsulfinilo;
para (1-6C)alquilsulfonilo:	metilsulfonilo y etilsulfonilo;
para (2-6C)alquenilsulfonilo:	vinilsulfonilo y alilsulfonilo;
para (2-6C)alquinilsulfonilo:	etinilsulfonilo y 2-propinilsulfonilo;
para (1-6C)alquilamino:	metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;

para di-[(1-6C)alquil]amino:	dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino y diisopropilamino;
para (1-6C)alcoxicarbonilo:	metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo y tert-butoxicarbonilo;
para N-(1-6C)alquilcarbamoilo:	N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo y N-isopropilcarbamoilo;
para N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo:	N,N-dimetilcarbamoilo,N-etil-N-metilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo;
para (2-6C)alcanoilo:	acetilo, propionilo e isobutirilo;
para (2-6C)alcanoiloxi:	acetoxi y propioniloxi;
para (2-6C)alcanoilamino:	acetamido y propionamido;
para N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino:	N-metilacetamido y N-metilpropionamido;
para N-(1-6C)alquilsulfamoilo:	N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo y N-isopropilsulfamoilo;
para N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo:	N,N-dimetilsulfamoilo y N-metil-N-etilsulfamoilo;
para (1 -6C)alcanosulfonilamino:	metanosulfonilamino y etanosulfonilamino;
para N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino:	N-metilmetanosulfonilamino y N-metiletanosulfonilamino;
para amino-(1-6C)alquilo:	aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-aminopropilo;
para (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo:	metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;
para di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo:	dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;
para halógeno-(1-6C)alquilo:	clorometilo, 2-cloroetilo, 1-cloroetilo y 3-cloropropilo;
para hidroxi-(1-6C)alquilo:	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y

	3-hidroxipropilo;
para hidroxi-(1-6C)alcoxi:	hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi, 1-hidroxietoxi y 3-hidroxipropoxi;
para (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo:	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
para ciano-(1-6C)alquilo:	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
para amino(2-6C)alcanoilo:	aminoacetilo y 2-aminopropionilo;
para (1-6C)alquilamino-(2-6C)alcanoilo:	metilaminoacetilo y 3-(metilamino) propionilo;
para N,N-di-[(1-6C)alquil]amino-(2-6C)alcanoilo:	di-metilaminoacetilo y 3-(di-metilamino)propionilo;
para (2-6C)alcanoilamino-(1-6C) alquilo:	acetamidometilo, propionamidometilo y 2-acetamidoetilo;
para N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo:	N-metilacetamidometilo, N-metilpropionamidometilo, 2-(N-metilacetamido)etilo y 2-(N-metilpropionamido)etilo;
para(1-6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C) alquilo:	metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo, tert-butoxicarbonilaminometilo y 2-metoxicarbonilaminoetilo;
para carbamoil(1 -6C)alquilo:	carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;
para N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C) alquilo:	N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, N-propilcarbamoilmetilo, 1-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo y 3-(N-metilcarbamoil)propilo;

para N,N di-(1-6C)alquilcarbam il(1-6C)alquilo:	N,N-dimetilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, N metilo, N-etilcarbamoilmetilo, 1-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, 1-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo y 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propilo;
para sulfamoil(1-6C)alquilo:	sulfamoilmetilo, 1-sulfamoiletilo, 2-sulfamoiletilo y 3-sulfamoilpropilo;
para N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo:	N-metilsulfamoilmetilo, N-etilsulfamoilmetilo, N-propilsulfamoilmetilo, 1-(N-metilsulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo y 3-(N-metilsulfamoil)propilo;
para N,N di-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo:	N,N-dimetilsulfamoilmetilo, N,N-dietilsulfamoilmetilo, N metilo, N-etilsulfamoilmetilo, 1-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 1-(N,N-dietilsulfamoil)etilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N,N-dietilsulfamoil)etilo y 3-(N,N-dimetilsulfamoil)propilo;
para (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo:	acetilmetilo, propionilmetilo, 2-acetiletilo y 2-propioniletilo;
para (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo:	acetoximetilo, propioniloximetilo, 2-acetoxietilo y 3-acetoxipropilo;
para (1-6C)alcoxi(1-6C)alquilS(O)$_q$:	2-metoxietilsulfonilo, 2-metoxietilsulfinilo y 2-metoxietiltio;
para amino(1-6C)alquilS(O)$_q$:	2-aminoetilsulfonilo, 2-aminoetilsulfinilo y 2-aminoetiltio;

para N-(1-6C)alquilamino(1-6C) alquilS(O)$_q$:	2-(metilamino)etilsulfonilo, 2-(etilamino)etilsulfinilo y 2-(metilamino)etiltio; y
para N,N-di[(1-6C)alquil]amino(1-6C) alquilS(O)$_q$:	2-(dimetilamino)etilsulfonilo, 3-(dimetilamino)propilsulfonilo, 2-(di-etilamino)etilsulfinilo y 2-(N-metil-N-etilamino)etiltio.

Un valor apropiado para un grupo (1-3C)alquilendioxi, que puede estar presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se une es, por ejemplo, metilendioxi, etilidendioxi, isopropilidendioxi o etilendioxi y sus átomos de oxígeno ocupan posiciones del anillo adyacentes. Por ejemplo cuando R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo pirrolidin-1-ilo, el anillo puede sustituirse con un grupo metilendioxi para producir un grupo 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilo.

Como se define más arriba, un grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo o (2-6C)alcanoilo en Q^1 puede sustituirse por, por ejemplo, un grupo tal como hidroxi, (2-8C)alquenilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi ó NR^aR^b, en donde R^a y R^b son como se define más arriba. Por ejemplo cuando Q^1 se sustituye por un grupo acetilo, el grupo acetilo puede sustituirse él mismo con un grupo di-[(1-6C)alquil]amino para formar por ejemplo un grupo di-metilaminoacetilo o N-metil-N-etilamino-acetilo en Q^1, o un grupo acetilo puede sustituirse con un grupo (2-8C)alquenilo para producir un grupo alquenoilo, por ejemplo un grupo acetilo sustituido por un grupo alilo para producir but-3-enoilo. Análogamente cuando, por ejemplo Q^1 se sustituye por un grupo (1-6C)alquilsulfonilo tal como propilsulfonilo, el grupo (1-6C)alquilo puede sustituirse con, por ejemplo, un grupo dimetilamino para producir un grupo dimetilamino-(1-6C)alquilsulfonilo tal como 3-(dimetilamino) propilsulfonilo. A modo de ejemplo adicional, cuando Q^1 se sustituye por un grupo N-metilcarbamoilo, el grupo metilo puede sustituirse, por ejemplo

por un grupo (2-6C)alquenilo o (2-6C)alquinilo para producir, por ejemplo un grupo N-alilcarbamoilo o N-(2-propinil)carbamoilo.

Hay que entender que cuando, R^1 es un grupo (1-6C)alquilo sustituido por, por ejemplo amino para producir por ejemplo un grupo 2-aminoetilo, es el grupo (1-6C)alquilo que se une al grupo X^1 (o el anillo de quinazolina cuando X^1 es un enlace directo). Una convención análoga se aplica a los demás grupos definidos aquí. Por ejemplo, cuando Q^1 lleva un grupo (1-6C)alquilo sustituido por (1-6C)alcoxi para producir un sustituyente (1-6C)alcoxi(1-6C)alquilo, es el (1-6C)alquilo que se enlaza a Q^1.

Hay que entender que cuando X^3 es CO, éste es un grupo carbonilo.

Cuando se declara aquí que "cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S)", los grupos oxo y/o tioxo pueden estar presentes en cualquier grupo heterociclilo en Q^1 incluidos grupos heterociclilos representados por Q^1 mismo, por Q^2 y cuando R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo heterociclilo de 4, 5 ó 6 miembros.

Cuando en esta especificación se hace referencia a un grupo (1-4C)alquilo, hay que entender que tales grupos se refieren a grupos alquilo que contienen hasta 4 átomos de carbono. Una persona experta notará que ejemplos representativos de tales grupos son los listados más arriba bajo (1-6C)alquilo que contienen hasta 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y tert-butilo. Análogamente, la referencia a un grupo (1-3C)alquilo se relaciona con grupos alquilo que contienen hasta 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo e isopropilo. Una convención similar se adopta para los demás grupos listados más arriba tales como (1-4C)alcoxi, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo y (2-4C)alcanoilo.

En el compuesto de Fórmula I los átomos de hidrógeno están presentes en las posiciones 2, 5 y 8 en el anillo de quinazolina.

Una sal apropiada, farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto

de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la Fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Compuestos novedosos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de quinazolina de la Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, a menos que se especifique lo contrario, cada uno de m, R^1, R^2, R^3, Q^1, Q^2, X^1, X^2, m, G^1 y G^2 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba o en los apartes (a) a (qqq) a partir de ahora: -

(a) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático, con 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, enlazado al grupo X^2-O por un carbono del anillo o un nitrógeno del anillo (con tal que el anillo no se cuaternice por ello), y en donde cualquier nitrógeno disponible en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente (donde tal substitución no resulta en cuaternización) seleccionado de trifluorometilo, ciano, carbamoilo, trifluorometilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxicarbonil(1-6C)alquilo,

en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-

8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en un sustituyente opcional en un nitrógeno disponible se sustituye de manera opcional por uno o más sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi y (1-4C)alquilo, y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi(1-4C)alcoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 (convenientemente 1) sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-4C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, hidroxi(1-6C)alquilo, ciano(1-6C)alquilo, amino(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino(1-6C) alquilo y (1-6C)alcoxi(1-6C)alquilo,

y en donde Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

(b) Q^1 es una nillo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático, con 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, enlazado al grupo X^2-O por un carbono del anillo, y en donde cualquier nitrógeno disponible en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente (donde tal sustitución no resulta en cuaternización) seleccionado de trifluorometilo, ciano, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxicarbonil(1-

123

6C)alquilo,

en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en un sustituyente opcional en un nitrógeno disponible se sustituye de manera opcional por uno o más sustituyentes, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi y (1-4C)alquilo, y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi(1-4C)alcoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 (convenientemente 1) sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-4C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, hidroxi(1-6C)alquilo, ciano(1-6C)alquilo, amino(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi(1-6C)alquilo,

y en donde Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo;

(c) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, carbamoilo, trifluorometilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, hidroxi(1-6C)alquilo, ciano(1-6C)alquilo, amino(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino(1-

6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino(1-6C)alquilo, amino(2-6C)alcanoilo, (1-6C)alquilamino-(2-6C)alcanoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]amino-(2-6C)alcanoilo, (1-6C)alcoxi(1-6C)alquilo, hidroxi(1-6C)alcoxi(1-6C)alquilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxicarbonil(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi(1-6C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó 2), amino(1-6C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó 2), N-(1-6C)alquilamino(1-6C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó 2) y N,N-di[(1-6C)alquil]amino(1-6C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó 2),

y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, hidroxi(1-6C)alquilo, ciano(1-6C)alquilo, amino(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo o (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de fluoro y cloro,

y en donde Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(d) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico de 3 a 7 miembros, saturado, no aromático, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente como se define más arriba en (c) y cualquier carbono del anillo en Q^1 se sustituye de manera opcional como se define más arriba en (c),

y en donde Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(e) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 3 a 7 miembros parcialmente saturado, no aromático, con un doble enlace carbono-carbono simple, 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por uno de los átomos de carbono del anillo que lleva dicho doble enlace carbono-carbono (por ejemplo 3-pirrolin-3-ilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo), y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente como se define más arriba en (c) y cualquier carbono del anillo en Q^1 se sustituye de manera opcional como se define más arriba en (c),
y en donde Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(f) Q^1 se selecciona de ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo sustituido de manera opcional por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi;

(g) Q^1 se selecciona de Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, no aromático, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 (convenientemente 1) heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, carbamoilo, (1-4C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, ciano(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-3C)alquil$S(O)_q$ (en donde q es 0, 1 ó particularmente 2), amino(1-3C)alquil$S(O)_q$ (en donde q es 0, 1 ó particularmente 2), N-(1-4C)alquilamino(1-3C)alquil$S(O)_q$ (en donde q es 0, 1 ó particularmente 2) y N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquil$S(O)_q$ (en donde q es 0, 1 ó

126

particularmente 2),

y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de ciano, oxo, amino, carboxi, carbamoilo, (1-4C)alquilo, (2-6C)alquenilo y (2-6C)alquinilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo o (2-4C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de fluoro y cloro;

(h) Q^1 se selecciona de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 1,3-dioxolan-(2, 4 ó 5-ilo), 3- ó 4-tetrahidropiranilo, 3- ó 4-oxepanilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, morfolino, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolino, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, piperidino, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-, 2- 3- ó 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-6-ilo, homopiperazinilo, azetidin-3-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotien-3-ilo, 1-oxotetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1-oxotetrahidrotiopiran-3-ilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-3-ilo, 1-oxotetrahidrotiopiran-4-ilo y 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (1-4C)alquilo, ciano(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, trifluorometilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C) alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-3C)alquilsulfonilo, amino(1-3C) alquilsulfonilo,

N-(1-4C)alquilamino(1-3C)alquilsulfonilo y N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo y (1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes fluoro ;

(i) Q^1 se selecciona de pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2-, 3- ó 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,6 ó 7-homopiperazinilo, azetidin-3-ilo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (1-4C)alquilo, ciano(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, trifluorometilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-3C)alquilsulfonilo, amino(1-3C) alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino(1-3C)alquilsulfonilo y N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo y oxo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes fluoro ;

(j) Q^1 se selecciona de pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, cianometilo, metilo, etilo, carbamoilo, carbamoilmetilo, 2-metoxietilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo (particularmente metilsulfonilo y carbamoilmetilo),

y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo y oxo;

(k) X^2 es un enlace directo;

(l) X^2 es $[CR^2R^3]_m$, en donde m es 1 ó 2 y R^2 y R^3 son hidrógeno;

(m) X^2 es un enlace directo ó CH_2;

(n) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilmetilo, 2-pirrolidin-3-iletilo, 3-pirrolidin-3-ilpropilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-2-ilmetilo, 2-pirrolin-3-ilo, pirrolin-3-ilmetilo, 3-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-2-ilmetilo, 2-morfolin-2-iletilo, morfolin-3-ilo, morfolin-3-ilmetilo, 2-morfolin-3-iletilo, tiomorfolinometilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-2-ilmetilo, 2-tiomorfolin-2-iletilo, tiomorfolin-3-il tiomorfolin-3-ilmetilo, 2-tiomorfolin-3-iletilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, piperidin-2-ilo, piperidin-2-ilmetilo, 2-piperidin-2-iletilo, 3-piperidin-2-ilpropilo, piperidin-3-ilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, 3-piperidin-3-ilpropilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, 3-piperidin-4-ilpropilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo, 2-oxopiperazin-1-ilmetilo, 2-(2-oxopiperazin-1-il)etilo, 3-(2-oxopiperazin-1-il)propilo, 3-oxopiperazin-1-ilmetilo, 2-(3-oxopiperazin-1-il)etilo, 3-(3-oxopiperazin-1-il)propilo, piperazin-2-ilo, piperazin-2-ilmetilo, 2-piperazin-2-iletilo y 3-piperazin-2-ilpropilo, y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, cianometilo, 2-cianoetilo, metilo, etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, metilsulfonilo, trifluorometilo, carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-di-metilcarbamoilo, N,N-di-etilcarbamoilo, acetilo, propionilo, sulfamoilo, N-metilsulfamoilo, N-

129

etilsulfamoilo, N,N-di-metilsulfamoilo, N,N-di-etilcarbamoilo, 3-aminopropionilo, 3-(metilamino)propionilo, 3-(di-metilamino)propionilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N,N-di-metilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-di-metilcarbamoil)etilo, metoximetilsulfonilo, 2-metoxietilsulfonilo, 2-aminoetilsulfonilo, 2-(N-metilamino)etilsulfonilo y 2-(N,N-di-metilamino)etilsulfonilo;

(o) Q^1-X^2 se selecciona de piperidin-4-ilo y piperidin-4-ilmetilo, en donde el átomo de nitrógeno en el anillo piperidinilo lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, cianometilo, metilo, etilo, carbamoilo, carbamoilmetilo, 2-metoxietilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo;

(p) Q^1-X^2 se selecciona de 1-carbamoilmetilpiperidin-4-ilo y 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo;

(q) R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alcoxi;

(r) R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, metoxi, etoxi y 2-metoxietoxi;

(s) R^1-X^1 es metoxi;

(t) G^1 y G^2 cada uno independientemente se selecciona de fluoro y cloro;

(u) G^1 es fluoro y G^2 es cloro;

(v) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, no aromático, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo, y en donde Q^1 lleva 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-

130

6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C) alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

Q^2-X^3-

en donde X^3 es CO y Q^2 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^3 por un átomo de nitrógeno en el anillo, y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, seleccionados de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (2-8C)alquenilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

o R^a y R^b junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de (1-4C)alquilo, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);

(w) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, no aromático con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno,

nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo, y en donde Q^1 lleva 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, carbamoil (1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo y morfolino, y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, seleccionados de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (2-8C)alquenilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de (1-4C)alquilo, y puede llevar,

de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);

(x) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, no aromático, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde Q^1 lleva 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, o un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o, de manera opcional, un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (2-8C)alquenilo, (2-

6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de (1-4C)alquilo, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);

(y) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, completamente saturado, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo, y en donde Q^1 lleva 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo y (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, o un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de hidroxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es (1-4C)alquilo,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo o morfolino, anillo que

lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de (1-4C)alquilo;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) ; y

X^2 es un enlace directo o CH_2;

(z) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, completamente saturado, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva un sustituyente seleccionado de carbamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, hidroxi(2-4C)alcanoilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo y morfolino-(2-4C)alcanoilo;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional un sustituyente oxo (=O); y

X^2 es un enlace directo o CH_2;

(aa) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, completamente saturado, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde Q^1 lleva un sustituyente en un átomo de carbono del anillo

seleccionado de carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C) alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo y morfolino-(2-4C)alcanoilo, o un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $Q^1\text{-}X^2\text{-}$ lleva de manera opcional un sustituyente oxo (=O); y

X^2 es un enlace directo o CH_2;

(bb) Q^1 se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo enlazado al grupo X^2-O- por un átomo de carbono del anillo y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo se sustituye por 1 ó 2 grupos seleccionados de carbamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, hidroxi(2-4C)alcanoilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C) alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo, morfolino-(2-4C)alcanoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y

136

piperidino;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional un sustituyente oxo (=O); y

X^2 es un enlace directo o CH_2;

(cc) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde un grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2 lleva uno o dos sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, hidroxi(2-4C)alcanoilo, N,(1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, N-(1-4)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, morfolino-(2-4C)alcanoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino;

(dd) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetil y piperidin-4-ilmetilo, y en donde un grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2 lleva uno o dos sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, hidroxi(2-4C)alcanoilo, N-(1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo y morfolino-(2-4C)alcanoilo o un grupo de la fórmula:

Q^2-X^3-

en donde X^3 es CO y Q^2 es morfolino;

(ee) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde un grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2 se sustituye en un nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, acetilo, propionilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, hidroxiacetilo, 2-hidroxipropionilo, N-metilaminoacetilo, N-etilaminoacetilo, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetilo, 2-(N,N-dimetilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetilo, 2-(N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetilo, 2-(N-metil-N-etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, 2-(N-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N-etilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-etilamino)etilsulfonilo, 3-(N-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N-etilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-etilamino)propilsulfonilo, pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)priopionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilo, morfolinoacetilo, 2-morfolinopropionilo y un grupo de la fórmula:

Q^2-X^3-

en donde X^3 es CO y Q^2 es morfolino;

(ff) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde un grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en un nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, metilsulfonilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetilo, hidroxiacetilo, N-metilaminoacetilo, N,N-

dimetilaminoacetilo, 3-(N,N-di-metilamino) propilsulfonilo, pirrolidin-1-ilacetilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilo y morfolinoacetilo;

(gg) Q^1X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2 lleva un sustituyente en una posición orto al nitrógeno del anillo en el grupo pirrolidinilo o piperidinilo seleccionado de carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidino y morfolino;

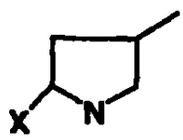
y en donde el nitrógeno del anillo en el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo;

(hh) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo y pirrolidin-3-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo lleva un sustituyente en la posición 5 seleccionado de N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es morfolino,

y en donde el grupo pirrolidinilo lleva de manera opcional un sustituyente en la posición 1 seleccionado de (1-4C)alquilo (como se observará, esta incorporación cubre, por ejemplo, un grupo donde Q^1-X^2 es un grupo pirrolidin-3-ilo de la fórmula:



en donde X es el sustituyente en la posición 5 y referencias en los Ejemplos incluidos aquí a, por ejemplo, un 2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-ilo en la posición 6 en el anillo de quinazolina es un ejemplo de tal grupo);

(ii) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-

ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2 lleva un sustituyente en un átomo de carbono del anillo seleccionado de N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es morfolino,

y en donde el nitrógeno del anillo en el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de metilo y etilo;

(jj) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo y pirrolidin-3-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo lleva un sustituyente N,N-dimetilcarbamoilo en la posición 5;

(kk) X^2 es CH_2;

(ll) Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 4, 5 ó 6 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático, con 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno del anillo, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono del anillo, y en donde Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxi, carbamoilo, acriloilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio, (2-6C)alqueniltio, (2-6C)alquiniltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (2-6C)alquenilsulfinilo, (2-6C)alquinilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (2-6C)alquinilsulfonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de

morfolino, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo (el cual piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo puede enlazarse a X por un carbono del anillo o un nitrógeno del anillo),

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, o (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, y (1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que no contiene oxígeno, anillo que lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-3C) alquilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1,2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);

(mm) Q^1 se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo enlazado al grupo X^2-O- por un átomo de carbono del anillo y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo y (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de morfolino, piperidino, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y pirrolidin-2-ilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, o (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, y (1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo seleccionado de pirrolidin-1-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo, anillo que lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible,

seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y metilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) ;

(nn) Q^1 se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo enlazado al grupo X^2-O- por un átomo de carbono del anillo y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo se sustituye por 1 ó 2 grupos seleccionados de carbamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo, morfolino-(2-4C)alcanoilo y

un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

y en donde cualquier grupo (2-4C)alcanoilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y (1-3C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alcoxi y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $Q^1\text{-}X^2\text{-}$ lleva de manera opcional un sustituyente oxo (=O); y

X^2 es un enlace directo;

(oo) Q^1 se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo enlazado al grupo X^2-O- por un átomo de carbono del anillo y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo se sustituye por 1 ó 2 grupos, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de carbamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo,

N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo y piperidino,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

y en donde cualquier grupo (2-4C)alcanoilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y (1-3C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alcoxi y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $Q^1\text{-}X^2\text{-}$ lleva de manera opcional un sustituyente oxo (=O); y

X^2 es CH_2;

(pp) Q^1 se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo enlazado al grupo $X^2\text{-}O\text{-}$ por un átomo de carbono del anillo y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo se sustituye por 1 ó 2 grupos, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de carbamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-

4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (2-4C)alcanoilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y (1-3C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alcoxi y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

X^2 es un enlace directo o CH_2;

(qq) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo y (3S)-piperidin-3-ilo, en donde Q^1 se sustituye por 1 ó 2 grupos, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de carbamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo, morfolino-(2-4C)alcanoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

y en donde cualquier grupo (2-4C)alcanoilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y (1-3C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alcoxi y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional un sustituyente oxo (=O);

(rr) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo y (3S)-piperidin-3-ilo, en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1 se sustituye en la posición 1 por un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo, y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es pirrolidin-2-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo,

piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

y en donde cualquier grupo (2-4C)alcanoilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y (1-3C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alcoxi y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro);

(ss) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo y (3S)-piperidin-3-ilo, en donde Q^1 se sustituye en la posición 1 por un grupo seleccionado de (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo, morfolino-(2-4C)alcanoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es pirrolidin-2-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

148

y en donde cualquier grupo (2-4C)alcanoilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y (1-3C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alcoxi y halógeno (particularmente cloro y, más particularmente, fluoro),

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional un sustituyente oxo (=O);

(tt) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, (2R)-piperidin-2-ilmetilo, (2S)-piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, (3R)-piperidin-3-ilmetilo, (3S)-piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en un nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-ciclopropilmetilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N- ciclopropilmetilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoil-N-metil-N-etilsulfamoilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, hidroxiacetilo, 2-hidroxipropionilo, N-metilaminoacetilo, N-etilaminoacetilo, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetilo, 2-(N,N-dimetilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetilo, 2-(N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetilo, 2-(N-metil-N-

etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, 2-(N-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N-etilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-etilamino)etilsulfonilo, 3-(N-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N-etilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-etilamino)propilsulfonilo, pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilo, piperazinil-ilacetilo, 2-piperazin-1-ilpropionilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de morfolino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo y fluoro,

y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y metilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro, cloro;

(uu) $Q^1\text{-}X^2$ se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, (2R)-piperidin-2-ilmetilo, (2S)-piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, (3R)-piperidin-3-ilmetilo, (3S)-piperidin-3-ilmetilo y

piperidin-4-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en un nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de acetilo, propionilo, isobutirilo, N-metilaminoacetilo, N-etilaminoacetilo, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetilo, 2-(N,N-dimetilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetilo, 2-(N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetilo, 2-(N-metil-N-etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilo, piperazin1-ilacetilo y 2-piperazin-1-ilpropionilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo y fluoro,

y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y metilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro, cloro;

(vv) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en un nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-ciclopropilmetilcarbamoilo,

N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-ciclopropilmetilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, N-metilaminoacetilo, N-etilaminoacetilo, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetilo, 2-(N,N-dimetilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetilo, 2-(N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetilo, 2-(N-metil-N-etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, 2-(N-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N-etilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-etilamino)etilsulfonilo, 3-(N-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N-etilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-etilamino)propilsulfonilo, pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilo, piperazin-1-ilacetilo, 2-piperazin-1-ilpropionilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de morfolino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo y fluoro,

y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y

metilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro, cloro;

(ww) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en el nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-ciclopropilmetilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-ciclopropilmetilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, N-metilaminoacetilo, N-etilaminoacetilo, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetilo, 2-(N,N-dimetilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetilo, 2-(N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetilo, 2-(N-metil-N-etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, 2-(N-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N-etilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-etilamino)etilsulfonilo, 3-(N-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N-etilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-etilamino)propilsulfonilo, pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilpiperazin-1-

ilacetilo, 2-piperazin-1-ilpropionilo y un grupo de la fórmula:

$$-Q^2-X^3-$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo y fluoro,

y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y metilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro, cloro;

(xx) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en un nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de morfolinoacetilo y 2-morfolinopropionilo, sustituyente que lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo y fluoro;

(yy) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, y en donde un grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en un nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, N-metilaminoacetilo, N-etilaminoacetilo, 2-(N-

metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetilo, 2-(N,N-di-metilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetilo, 2-(N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetilo, 2-(N-metil-N-etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, 2-(N-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N-etilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-etilamino)etilsulfonilo, 3-(N-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N-etilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-etilamino)propilsulfonilo, pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilo, morfolinoacetilo, 2-morfolinopropionilo, piperazin-1-ilacetilo, 2-piperazin-1-ilpropionilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de morfolino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo y fluoro,

y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y metilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro, cloro;

(zz) $Q^1\text{-}X^2$ se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, y en donde el grupo pirrolidinilo en $Q^1\text{-}X^2\text{-}$ se sustituye en un nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-

metilcarbamoil)etilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, N-metilaminoacetilo, N-etilaminoacetilo, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetilo, 2-(N,N-di-metilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetilo, 2-(N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetilo, 2-(N-metil-N-etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, 2-(N-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N-etilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-etilamino)etilsulfonilo, 3-(N-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N-etilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-etilamino)propilsulfonilo, pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilo, morfolinoacetilo, 2-morfolinopropionilo, piperazin-1-ilacetilo, 2-piperazin-1-ilpropionilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de morfolino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo y fluoro,

y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y metilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro, cloro;

(aaa) $Q^1\text{-}X^2$ se selecciona de piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo, y en donde el grupo piperidinilo en $Q^1\text{-}X^2\text{-}$

se sustituye en el nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, N-metilaminoacetilo, N-etilaminoacetilo, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetilo, 2-(N,N-di-metilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetilo, 2-N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetilo, 2-(N-metil-N-etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, 2-(N-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N-etilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-etilamino)etilsulfonilo, 3-(N-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N-etilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-etilamino)propilsulfonilo, pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionilo, morfolinoacetilo, 2-morfolinopropionilo, piperazin-1-ilacetilo, 2-piperazin-1-ilpropionilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de morfolino, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo, fluoro y cloro,

y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y metilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1

lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro, cloro;

(bbb) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, (2R)-piperidin-2-ilmetilo, (2S)-piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, (3R)-piperidin-3-ilmetilo, (3S)-piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo;

(ccc) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo y (3S)-pirrolidin-3-ilo;

(ddd) Q^1-X^2 se selecciona de piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo;

(eee) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, (2R)-piperidin-2-ilmetilo, (2S)-piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, (3R)-piperidin-3-ilmetilo, (3S)-piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo,

y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en el nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-ciclopropilmetilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-ciclopropilmetilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, N-metilaminoacetilo, N-etilaminoacetilo, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-

dimetilaminoacetilo, 2-(N,N-di-metilamino)propionilo, N,N-dietilaminoacetilo, 2-(N,N-dietilamino)propionilo, N-metil-N-etilaminoacetilo, 2-(N-metil-N-etilamino)propionilo, acetoxiacetilo, 2-(acetoxi)propionilo, 2-(N-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N-etilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-metilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-di-etilamino)etilsulfonilo, 3-(N-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N-etilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-metilamino)propilsulfonilo, 3-(N,N-di-etilamino)propilsulfonilo, pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionil piperazin1-ilacetilo, 2-piperazin-1-ilpropionilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo, fluoro y cloro,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro, cloro;

(fff) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, (2R)-piperidin-2-ilmetilo, (2S)-piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, (3R)-piperidin-3-ilmetilo, (3S)-piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en el nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de pirrolidin-1-ilacetilo, 2-(pirrolidin-1-

il)propionilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetilo, 2-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-il)propionilo, piperidinoacetilo, 2-piperidinopropionil piperazin-1-ilacetilo y 2-piperazin-1-ilpropionilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo y fluoro,

y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y metilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro, cloro;

(ggg) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, y piperidin-4-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2- se sustituye de manera opcional en el nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, carbamoilmetilo, N-metilaminoacetilo, N,N-dimetilaminoacetilo, 3-(N,N-di-metilamino)propilsulfonilo y pirrolidin-1-ilacetilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, oxo, metilo, etilo, acetilo y fluoro,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, metoxi, fluoro; cloro,

y en donde cualquier grupo acetilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente hidroxi;

(hhh) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo,

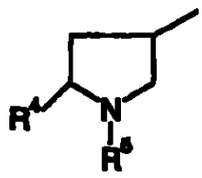
160

piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, y piperidin-4-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en el nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de metilo, acetilo, hidroxiacetilo, carbamoilmetilo, N-metilaminoacetilo, N,N-dimetilaminoacetilo y pirrolidin-1-ilacetilo;

(iii) Q^1-X^2 se selecciona de piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo y (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en el nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de acetilo, hidroxiacetilo, N,N-dimetilaminoacetilo y pirrolidin-1-ilacetilo;

(jjj) Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo y (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, y en donde el pirrolidinilo en Q^1-X^2- se sustituye en el nitrógeno del anillo por un sustituyente seleccionado de N-metilaminoacetilo, N,N-dimetilaminoacetilo y pirrolidin-1-ilacetilo;

(kkk) Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A:



A

en donde:

R^4 se selecciona de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de un grupo heterociclilo monocíclico de 4, 5 ó 6 miembros que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno y nitrógeno,

y en donde Q^2 se une a X^3 por un átomo de nitrógeno del anillo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados

de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilo en R^4 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alcanoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo y (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilo en R^5 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro y (1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-3C)alquilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello), seleccionado de (1-4C)alquilo y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo

de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);

(lll) Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A como se define en (kkk) más arriba en donde:

R^4 se selecciona de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, oxo y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilo en R^4 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alcanoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo y (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilo en R^5 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi y NR^aR^b, en

donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro y (1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo seleccionado de pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino y piperazin-1-ilo, anillo que lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y oxo, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

(mmm) Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A como se define en (kkk) más arriba en donde:

R^4 se selecciona de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, metilo, oxo y acetilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo en R^4 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi y/o de

manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, vinilo, etinilo y metoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquiltio, (1-4C)alquilsulfinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (2-4C)alcanoilo, carbamoil(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-4C)alquilo, sulfamoil(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilsulfamoil(1-4C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoil(1-4C)alquilo y (2-4C)alcanoil(1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo en R^5 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, metilo y etilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, vinilo, etinilo, metoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro y metoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo seleccionado de pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino y piperazin-1-ilo, anillo que lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, metilo, etilo y oxo, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de metilo, etilo y acetilo;

(nnn) Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A como se define en (kkk) más arriba en donde:

R^4 se selecciona de carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil] carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino,

piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, metilo, oxo y acetilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en R^4 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, vinilo, etinilo y metoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, carbamoilmetilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilmetilo, N,N-di-[(1-4C)alquil] carbamoilmetilo, sulfamoilmetilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilmetilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilmetilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo, acetilo, propionilo o isobutirilo en R^5 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi, metilo y etilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, vinilo, etinilo, metoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro y metoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo seleccionado de pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino y piperazin-1-ilo, anillo que lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, metilo, y oxo, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de metilo y acetilo;

(ooo) Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A como se define en (kkk) más arriba en donde:

R^4 se selecciona de N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, metilo y oxo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en R^4 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de metoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y ciclopropilmetilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en R^5 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi, y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de metoxi;

(ppp) $Q^1\text{-}X^2$ es un grupo de la fórmula A como se define en (kkk) más arriba en donde:

R^4 se selecciona de N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es morfolino (particularmente R^4 es N,N-dimetilcarbamoilo),

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo (particularmente R^5 es hidrógeno o metilo, más particularmente metilo);

(qqq) $R^1\text{-}X^1$ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo (1-6C)alcoxi en R^1X^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, fluoro y cloro, por ejemplo $R^1\text{-}X^1$ se selecciona de metoxi, etoxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi,

2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi ó 3-hidroxi-3-metilbutoxi.

Como se observará, el grupo representado por la fórmula A en los apartes (kkk) a (ppp) más arriba contiene dos centros quirales en el anillo pirrolidinilo. Como ya se mencionó más arriba en el texto, la presente invención abarca todos los estereoisómeros del grupo de fórmula A, por ejemplo los isómeros (2R,4R), (2S,4S), (2R,4S) y (2S,4R).

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1- se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi y (1-6C)alcoxi(1-6C)alcoxi, en donde cualquier grupo (1-6C)alcoxi en R^1X^1- lleva de manera opcional uno o más sustituyentes hidroxi (convenientemente 1 ó 2) y/o un sustituyente seleccionado de amino, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo;

X^2 es un enlace directo ó $[CR^2R^3]_m$, en donde m es 1, 2 ó 3 (particularmente 1 ó 2, más particularmente 1), y R^2 y R^3 cada uno independientemente es hidrógeno, metilo, etilo o hidroxi (preferiblemente hidrógeno);

Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, carbamoilo, trifluorometilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, hidroxi(1-6C)alquilo, ciano(1-6C)alquilo, amino(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino(1-

6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino(1-6C)alquilo, amino(2-6C)alcanoilo, (1-6C)alquilamino-(2-6C)alcanoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]amino-(2-6C)alcanoilo, (1-6C)alcoxi(1-6C)alquilo, hidroxi(1-6C)alcoxi(1-6C)alquilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxicarbonil(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi(1-6C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó 2), amino(1-6C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó 2), N-(1-6C)alquilamino(1-6C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó 2) y N,N-di[(1-6C)alquil]amino(1-6C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó 2),

y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo y oxo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo o (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro y cloro; y

G^1 y G^2 cada uno independientemente se selecciona de fluoro, cloro y bromo (particularmente G^1 es fluoro y G^2 cloro);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1- se selecciona de hidrógeno, metoxi, etoxi y 2-metoxietoxi;

X^2 es un enlace directo ó $[CH_2]_m$, en donde m es 1 ó 2 (convenientemente 1);

Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado, no aromático con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 (convenientemente 1) heteroátomos seleccionados de oxígeno y nitrógeno, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, carbamoilo, (1-

4C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, ciano(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-3C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó convenientemente 2), amino(1-3C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó convenientemente 2), N-(1-4C)alquilamino(1-3C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó convenientemente 2) y N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilS(O)$_q$ (en donde q es 0, 1 ó convenientemente 2),

y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, (2-6C)alquenilo y (2-6C)alquinilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo, (2-6C)alquenilo o (2-6C)alquinilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro y cloro; y G^1 y G^2 cada uno independientemente se selecciona de fluoro, cloro y bromo (particularmente G^1 es fluoro y G^2 cloro);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1- se selecciona de hidrógeno, metoxi, etoxi y 2-metoxietoxi;

X^2 es un enlace directo ó CH_2;

Q^1 se selecciona de pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2-pirrolin-2-ilo, 2-pirrolin-3-ilo, 3-pirrolin-3-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2- 3- ó 4-homopiperidinilo, piperazin-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,6 ó 7-homopiperazinilo y azetidin-3-ilo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (1-4C)alquilo, ciano(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, trifluorometilo, carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (1-4C)alcoxi(1-3C)alquilsulfonilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino(1-3C)alquilsulfonilo y N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo y oxo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes fluoro (para producir por ejemplo 2-fluoroetilo 2,2-difluoroetil); y

G^1 y G^2 cada uno independientemente se selecciona de fluoro y cloro (particularmente G^1 es fluoro y G^2 cloro);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Valores apropiados para Q^1X^2 en esta incorporación incluyen, por ejemplo, 1-metilpirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilmetilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilmetilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilmetilo, 1-cianopiperidin-4-ilo, 1-cianopiperidin-4-ilmetilo, 1-cianometilpiperidin-4-ilo, 1-cianometilpiperidin-4-ilmetilo, 1-carbamoilmetilpiperidin-4-ilo, 1-carbamoilmetilpiperidin-4-ilmetilo.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1- se selecciona de hidrógeno y metoxi;

X^2 es un enlace directo;

Q^1 se selecciona de pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-2-ilo,

piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, cianometilo, metilo, etilo, carbamoilo, carbamoilmetilo, 2-metoxietilo, metilsulfonilo y etilsulfonilo (convenientemente metilsulfonilo y carbamoilmetilo),

y Q^1 lleva de manera opcional en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo y oxo; y

G^1 y G^2 cada uno independientemente se selecciona de fluoro, cloro y bromo (particularmente G^1 es fluoro y G^2 cloro);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Valores apropiados para Q^1X^2 en esta incorporación incluyen, por ejemplo, piperidin-4-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ilo, 1-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, 1-cianopiperidin-4-ilo, 1-cianometilpiperidin-4-ilo y 1-carbamoilmetilpiperidin-4-ilo.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1- se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-4C)alcoxi (particularmente hidrógeno y metoxi);

X^2 es un enlace directo ó CH_2;

Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 5 ó 6 miembros, completamente saturado, con 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono en el anillo,

y en donde Q^1 lleva un sustituyente en un átomo de carbono del anillo seleccionado de carbamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo y morfolino-(2-

4C)alcanoilo, o un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde el átomo de nitrógeno de cualquier grupo NH en Q^1 lleva de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo $Q^1\text{-}X^2\text{-}$ lleva de manera opcional un sustituyente oxo (=O); y

G^1 y G^2 cada uno independientemente se selecciona de fluoro y cloro (particularmente G^1 es fluoro y G^2 cloro);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

$R^1\text{-}X^1\text{-}$ se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alcoxi (particularmente hidrógeno y metoxi); $Q^1\text{-}X^2$ se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde un grupo pirrolidinilo o piperidinilo en $Q^1\text{-}X^2$ lleva uno o dos sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, hidroxi(2-4C)alcanoilo, N-(1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, N-(1-4)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, morfolino-(2-4C)alcanoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino; y G^1 y G^2 cada uno independientemente se selecciona de fluoro y cloro (particularmente G^1 es fluoro y G^2 cloro);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1- se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alcoxi (particularmente metoxi);

Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo y pirrolidin-3-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo lleva un sustituyente en la posición 5, seleccionado de N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es morfolino,

y en donde el grupo pirrolidinilo lleva de manera opcional un sustituyente en la posición 1 seleccionado de (1-4C)alquilo;

G^1 es fluoro; y

G^2 es cloro;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1- se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alcoxi (particularmente metoxi);

Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde un grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2 lleva un sustituyente en la posición 1, seleccionado de (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (2-4C)alcanoilo, hidroxi(2-4C)alcanoilo, N-(1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo y morfolino-(2-4C)alcanoilo o un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es morfolino;

G^1 es fluoro; y

G^2 es cloro;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación adicional de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo (1-6C)alcoxi en R^1X^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, fluoro, cloro (por ejemplo R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, metoxi, etoxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-hidroxi-3-metilbutoxi, siendo un valor particular para R^1-X^1 hidrógeno o (1-4C)alcoxi, más particularmente (1-4C)alcoxi, tal como metoxi);

Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, (2R)-piperidin-2-ilmetilo, (2S)-piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, (3R)-piperidin-3-ilmetilo, (3S)-piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2 lleva un sustituyente en la posición 1, seleccionado de (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (2-4C)alcanoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, hidroxi(2-4C)alcanoilo, N-(1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, N-(1-4C)alquilarmino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilo,

y en donde cualquier pirrolidinilo, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes se selecciona de fluoro, cloro, hidroxi, oxo, metilo y acetilo;

G^1 es fluoro; y

G^2 es cloro;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo (1-6C)alcoxi en R^1X^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, fluoro, cloro (por ejemplo R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, metoxi, etoxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-hidroxi-3-metilbutoxi, siendo un valor particular para R^1-X^1 hidrógeno o (1-4C)alcoxi, más particularmente (1-4C)alcoxi tal como metoxi);

Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, (3R)-pirrolidin-3-ilo, (3S)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-2-ilmetilo, (2R)-pirrolidin-2-ilmetilo, (2S)-pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, (3R)-pirrolidin-3-ilmetilo, (3S)-pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, (2R)-piperidin-2-ilmetilo, (2S)-piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, (3R)-piperidin-3-ilmetilo, (3S)-piperidin-3-ilmetilo y piperidin-4-ilmetilo, y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo en Q^1-X^2 lleva un sustituyente en la posición 1, seleccionado de morfolino(2-4C)alcanoilo;

G^1 es fluoro; y

G^2 es cloro;

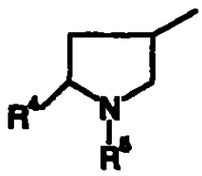
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo (1-6C)alcoxi en R^1X^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, fluoro, cloro (por ejemplo R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, metoxi, etoxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-

fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-hidroxi-3-metilbutoxi, siendo un valor particular para R^1-X^1 hidrógeno o (1-4C)alcoxi, más particularmente (1-4C)alcoxi tal como metoxi);

Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A:



A

en donde:

R^4 se selecciona de, carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de un grupo heterociclilo monocíclico, de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno y nitrógeno,

y en donde Q^2 se une a X^3 por un átomo de nitrógeno del anillo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, oxo y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilo en R^4 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alcanoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo y (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilo en R^5 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro y (1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-3C)alquilendioxi y oxo, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello), seleccionado de (1-4C)alquilo y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

G^1 es fluoro; y

G^2 es cloro;

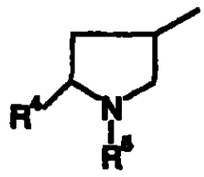
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo (1-6C)alcoxi en R^1X^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes,

seleccionados de hidroxi, fluoro, cloro (por ejemplo R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, metoxi, etoxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-hidroxi-3-metilbutoxi, siendo un valor particular para R^1-X^1 hidrógeno o (1-4C)alcoxi, más particularmente (1-4C)alcoxi tal como metoxi);

Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A:



A

en donde:

R^4 se selecciona de N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino (por ejemplo R^4 es N,N-dimetilcarbamoilo o morfolinocarbonilo, particularmente R^4 es N,N-dimetilcarbamoilo),

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, metilo y oxo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en R^4 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de metoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y ciclopropilmetilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en R^5 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi, y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de metoxi;

G^1 es fluoro; y

G^2 es cloro;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación más de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo (1-6C)alcoxi en R^1X^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, fluoro, cloro (por ejemplo R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, metoxi, etoxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi o 3-hidroxi-3-metilbutoxi, siendo un valor particular para R^1-X^1 hidrógeno o (1-4C)alcoxi, más particularmente (1-4C)alcoxi tal como metoxi);

Q^1-X^2 se selecciona de (2S,4R)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-ilo,

(2R,4S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-ilo,

(2R,4R)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-ilo,

(2S,4S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-ilo,

(2S,4R)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-ilo,

(2R,4S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-ilo,

(2R,4R)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-ilo y

(2S,4S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-ilo;

G^1 es fluoro; y

G^2 es cloro;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto preferido de la invención es, por ejemplo, es un derivado de quinazolina de la Fórmula I seleccionado de:

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi}-7-metoxiquinazolina; y

6-{[1-(carbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

o su sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto preferido de la invención, por ejemplo, es un derivado de quinazolina de la Fórmula I seleccionado de:
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il) oxilquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)metoxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]oxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metoxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metoxi}-7-metoxiquinazolina;
6-{[1-(carbamoilmetil)piperidin-4-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]oxi}-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi}-7-metoxiquinazolina; y
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(1-cianopiperidin-4-il)metoxi]-7-metoxiquinazolina;
o su sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto preferido de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de la Fórmula I seleccionado de:
6-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(*N*,*N*-dimetilaminoacetil)piperidin-4-

iloxi]-7-metoxiquinazolina;
6-[1-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)piperidin-4-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(morfolinoacetil)piperidin-4-iloxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(pirrolidin-1-ilacetil)piperidin-4-iloxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-(dimetilamino)propilsulfonil] piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]oxi}-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
6-(1-acetilpiperidin-3-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
6-[1-(acetoxiacetil)piperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-

metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-metilsulfonilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2R)-1-metilsulfonilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]metoxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6- {[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]quinazolina;
6-[(3*R*)-1-acetilpirrolidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
6-{[(2*S*)-1-acetilpirrolidin-2-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
6-{[(2R)-1-acetilpirrolidin-2-il]metoxi} -4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
6-[(1-acetilpirrolidin-3-il)metoxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-1-(N,N-dimetilsulfamoil) pirrolidin-3-iloxi]quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(morfolinoacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-1-(hidroxiacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina;

123

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-64(2R,4R)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-2-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-1-(N-metilaminoacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-1-(N,N-dimetilaminoacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(pirrolidin-1-ilacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2RS,4R)-1-metil-2-(morfolinocarbonil)-pirrolidin-4-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3*S*)-piperidin-3-iloxi]quinazolina;

6-[(3*S*)-1-acetilpiperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3*S*)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{(3*S*)-1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-3-iloxi}-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(pirrolidin-1-ilacetil)piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3*S*)-1-(pirrolidin-1-ilacetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{[(2*S*)-1-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(1-metilpiperazin-4-ilacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(1-metilpiperazin-4-ilacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(2-hidroxiisobutiril)

pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-ilcarbonil]piperidin-3-iloxi}quinazolina;
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(3,3-difluoropirolidin-1-ilacetil)piperidin-3-iloxi]quinazolina;
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]acetil]piperidin-3-iloxi}quinazolina;
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetil]piperidin-3-iloxi}quinazolina;
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[(4-acetilpiperazin-1-il)acetil] piperidin-3-iloxi}quinazolina; y
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il] metoxi}quinazolina;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Síntesis de derivados de quinazolina de la Fórmula I

Un aspecto adicional de la presente invención provee un proceso para preparar un derivado de quinazolina de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable. Se notará que durante algunos de los siguientes procesos ciertos sustituyentes pueden requerir protección para evitar su reacción indeseada. El químico experto notará cuándo se requiera tal protección, y en qué forma pueden implantarse tales grupos protectores y retirarse posteriormente.

Para ejemplos de grupos protectores, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden retirarse por cualquier método conveniente, como se describe en la literatura o conocido por el químico experto, según sea apropiado, para el retiro del grupo protector en cuestión, escogiéndose tales métodos de modo que el retiro del grupo protector se efectúe con alteración

mínima de grupos localizados en cualquier parte en la molécula.

Por consiguiente, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxi, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores ya indicados varían necesariamente con la elección del grupo protector. En consecuencia, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede retirarse por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo apropiado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede retirarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxi es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores ya indicados variarán necesariamente con la elección del grupo protector. En consecuencia, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanoilo o un grupo aroilo pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base

apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbono.

Un grupo protector apropiado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbono.

Las resinas también pueden emplearse como un grupo protector.

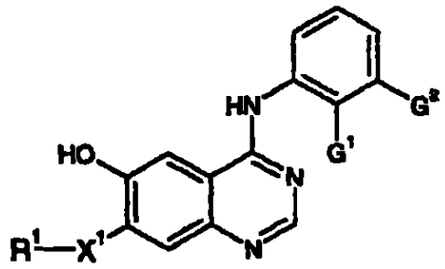
Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier fase conveniente en las síntesis usando técnicas tradicionales bien conocidas en el arte químico.

Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, pueden prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Tales procesos, cuando se usan para preparar un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, se proveen como una característica adicional de la invención y se ilustran mediante los siguientes ejemplos representativos. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). La preparación de tales materiales de partida se describe en los Ejemplos acompañantes, no limitantes. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se obtienen por procedimientos análogos a los ilustrados, los cuales se encuentran dentro de las habilidades ordinarias de un químico orgánico. La información sobre la preparación de materiales de partida necesarios o compuestos relacionados (que pueden adaptarse para formar materiales de partida necesarios) pueden

encontrarse asimismo en las siguientes Publicaciones de Solicitud y Patente, cuyos contenidos de las secciones relevantes del proceso se incorporan aquí por referencia: WO 94/27965, WO 95/03283, WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994, WO01/66099, US 5,252,586, EP 520 722, EP 566 226, EP 602 851 y EP 635 507.

La presente invención provee que derivados de quinazolina de la Fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, puedan prepararse por un proceso (a) a (h), tal como sigue (en donde las variables son como se define más arriba, a menos que se especifique lo contrario):

Proceso (a) Haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

en donde R^1, X^1, G^1 y G^2 tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario,,

con un compuesto de la Fórmula III:

$$Q^1\text{-}X^2\text{-}Lg$$

Fórmula III

en donde Q^1, X^2 tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable, en donde la reacción se efectúa convenientemente en la presencia de una base apropiada,

y, tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente.

Un grupo desplazable conveniente Lg es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi, 4-nitrobencenosulfoniloxi o tolueno-4-

sulfoniloxi (convenientemente un grupo metanosulfoniloxi, 4-nitrobencenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi).

La reacción se lleva ventajosamente a cabo en la presencia de una base. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina o diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, o por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente tal base es, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, una amida de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo amida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, o un haluro de metal alcalino suficientemente básico, por ejemplo fluoruro de cesio o yoduro de sodio. La reacción se efectúa convenientemente en la presencia de un disolvente inerte o diluyente, por ejemplo un alcanol o éster tal como metanol, etanol, 2-propanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente hidrocarburo aromático tal como tolueno, o (convenientemente) un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o dimetilsulfóxido. La reacción se efectúa convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 150°C (o el punto de ebullición del disolvente), convenientemente en el rango 20 a 90°C.

Cuando X^2 es un enlace directo una base particularmente apropiada es fluoruro de cesio. Esta reacción se lleva convenientemente a cabo en un disolvente aprótico dipolar inerte tal como N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura de desde 25 a 85°C.

Proceso (b) Modificando un sustituyente en o introduciendo un sustituyente en otro derivado de quinazolina de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba, excepto que

187

cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente.

En el arte se conocen métodos para convertir sustituyentes en otros sustituyentes. Por ejemplo un grupo alquiltio puede oxidarse a un grupo alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, un grupo ciano puede reducirse a un grupo amino, un grupo nitro puede reducirse a un grupo amino, un grupo hidroxi puede alquilarse a un grupo metoxi, un grupo carbonilo puede convertirse en un grupo tiocarbonilo (por ejemplo, usando reactivo de Lawsson), un grupo bromo puede convertirse en un grupo alquiltio, un grupo amino puede acilarse para producir un grupo alcanoilamino (por ejemplo mediante reacción con un cloruro de ácido apropiado o anhídrido de ácido) o un grupo alcanoiloxi puede hidrolizarse a un grupo hidroxi (por ejemplo un grupo acetiloxiacetilo puede convertirse en un grupo hidroxiacetilo). Convenientemente, un grupo R^1 puede convertirse en otro grupo R^1 como paso final en la preparación de un compuesto de la Fórmula I. Es también posible introducir un sustituyente en el grupo Q^1 como paso final en la preparación de un compuesto de la Fórmula I. Por ejemplo, cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo amino primario o secundario, por ejemplo un grupo NH en el anillo Q^1, puede agregarse un sustituyente al átomo de nitrógeno del grupo amino primario o secundario haciendo reaccionar el compuesto de la Fórmula I, que contiene un grupo amino primario o secundario con un compuesto de la fórmula R-Lg, en donde Lg es un grupo desplazable (por ejemplo halógeno tal como cloro o bromo) y R es el sustituyente requerido (por ejemplo (1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilo, ciano, ciano(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilsulfonilo, carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilsulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo o un grupo Q^2-X^3-, en donde Q^2-X^3- son como se define más arriba, los cuales grupos pueden sustituirse de manera opcional, como se define más arriba). Las reacciones descritas más arriba se efectúan convenientemente en la presencia de una base apropiada (tal

como las descritas más arriba en proceso (a), por ejemplo carbonato de potasio, yoduro de sodio o di-isopropiletilamina) y, convenientemente, en la presencia de un disolvente inerte o diluyente (por ejemplo los disolventes inertes y diluyentes descritos en proceso (a) tales como N,N-dimetilacetamida, metanol, etanol o cloruro de metileno). Convenientemente, cuando Q^1 lleva, por ejemplo un grupo (2-6C)alcanoilo o (1-6C)alquilsulfonilo, el cual se sustituye por un grupo NR^aR^b, como se define más arriba, el grupo NR^aR^b puede introducirse mediante reacción de un compuesto de la fórmula en donde Q^1 lleva un grupo de la fórmula Lg-(2-6C)alcanoilo o Lg-(1-6C)alquilsulfonilo, en donde Lg es un grupo desplazable adecuado tal como cloro, con un compuesto de la fórmula NHR^aR^b; en donde la reacción se realiza convenientemente en la presencia de una base apropiada y, de manera opcional, en un disolvente inerte o diluyente. Por ejemplo, un grupo pirrolidin-1-ilacetilo en Q^1 puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula I en donde Q^1 se sustituye por un grupo cloroacetilo con pirrolidina: procedimientos análogos pueden usarse para preparar sustituyentes en Q^1 tales como morfolinoacetilo, N-metilaminoacetilo, N,N-dimetilaminoacetilo. Análogamente, por ejemplo un sustituyente 3-(N,N-dimetilamino) propilsulfonilo en Q^1 puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula I en donde Q^1 lleva un sustituyente 3-cloropropilsulfonilo con di-metilamina. Ejemplos adicionales de modificar o convertir sustituyentes en otros sustituyentes son bien conocidos por los expertos en el arte, y otros métodos están contenidos en los Ejemplos acompañantes, no limitantes.

Proceso (c) Mediante retiro de un grupo protector de un derivado de quinazolina de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable.

Métodos apropiados para el retiro de grupos protectores son bien conocidos y se discuten aquí. Por ejemplo, para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 o R^1 contiene un grupo amino primario o secundario, la escisión del compuesto correspondiente de Fórmula I en donde Q^1 ó R^1 contiene un grupo amino, primario o

191

secundario, protegido.

Grupos protectores apropiados para un grupo amino son, por ejemplo, cualesquiera de los grupos protectores divulgados más arriba en el texto para un grupo amino. Métodos adecuados para la escisión de tales grupos protectores amino se divulgan igualmente más arriba en el texto. En particular, un grupo protector apropiado es un grupo alcoxicarbonilo inferior tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo, el cual puede escindirse bajo condiciones tradicionales de reacción tales como bajo hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo en la presencia de ácido trifluoroacético.

Proceso (d) Haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula II, como se define más arriba, con un compuesto de la Fórmula III, como se define más arriba, excepto que Lg es OH bajo condiciones de Mitsunobu, y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente.

Condiciones de Mitsunobu adecuadas incluyen, por ejemplo, reacción en la presencia de una fosfina terciaria apropiada y un di-alquilazodicarboxilato en un disolvente orgánico tal como THF, o convenientemente diclorometano y en el rango de temperatura 0°C - 60°C, pero convenientemente a temperatura ambiente. Una fosfina terciaria adecuada incluye por ejemplo tri-n-butilfosfina o, convenientemente, tri-fenilfosfina. Un di-alquilazodicarboxilato adecuado incluye por ejemplo dietilazodicarboxilato (DEAD) o, convenientemente, di-tert-butilazodicarboxilato. Los detalles de las reacciones de Mitsunobu se encuentran contenidos en Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol. 42, 335-656 and Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol. 28, 127-164.

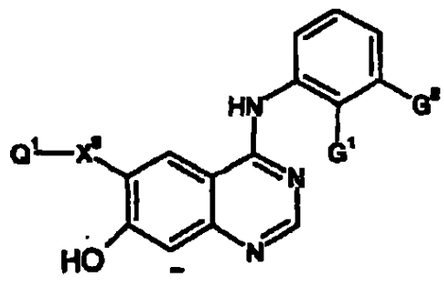
Proceso (e) Para la preparación de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde R^1-X^1 es un grupo hidroxi, mediante la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1-X^1 es un grupo (1-6C)alcoxi.

La reacción de escisión puede llevarse convenientemente a cabo por cualquiera de los muchos procedimientos conocidos para tal

192

transformación. La reacción de escisión de un compuesto de la Fórmula I en donde R^1 es un grupo (1-6C)alcoxi puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento del derivado de quinazolina con un (1-6C)alquilsulfuro de metal alcalino, tal como etanotiolato de sodio o, por ejemplo, mediante tratamiento con diarilfosfuro de metal alcalino tal como difenilfosfuro de litio. Alternativamente, la reacción de escisión puede llevarse convenientemente a cabo, por ejemplo, mediante tratamiento del derivado de quinazolina con un trihaluro de boro o aluminio tal como tribromuro de boro, o mediante reacción con un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido trifluoroacético. Tales reacciones se llevan convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte o diluyente como se define más arriba en el texto. Una reacción de escisión preferida es el tratamiento de un derivado de quinazolina de la Fórmula I con clorhidrato de piridina. Las reacciones de escisión se llevan convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, de desde 10 a 150°C, por ejemplo desde25 a 80°C.

Proceso (f) Para la preparación de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde X^1 es O, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula IV (a compuesto de Fórmula I en donde R^1-X^1 es OH):



Fórmula IV

en donde Q^1, X^2, G^1 y G^2 tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la fórmula R^1-Lg, en donde R^1 tiene cualquiera de los significados definidos más arriba, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable, en donde la reacción se efectúa convenientemente en la presencia de una base apropiada;

y, tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente. Grupos desplazables adecuados, Lg, son como se define más arriba para proceso (a), por ejemplo cloro o bromo. La reacción se realiza convenientemente en la presencia de una base adecuada. Disolventes, diluyentes y bases apropiadas incluyen, por ejemplo aquellas descritas más arriba en el texto en relación con el proceso (a).

Proceso (g)

Para la preparación de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 ó R^1 contiene un grupo (1-6C)alcoxi o (1-6C)alcoxi sustituido o un grupo (1-6C)alquilamino o (1-6C)alquilamino sustituido, la alquilación, convenientemente en la presencia de una base apropiada tal como se define más arriba en el texto para proceso a, de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde Q^1 ó R^1 contiene un grupo hidroxi o un grupo amino primario o secundario, según se estime apropiado.

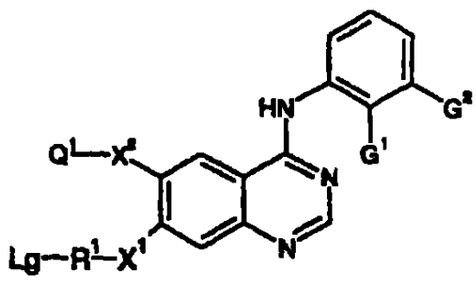
Un agente alquilante adecuado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en el arte para la alquilación de hidroxi a alcoxi o alcoxi sustituido, o para la alquilación de amino a alquilamino o alquilamino sustituido, por ejemplo un haluro de alquilo o alquilo sustituido, por ejemplo un cloruro de (1-6C)alquilo, bromuro o yoduro o un cloruro de (1-6C)alquilo sustituido, bromuro o yoduro, convenientemente en la presencia de una base apropiada como se define más arriba en el texto, en un disolvente inerte o diluyente apropiados, como se define más arriba en el texto, y a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 140°C, convenientemente a temperatura ambiente o cerca de ella. Un procedimiento análogo puede usarse para introducir grupos (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino y (1-6C)alcanosulfonilamino, sustituidos de manera opcional, en Q^1 ó R^1.

Convenientemente, para la producción de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 ó R^1 contiene un grupo (1-6C)alquilamino o (1-6C)alquilamino sustituido, puede emplearse una reacción de aminación reductora usando formaldehído o un (2-6C)alcanolaldehído (por ejemplo acetaldehído o propionaldehído). Por ejemplo, para la producción de

aquellos compuestos de la Fórmula I en donde Q^1 ó R^1 contiene un grupo N-metilo, el compuesto correspondiente, que contiene un grupo N-H, puede hacerse reaccionar con un formaldehído en la presencia de un agente reductor adecuado. Un agente reductor apropiado es, por ejemplo, un agente reductor hidruro, por ejemplo ácido fórmico, un hidruro de aluminio y metal alcalino tal como hidruro de aluminio y litio, o, convenientemente, un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente inerte o diluyente apropiados, por ejemplo tetrahidrofurano y éter dietílico para los agentes reductores más poderosos tales como hidruro de aluminio y litio, y, por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente prótico tal como metanol y etanol para los agentes reductores menos poderosos tales como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. Cuando el agente reductor es ácido fórmico, la reacción se lleva convenientemente a cabo usando una solución acuosa del ácido fórmico. La reacción se realiza a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 100°C, tal como 70 a 90°C o, convenientemente, a temperatura ambiente o cerca de ella. Convenientemente, cuando el agente reductor es ácido fórmico, grupos protectores tales como *tert*-butoxicarbonilo en el grupo NH a alquilarse (por ejemplo presentes de la síntesis del material de partida) pueden retirarse *in-situ* durante la reacción.

Proceso (h)

Para la preparación de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde R^1 se sustituye por un grupo T, en donde T se selecciona de (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilamino, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo y (1-6C)alquilsulfonilo, la reacción de un compuesto de la fórmula V:



Fórmula V

en donde Q^1, X^1, X^2, R^1, G^1 y G^2 tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable (por ejemplo cloro o bromo) con un compuesto de la fórmula TH, en donde T es como se define más arriba, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario;

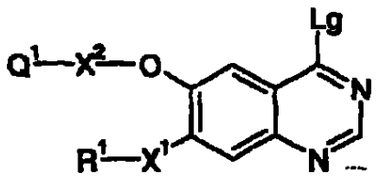
y, tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente. La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de una base apropiada. La reacción puede efectuarse convenientemente en un disolvente inerte apropiado o diluyente. Bases, disolventes y diluyentes apropiados son, por ejemplo, aquellos descritos bajo proceso (a). La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura de por ejemplo, desde 10 a 150°C, por ejemplo 30 a 60°C.

Se observará que algunos de los varios sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse por reacciones de sustitución aromática estándar o generarse mediante modificaciones tradicionales de grupo funcional, bien sea antes o bien inmediatamente después de los procesos mencionados más arriba, y como tales se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte químico. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un

haluro acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno.

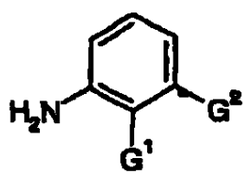
Proceso (i)

Haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI:



Fórmula VI

en donde R^1, X^1, X^2, Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable como se define más arriba, con una anilina de la fórmula VII:



Fórmula VII

en donde G^1 a G^2 tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario,, y en donde la reacción se realiza convenientemente en la presencia de un ácido apropiado,

y, tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente.

Grupos desplazables adecuados representados por Lg son como se define más arriba, en particular halógeno tal como cloro.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte o diluyente apropiados, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente

aromático tal como tolueno, un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo o sulfóxido de dimetilo. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 10 a 250°C, convenientemente en el rango 40 a 120°C o donde se usa un disolvente o diluyente a la temperatura de reflujo. Convenientemente, el compuesto de Fórmula VI puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula VII en la presencia de un disolvente prótico tal como isopropanol, convenientemente en la presencia de un ácido, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno en éter dietílico o dioxano, o ácido clorhídrico, por ejemplo una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano, bajo las condiciones descritos más arriba. Alternativamente, esta reacción puede llevarse convenientemente a cabo en un disolvente aprótico, tal como dioxano o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo en la presencia de un ácido, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno en éter dietílico o dioxano, o ácido clorhídrico. El compuesto de la fórmula VI, en donde Lg es halógeno, puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula VII en la ausencia de un ácido. En esta reacción el desplazamiento del grupo saliente de halógeno Lg resulta en la formación del ácido HLg *in-situ* y autocatálisis de la reacción. Convenientemente la reacción se lelva a cabo en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo isopropanol, dioxano o N,N-dimetilacetamida. Condiciones apropiadas para esta reacción son como se describe más arriba.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula VI puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula VII en la presencia de una base adecuada. Bases apropiadas para esta reacción son como se define más arriba bajo Proceso (a). Esta reacción se realizó convenientemente en un disolvente inerte o diluyente, por ejemplo aquellos mencionados más arriba en relación con este proceso (i);

Proceso (j)

Para la preparación de aquellos compuestos de la Fórmula I en donde

Q^1 lleva un grupo carbamoilo sustituido (tal como N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo) o un grupo Q^2-X^3-, en donde Q^2 es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno, enlazado a X^3 por un nitrógeno del anillo y X^3 es CO; el acoplamiento de un compuesto de la Fórmula I, como se define más arriba, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y en donde Q^1 lleva un grupo carboxi, con una amina primaria o secundaria o un grupo de la fórmula Q^2H, en donde Q^2H es un grupo heterocíclico que contiene un grupo NH; y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente.

La reacción de acoplamiento se lleva convenientemente a cabo en la presencia de una agente de acoplamiento apropiado, tal como una carbodiimida (por ejemplo1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida), o un agente de acoplamiento peptídico adecuado, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU). La reacción de acoplamiento se lleva convenientemente a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidinona. Convenientemente la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en la presencia de una base adecuada, tal como una amina orgánica, por ejemplo di-isopropiletilamina ó 4-dimetilaminopiridina. La reacción de acoplamiento se realice adecuadamente a -25°C a 150°C, convenientemente a temperatura ambiente.

Personas expertas en el arte notarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una forma alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos individuales del proceso, mencionados más arriba en el texto, pueden realizarse en diferente orden, y/o las reacciones individuales pueden efectuarse en fase diferente en toda la ruta (es decir, transformaciones químicas puede llevarse a cabo en diferentes intermedios a los asociados más arriba con una reacción particular).

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un

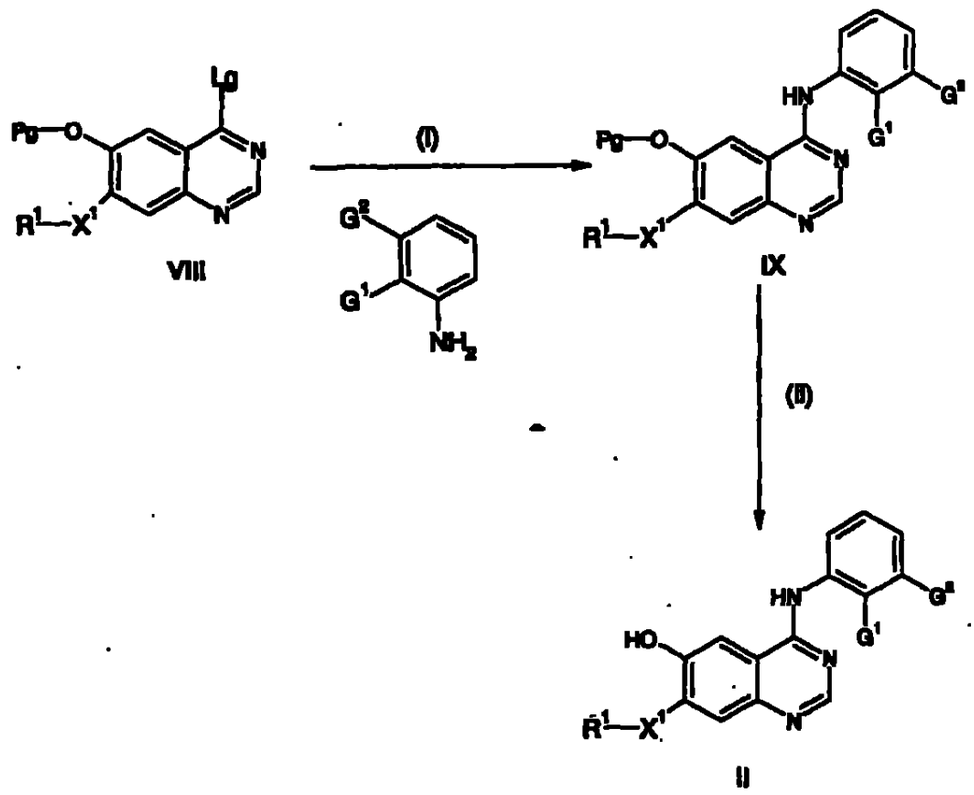
derivado de quinazolina de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido, ésta puede obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido apropiado derivativo usando un procedimiento tradicional. Para facilitar el aislamiento del compuesto durante la preparación, el compuesto puede prepararse en la forma de una sal que no es una sal farmacéuticamente aceptable. La sal resultante puede modificarse entonces por técnicas tradicionales para producir una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. Tales técnicas incluyen, por ejemplo técnicas de intercambio de iones o re-precipitación del compuesto en la presencia de un ión contrario farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo la re-precipitación en la presencia de un ácido apropiado tal como HCl para producir una sal de adición de ácido clorhidrato.

Como se menciona más arriba en el texto, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros (por ejemplo cuando Q^1 contiene un grupo pirrolidin-3-ilo). Los estereoisómeros pueden separarse usando técnicas tradicionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de un racemato, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse mediante separación en virtud de las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente, estereoisómeros particulares pueden elaborarse mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales bajo condiciones que no produzcan racemización o epimerización, o mediante derivación, con un reactivo quiral. Ejemplos de síntesis quiral adecuada y separación de isómeros se describen en los Ejemplos. Cuando se aísla un estereoisómero específico, éste se aísla de manera conveniente sustancialmente libre para otros estereoisómeros, por ejemplo que contengan menos de 20%, particularmente menos de 10% y, más particularmente, menos de 5% en peso de los otros estereoisómeros.

El la sección anterior la expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos en una manera que afecta adversamente el rendimiento del producto deseado.

Preparación de Materiales de Partida

Los compuestos de Fórmula II se obtienen en el comercio o pueden prepararse usando técnicas tradicionales o procesos análogos a los descritos en el arte previo. En particular, aquellas patentes y solicitudes enumeradas más arriba en el texto, tales como WO96/15118, WO 01/66099 y EP 566 226. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula II pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción 1:



Esquema de Reacción 1

en donde R^1, X^1, Lg, G^1 y G^2 son como se define más arriba y Pg es un grupo protector hidroxi.

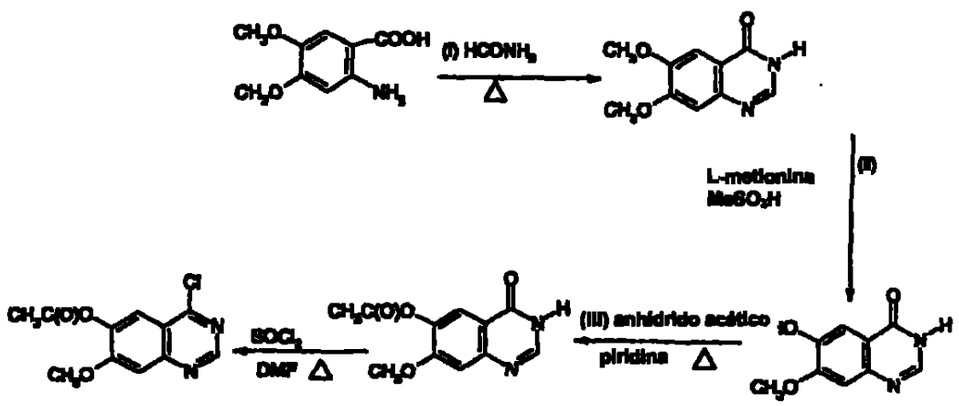
(i) Reacción convenientemente en un disolvente aprótico inerte (tal como un alcanol por ejemplo isopropanol), un disolvente aprótico (tal como dioxano) o un disolvente aprótico dipolar (tal como N,N-dimetilacetamida)

en la presencia de un ácido, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno en éter dietílico o dioxano, o ácido clorhídrico, bajo condiciones análogas a las descritas más arriba bajo proceso (i).

Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en uno de los disolventes inertes ya mencionados, convenientemente en la presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio. Las reacciones mencionadas se llevan convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, 0 a 150°C, convenientemente a temperatura de reflujo, o cerca de ella, del disolvente de reacción.

(ii) La escisión del grupo protector (Pg) puede efectuarse bajo condiciones estándar para tales reacciones. Por ejemplo, cuando el Pg es un grupo alcanoilo tal como acetilo, puede escindirse por calentamiento en la presencia de una solución de amoníaco metanólico.

Los compuestos de Fórmula VIII son conocidos o pueden prepararse usando procesos conocidos para la preparación de compuestos análogos. Si no se obtienen en el comercio, los compuestos de la fórmula (VIII) pueden prepararse por procedimientos que se seleccionan de técnicas químicas estándar, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos, estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a los procedimientos descritos en los Ejemplos. Por ejemplo, técnicas químicas estándar son como se describe en Houben Weyl. A modo de ejemplo, el compuesto de la fórmula VIII, en el cual R^1-X^1- es metoxi, Lg es cloro y Pg es acetilo, puede prepararse usando el proceso ilustrado en el Esquema de Reacción 2:



Esquema de Reacción 2

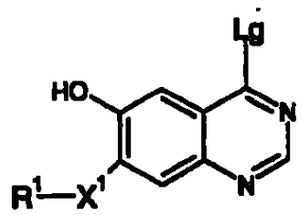
El Esquema de Reacción 2 puede generalizarse por el experto para aplicarlo a compuestos en la presente especificación que no se ilustran específicamente (por ejemplo para introducir un sustituyente distinto de metoxi en la posición 7 en el anillo de quinazolina).

Los compuestos de la Fórmula III se obtienen en el comercio o pueden prepararse usando técnicas estándar, por ejemplo como se ilustra en la Patente de los Estados Unidos 5,252,586 y WO 94/27965.

Los compuestos de la Fórmula IV pueden prepararse usando el proceso (e) más arriba, iniciando con un compuesto preparado, por ejemplo usando Proceso (a).

Los compuestos de la fórmula V pueden prepararse usando, por ejemplo proceso (a) o proceso (d) en los cuales el grupo representado por R^1 se funcionaliza apropiadamente con un grupo desplazable Lg tal como cloro o bromo.

Los compuestos de la fórmula VI pueden prepararse usando métodos tradicionales bien conocidos en el arte. Por ejemplo el grupo protector hidroxi, Pg, en un compuesto de la fórmula VIII, como se describe más arriba en el texto en el Esquema de reacción 1, se retira para producir el compuesto de la fórmula X:



X

El grupo protector Pg puede retirarse del compuesto de Fórmula X usando técnicas tradicionales.

El compuesto de la fórmula X puede acoplarse entonces con un compuesto de la Fórmula III como se define más arriba usando condiciones análogas a las descritas en Proceso (a) o Proceso (d).

Ciertos intermedios novedosos utilizados en los procesos ya mencionados se proveen como una característica adicional de la presente

invención, junto con el proceso para su preparación.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se proveen los compuestos de las fórmulas II y IX o su sal, (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables), como se define más arriba, particularmente compuestos de la Fórmula II y IX en donde R^1-X^1 es hidrógeno o (1-4C)alcoxi. Más particularmente compuestos de la Fórmula II y IX en donde R^1-X^1 es hidrógeno o (1-4C)alcoxi, y G^1 y G^2 se seleccionan de fluoro y cloro.

Análisis Biológicos

Los siguientes análisis pueden usarse para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de las tirosinas cinasas erb, como inhibidores *in-vitro* de la proliferación de células KB (células del carcinoma nasofaríngeo humano) y como inhibidores *in vivo* en el crecimiento en ratones atímicos de xenoinjertos de células neoplásicas LoVo (adenocarcinoma colorrectal).

a) Análisis de Fosforilación de Proteína Tirosina Cinasa

Esta valoración mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la fosforilación de una tirosina que contiene sustrato de polipéptido por la enzima tirosina cinasa EGFR.

Fragmentos intracelulares recombinantes de EGFR, erbB2 y erbB4 (números de acceso X00588, X03363 y L07868 respectivamente) se clonaron y expresaron en el sistema baculovirus/Sf21. Se prepararon lisados de estas células mediante tratamiento con amortiguador de lisis helado (20mM ácido N-2-hidroxietilpiperizin-N'-2-etanosulfónico (HEPES) pH7.5, 150mM NaCl, 10% glicerol, 1% Triton X-100, 1.5mM $MgCl_2$, 1mM etilen glicol-bis(β-aminoetil éter) N',N',N',N'-ácido tetraacético (EGTA), más inhibidores de proteasa y, luego, se calrificaron por centrifugación.

Se determinó la actividad cinasa constitutiva de la proteína recombinante por su capacidad de fosforilar un péptido sintético (elaborado un copolímero aleatorio de Ácido Glutámico, Alanina y Tirosina en la proporción de 6:3:1). Específicamente, inmunoplacas Maxisorb™ de 96

pozos se recubrieron con péptido sintético (0.2µg de péptido en 100µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubaron a 4°C durante la noche). Las placas se lavaron en PBS-T (solución salina tamponada con fosfato con 0.5% Tween 20), luego en 50mM HEPES pH 7.4 a temperatura de la sala para retirar cualquier exceso de péptido sintético no ligado. Se evaluó la actividad de tirosina cinasa EGFR, ErbB2 ó ErbB4 mediante incubación en placas recubiertas con péptido durante 20 minutos a 22°C en 100mM HEPES pH 7.4, trifosfato de adenosina (ATP) a concentración Km para la enzima respectiva, 10mM $MnCl_2$, 0.1mM Na_3VO_4, 0.2mM DL-ditiotreitol (DTT), 0.1% Triton X-100 con compuesto de prueba en DMSO (concentración final de 2.5%). Las reacciones se terminaron mediante el retiro de los componentes líquidos del análisis, seguido por lavado de las placas con PBS-T.

El producto fosfo-péptido inmovilizado de la reacción se detectó mediante métodos inmunológicos. Primeramente, las placas se incubaron durante 90 minutos a la temperatura de la sal con anticuerpos primarios anti-fosfotirosina que se cultivaron en el ratón (4G10 de Upstate Biotechnology). Luego de un lavado intensivo, las placas se trataron anticuerpo secundario anti-ratón de oveja conjugado con peroxidasa de rábano (NXA931 de Amersham) durante 60 minutos a la temperatura de la sala. Después un lavado adicional, se midió la actividad HRP en cada pozo de la placa colorimétricamente usando cristales de sal diamonio de 22'-sulfonato de azino-di-[3-etilbenztiazolina (6)] (ABTS™ de Roche) como sustrato.

La cuantificación del desarrollo del color y, por lo tanto, la actividad de la enzima se logró mediante medición de la absorbencia a 405nm en un lector de microplacas Molecular Devices ThermoMax. La inhibición de cinasa para un compuesto dado se expresó como valor IC_{50}. Éste se determinó mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para producir 50% de inhibición de la fosforilación en este análisis. El rango de fosforilación se calculó de los valores de control positivos (vehículo más ATP) y negativos (vehículo menos ATP).

b) Análisis de Proliferación de Células KB inducido por EGFR

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la proliferación de células KB (carcinoma naso-faríngeo humano obtenido de la American Type Culture Collection (ATCC).

Células KB (carcinoma naso-faríngeo humano obtenido de la ATCC se cultivaron en Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) que contenían 10% suero fetal bovino, 2 mM glutamina y aminoácidos no esenciales a 37°C en un incubador de aire 7.5% CO_2. Se recolectaron las células de los frascos patrón usando tripsina/ácido etilaminadiaminatetraacético (EDTA). Se midió la densidad celular usando un hemocitómetro y la viabilidad se calculó usando solución trypan blue antes de sembrarse a una densidad de $1.25x10^3$ células por pozo de una placa de 96 pozos en DMEM que contenía 2.5% suero filtrado con carbón, 1mM glutamina y aminoácidos no esenciales a 37°C en 7.5% CO_2 y se dejaron sedimentar durante 4 horas.

Luego de la adhesión a la placa, las células se tratan con o sin EGF (concentración final de 1ng/ml) y con o sin compuesto en un rango de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (1% final) antes de la incubación durante 4 días. Luego del período de incubación, se determinaron los números de células por retiro del medio por aspiración e incubación con 50µl de bomuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (patrón 5mg/ml) durante 2 horas. A continuación se retiró la solución MTT por aspiración, se dejó secar al aire y se disolvieron las células con la adición de 100µl de DMSO.

Se leyó la absorbencia de estas células solubilizadas a 540nm para cuantificar la biomasa celular. La inhibición de la proliferación se expresó como un valor IC_{50}. Éste se determinó por el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para producir una inhibición del 50% de la proliferación. El rango de proliferación se calculó de los valores de control positivo (vehículo más EGF) y negativo (vehículo menos EGF).

c) Análisis de Proliferación de Células H16N-2

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir

206

la proliferación de células H16N-2 inducida por heregulina β o EGF. Estas células epiteliales no neoplásicas [que] responden en una forma proliferante a la estimulación con EGF o heregulina β (Ram, G.R.and Etier, S.P. (1996) *Cell Growth and Differentiation,* 7, 551-561), se aislaron en tejido mamario humano (Band, V. and Sager, R. Tumour progression in breast cancer. In; J. S. Rhim and A. Dritschilo (eds.), *Neoplastic Transformation in human Cell Culture,* pp 169-178. Clifton, NJ: Humana Press, 1991) y se obtuvieron del Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney Street, Boston, Massachusetts 02115.

Las células H16N-2 se cultivaron rutinariamente en medio de cultivo (una mezcla 1:1 de medio Gibco F12 y Ham's αMEM que contenía 1% suero bovino fetal, 10mM HEPES, 1μg/ml Insulina, 12.5ng/ml EGF, 2.8μM Hidrocortisona, 2nM Estradiol, 5μM Ácido Ascórbico, 10μg/ml Transferrina, 0.1mM Fosfoetanolamina, 15nM Selenita de Sodio, 2mM Glutamina, 10nM Tri-yodo-trinoína, 35μg/ml Extracto Pituitario Bovino y 0.1mM Etanolamina) a 37°C en un incubador de aire 7.5% CO_2. Se recolectaron las células de los frascos patrón usando Tripsina/ácido etilaminadiaminatetraacético (EDTA). Se midió la densidad celular usando un hemocitómetro y se calculó la viabilidad usando solución trypan blue antes de sembrarlas a una densidad de $1.0x10^3$ células por pozo de una placa de 96 pozos en el medio ya mencionado a 37°C en 7.5% CO_2 y se dejaron sedimentar durante 72 horas.

Como continuación a esto, las células de privaron de suero durante 24 horas con la adición del medio de privación (una mezcla 1:1 de medio Gibco F12 y Ham's αMEM que contenía, 10mM HEPES, 2nM Estradiol, 5μM Ácido Ascórbico, 10μg/ml Transferrina, 0.1mM Fosfoetanolamina, 15nM Selenita de Sodio, 2mM Glutamina, y 0.1mM Etanolamina) y se incubaron a 37°C en 7.5% CO_2. Seguidamente las células se trataron con y sin un compuesto en un rango de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (1% final) durante dos horas antes de la adición de ligando exógeno (a una concentración final de 100ng/ml de heregulina β o 5ng/ml de EGF) e incubación con ligando y compuesto durante 4 días a 37°C en

7.5% CO_2.

Luego del período de incubación, se determinaron los números de células retirando el medio por aspiración e incubando con 50µl de 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2, bromuro de 5-difeniltetrazolio (MTT) (patrón 5mg/ml) durante 2 horas. A continuación se retiró la solución MTT por aspiración, se dejó secar al aire y las células se disolvieron con la adición de 100µl de DMSO.

La absorbencia de estas células solubilizadas se leyó a 540nm para cuantificar la biomasa celular. La inhibición de la proliferación se expresó como un valor IC_{50}. Éste se determinó por cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para proporcionar 50% inhibición de proliferación. El rango de proliferación se calculó de los valores de control positivos (vehículo más ligando) y negativos (vehículo menos ligando).

d) Análisis de Xenoinjerto LoVo *In vivo*

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir el crecimiento de un injerto de células tumorales LoVo (adenocarcinoma colorectal obtenido de la ATCC) en ratones atímicos Female Swiss (Alderley Park, genotipo *nu/nu*).

Se criaron y mantuvieron ratones atímicos Female Swiss (genotipo *nu/nu*) en Alderley Park en aisladores de presión negativa (PFI Systems Ltd.). Los ratones se alojaron en una instalación de barrera con ciclos luz/oscuridad de 12 horas y se les suministró alimento y agua *ad libitum*. Todos los procedimientos se llevaron a cabo en ratones con una edad mínima de 8 semanas. Xenoinjertos de células neoplásicas LoVo (adenocarcinoma colorrectal obtenido de la ATCC) se implantaron en el flanco posterior de ratones donantes mediante inyecciones subcutáneas de células $1x10^7$ recién cultivadas en 100µl de medio libre de suero por animal. El día 5 después del implante, los ratones se aleatorizaron en grupos de 7 antes del tratamiento con compuesto o control de vehículo que se administraron una vez al día a 0.1ml/kg de peso corporal. Se evaluó el volumen del tumor dos veces a la semana mediante medición bilateral con un calibre Vernier, usando la fórmula (longitud x ancho) x √(longitud x

ancho) x (π /6), en donde la longitud era el diámetro más largo a través del tumor, y el ancho era la perpendicular correspondiente. Se calculó la inhibición del crecimiento desde el inicio del tratamiento por comparación de las variaciones medias en el volumen del tumor para el control y los grupos tratados, y se evaluó la significancia estadística entre los dos grupos usando una prueba *t* de Student.

e) 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 número4-101-500), 10% M1 suplemento libre de suero (Egg Technologies; producto número 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 (~20 °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 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 (mM)	Baño (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
$MgCl_2$	1	1
$CaCl_2$	-	1.8
HEPES	10	10
glucosa	-	10
Na_2ATP	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 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.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural según lo esperado, en general la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula I, puede demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas ya indicadas (a), (b) y (c):-

Prueba (a):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, 0.001 - 10 μM;

Prueba (b):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, 0.001 - 10 μM;

Prueba (c):- IC_{50} en el rango, por ejemplo, 0.001 - 10 μM;

Prueba (d):- actividad en el rango, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día;

No se observó toxicidad fisiológicamente aceptable en la Prueba (c) con la dosis efectiva para los compuestos evaluados de la presente invención. En consecuencia, no se esperan efectos toxicológicos adversos cuando un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se definen anteriormente, se administran en los rangos de medicación definidos más adelante.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elíxires), para uso local (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas u oleosas o suspensiones), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa u oleosa para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos tradicionales usando excipientes farmacéuticos tradicionales, bien conocidos en el arte. En consecuencia, las composiciones previstas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

La cantidad de ingrediente activo, que se combina con uno o más

excipientes para producir una formulación única, variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (más convenientemente de 0.5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar desde alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para efectos terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

Cuando se usa un compuesto de la Fórmula I para efectos terapéuticos o profilácticos, éste se administrará generalmente de modo que se administre una dosis diaria en el rango, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, presentada, si se requiere, en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplea una vía parenteral. En consecuencia, por ejemplo, para administración intravensa, se usará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. Análogamente, para administración por inhalación, se empleará una dosis en el rango, por ejemplo, 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. No obstante, se prefiere la administración oral, particularmente en forma de tableta. Típicamente, las formulaciones unitarias contendrán alrededor de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Hemos descubierto que los compuestos de la presente invención poseen propiedades anti-proliferativas, tales como propiedades antineoplásicas, que se considera que se originan de su actividad inhibidora de tirosina cinasa de receptor de la familia erbB, particularmente inhibición de la tirosina cinasa de receptor EGF (erbB1). Más aún, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen una potencia

213

sustancialmente mejor contra la tirosina cinasa de receptor EGF, que contra otras enzimas tirosina cinasa, por ejemplo erbB2. Tales compuestos poseen potencia suficiente contra la tirosina cinasa de EGF, de manera que pueden usarse en una cantidad suficiente para inhibir tirosina cinasa de receptor EGF, demostrando al mismo tiempo poca, o significativamente más baja, actividad contra otras enzimas tirosina cinasa tales como erbB2. Es probable que tales compuestos sean útiles para la inhibición selectiva de tirosina cinasa de receptor EGF y son posiblemente útiles para el tratamiento efectivo de, por ejemplo tumores inducidos por EGF.

En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas solo o en parte por tirosina cinasas de receptor erbB (especialmente tirosina cinasa de receptor EGF), es decir, los compuestos pueden usarse para producir un efecto inhibidor de tirosina cinasa de receptor erbB en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento. Así, los compuestos de la presente invención proveen un método para el tratamiento de células malignas, caracterizado por la inhibición de una o más de las tirosina cinasas de receptor de la familia erbB. Particularmente los compuestos de la invención pueden usarse para producir un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico y/o anti-invasivo, mediado solo o en parte por la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las tirosina cinasas de receptor erbB, tales como tirosina cinasas de receptor EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente tirosina cinasa de receptor EGF) que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales, que inducen la proliferación y sobrevivencia de estas células neoplásicas. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de psoriasis, hiperplasia prostática benigna (BPH), aterosclerosis y restenosis y/o cáncer, proporcionando un efecto anti-proliferativo, particularmente en el tratamiento de cánceres sensibles a tirosinas cinasas de receptor erbB.

214

Tales tumores benignos o malignos pueden afectar cualquier tejido e incluyen neoplasias hemáticas tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y además tumores sólidos, por ejemplo cánceres de los conductos biliares, óseos, de la vejiga, cerebro/CNS, mama, colorrectal, del endometriales, gástricos, de cabeza y cuello, hepáticos, pulmonares, neuronales, esofágicos, ováricos, pancreáticos, de la próstata, renales, de la piel, testiculares, de la tiroides, uterinos y de la vulva.

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre.

Por lo tanto, de acuerdo con este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba, en la manufactura de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que están involucrados en los pasos de transducción de señales, que llevan a la proliferación de

215

células neoplásicas.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las familias erbB de tirosina cinasas de receptor, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que están involucradas en los pasos de transducción de señales, que lleva a la proliferación y/o sobrevivencia de células neoplásicas, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, comos e define más arriba en el texto.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación de células neoplásicas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor de las tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee a un método para proporcionar un efecto inhibidor de las tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en proporcionar un efecto inhibidor de las tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR).

216

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina cinasa EGFR.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina cinasa EGFR, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina cinasa EGFR.

Por "un efecto inhibidor selectivo de cinasa EGFR" se da a entender que el derivado de quinazolina de Fórmula I es más potente contra la tirosina cinasa de receptor EGF de lo que es contra otras cinasas. En particular, algunos de los compuestos de acuerdo con la invención son más potentes contra cinasa de receptor EGF de lo que son contra otras tirosina cinasas tales como las demás tirosina cinasas de receptor erbB, como erbB2. Por ejemplo, un inhibidor selectivo de cinasa EGFR de acuerdo con la invención es por lo menos 5 veces, preferiblemente por lo menos 10 veces más potente contra proliferación inducida por tirosina cinasa de receptor erbB2 de lo que es contra proliferación inducida por tirosina cinasa EGFR, como se determina de los valores IC_{50} relativos en un análisis apropiado (por ejemplo, el análisis H116N-2 descrito más arriba).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, de los ductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de

mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, neuronal, del esófago, de los ovarios, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y de la vulva).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para tratar un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, de los ductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, neuronal, del esófago, de los ovarios, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y de la vulva) en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, de los ductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, neuronal, del esófago, de los ovarios, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y de la vulva).

Como se menciona más arriba, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo, entre otras cosas, del anfitrión tratado, la vía de administración y la gravedad de la afección que se está tratando.

El tratamiento anti-proliferante definido más arriba en el texto puede aplicarse como una terapia única o puede incluir, además del derivado de quinazolina de la invención, cirugía tradicional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-neoplásicos:-

(i) medicamentos antiproliferativos/antineoplásicos y sus

combinaciones, como se usa en la oncología médica, tales como agentes alquilates (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, rnetotrexate, citarabina e hidroxiurea; antibióticos antineoplásicos (por ejemplo antraciclinas comoadriamicina bleomicina doxorubicina, daunomicina epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo antineoplásicos como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores reguladores por disminución de receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozole, letrozole, vorazole y exemestane) e inhibidores de 5α-reductasa tales como finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión celular cancerígena (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de facto de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina· cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo otros inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia de tirosina cinas 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)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) 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 endoteliales anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomide, inhibidores de la función αvβ3 integrina y angiostatina);

(vi) agentes de lesión vascular tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224,WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) terapias complementarias, por ejemplo las que se dirigen a los blancos enumerados más arriba, tales como ISIS 2503, un anti-ras complementario;

(viii) enfoques de terapia génica, incluidos por ejemplo enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, enfoques GDEPT (terapia de conversión de un profármaco con enzima direccionada por genes) tales como los que utilizan deaminasa de citosina, timidina cinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de resistencia multi-fármaco; y

(ix) enfoque de inmunoterapia, incluidos por ejemplo enfoques *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar al inmunogenicidad de células neoplásicas del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulador de colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la energía de las células T, enfoques que utilizan

220

células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que emplean estirpes de células neoplásicas transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el rango de administración descrito más arriba en el texto y el otro agente farmacéuticamente activo en su rango de administración aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, como se define más arriba en el texto, y un agente adicional anti-neoplásico, como se define más arriba en el texto, para el tratamiento conjunto del cáncer.

Aunque los compuestos de la Fórmula I son valiosos, en primera instancia, como agentes terapéuticos para empleo en animales de sangre caliente (incluido el hombre), también son útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de las tirosina proteína cinasas de receptor erbB. Por consiguiente, son útiles como estándares farmacéuticos para empleo en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura de la sala o a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el rango de 18-25°C;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente se efectuó usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascals; 4.5-30mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;

(iii) cromatografía significa cromatografía de destello en gel de sílice; la

cromatografía (TLC) de capa delgada se realizó en placas de gel de sílice;

(iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y / o LC-MS analítica, y los tiempos de reacción se dan con fines de ilustración únicamente;

(v) los productos finales presentaron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protones (NMR) y/o datos de espectro de masa;

(vi) los rendimientos se indican con fines de ilustración únicamente y no son necesariamente los que pueden obtenerse por un desarrollo diligente de procesos; las preparaciones se repitieron si se necesitó más material;

(vii) cuando se incluyen, los datos NMR se indican en la forma de valores delta para los principales protones de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinados a 300 MHz usando dimetilsulfóxido de perdeuterio (DMSO-d_6) como solvente a menos que se indique los contrario; se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; b, amplio;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se emplean unidades SI y símbolos;

(ix) las proporciones de solvente se dan en términos de volumen : volumen (v/v); y

(x) los espectros de masas (MS) se corrieron con una energía electrónica de 70 voltios electrónicos en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa y la se efectuó por electrospray (electroatomización); se dan los valores para m/z; generalmente, sólo se reportan los iones que indican la masa original; y, a menos que se indique lo contrario, el ión de masa citado es $(MH)^+$;

(xi) a menos que se especifique lo contrario los compuestos que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido y/o un átomo de azufre no se han resuelto;

(xii) donde se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo previo, las cantidades usadas son los equivalentes de la relación milimolar a los usados en el ejemplo previo;

(xvi) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

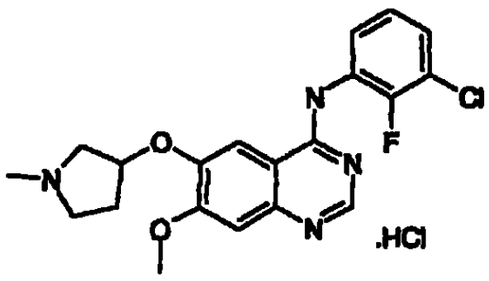
DCM	diclorometano;
DMF	*N,N*-dimetilformamida;
DMA	*N,N*-dimetilacetamida;
THF	tetrahidrofurano;
HATU	Hexafluoro-fosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio;

xvii) donde se describe una síntesis como conducente a una sal de adición de ácido (por ejemplo, sal HCl), no se confirmó la estequiometría específica de la sal.

xviii) En los Ejemplos 1 a 15 y los Ejemplos de Referencia, a menos que se indique lo contrario, todos los datos NMR se reportan en material de base libre, con sales aisladas convertidas en la forma de base libre antes de su caracterización.

Ejemplo 1

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il) oxi]quinazolina

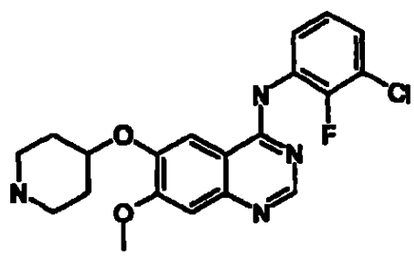


A una suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (**Ejemplo de Referencia 2**, 639 mg, 2.0 mmol) en DCM (30 ml) se agregó 1-metil-3-pirrolidinol (658 µl, 6.0 mmol) trifenil fosfina (1572 mg, 6.0 mmol). La suspensión se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1380 mg, 6 mmol) as una solución en DCM (20 ml), gota a gota en el transcurso de 15 minutos. La solución café claro resultante se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante la noche. La solución se evaporó, y el residuo se

purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 5% metanol en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron, y el producto crudo (230 mg) se re-disolvió en 1:1 metanol/DCM (5 ml). Se agregó HCl etérico (1M, 1.14 ml), y la mezcla se evaporó. La cristalización a partir de etanol / éter dietílico proporcionó el producto del título como una sal clorhidrato en la forma de un sólido cristalino blanco (154 mg, 16%): ^{1}H NMR (sal clorhidrato): 2.30 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.30-3.80 (m, 3H), 3.85-4.05 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 5.46 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.81 (s, 1H); Espectro de Masa: 403.3, 405.3.

Ejemplo 2

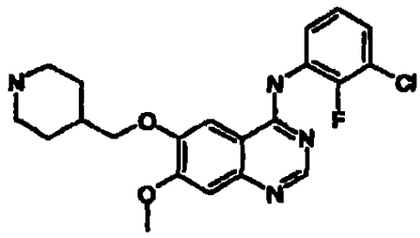
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi] quinazolina



6-{[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (Ejemplo de Referencia 3; 350 mg, 0.70 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml), y la solución reposó durante 2 horas. El exceso de ácido trifluoroacético se evaporó, y el residuo se destiló dos veces a temperatura fija con DCM. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 4% (7:1 MeOH/NH_4OH acuoso concentrado) en DCM. La evaporación de las fracciones apropiadas suministró el producto como un sólido blancuzco (270 mg, 96%); ^{1}H NMR: 1.53-1.64 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Espectro de Masa: 403.2, 405.2

Ejemplo 3

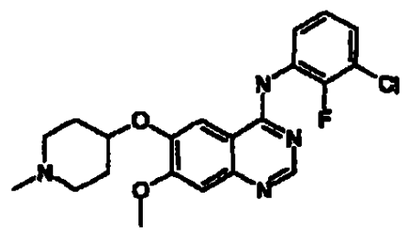
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il) metoxi]quinazolina



Se repitió el procedimiento descrito en Ejemplo 2, pero usando 6-{[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (Ejemplo de Referencia 4). El compuesto del título se obtuvo en 91% de rendimiento; ^{1}H NMR: 1.45-1.61 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.72 (br. s, 1H), 9.74 (s, 1H); Espectro de Masa: 417.4, 419.

Ejemplo 4

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpiperidin-4-il) oxi]quinazolina

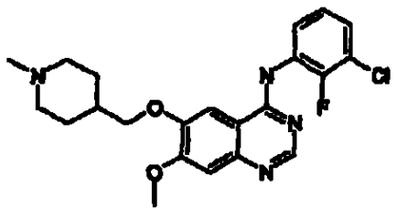


6-{[(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (Ejemplo de Referencia 3; 300 mg, 0.66 mmol) se disolvió en ácido fórmico (10 ml). Se agregó solución de formaldehído acuoso (40%, 1 ml), y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se evaporó, y el residuo se disolvió en agua (30 ml). La solución se ajustó a pH 8-9 por la adición de solución de hidróxido de sodio (1M), causando la precipitación de un sólido blanco; éste se recogió por filtración y se lavó con agua (20 ml). El producto crudo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 2.5% (7:1 MeOH /NH_4OH acuoso concentrado) en DCM. La evaporación de las fracciones apropiadas seguida por cristalización del residuo de acetonitrio suministró el producto como un sólido cristalino blanco (55 mg, 20%); ^{1}H NMR: 1.66-1.76 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.65-2.70 (m, 2H),

3.92 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Espectro de Masa: 417.2, 419.3

Ejemplo 5

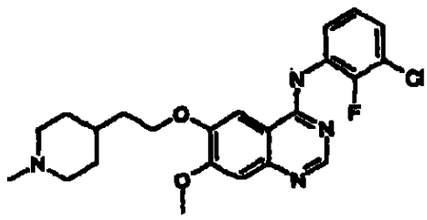
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpiperidin-4-il) metoxi]quinazolina



El procedimiento descrito en Ejemplo 4 se repitió usando 6-{[(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (*Ejemplo de Referencia 4)* para producir el compuesto del título en 42% de rendimiento después de la cristalización a partir de éter de metil *tert*-butilo, ^{1}H NMR: 1.28-1.42 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); Espectro de Masa: 431.1, 430.0

Ejemplo 6

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[2-(1-metilpiperidin-4-il) etoxi]quinazolina

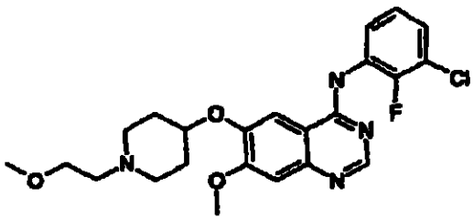


El procedimiento descrito en Ejemplo 4 se repitió usando 6-{[2-(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (***Ejemplo de Referencia 5***) para producir el compuesto del título en 60% de rendimiento después de la cristalización a partir de éter de metil *tert*-butilo; ^{1}H NMR: 1.17-1.30 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.53

(s, 1H); Espectro de Masa: 445.5, 447.

Ejemplo 7

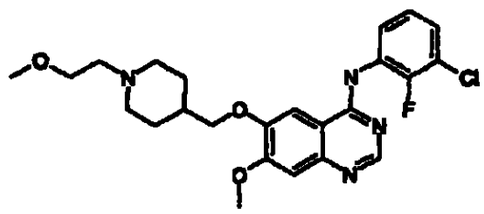
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(2-metoxietil) piperidin-4-il]oxi}quinazolina



6-{[(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina **(Ejemplo de Referencia 3;** 485 mg, 1.07 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El exceso de ácido trifluoroacético se evaporó, y el residuo se destiló dos veces a temperatura fija con DCM. El residuo se disolvió en DMA (25 ml); se agregaron carbonato de potasio (887 mg, 6.42 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (100 µl, 1.07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron más carbonato de potasio (444 mg, 3.21 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (100 µl, 1.07 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 4 horas más. El disolvente se evaporó; el residuo se dividió en porciones entre DCM (50 ml) y agua (50ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x 30 ml) y las extracciones se combinaron con la capa DCM. Las fracciones DCM combinadas se filtraron a través de un papel de filtro tratado con silicona y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 2% (7:1 MeOH/NH_4OH acuoso concentrado) en DCM. La evaporación de las fracciones apropiadas seguida por cristalización del residuo de acetonitrilo suministró el producto como un sólido cristalino blanco (153 mg, 38%); ^{1}H NMR: 1.60-1.75 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.75-2.82 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.51 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Espectro de Masa: 461.2, 463.2

Ejemplo 8

4-(3-Cloro-2-fluoroanilin)-7-metoxi-6-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]metoxi}quinazolina

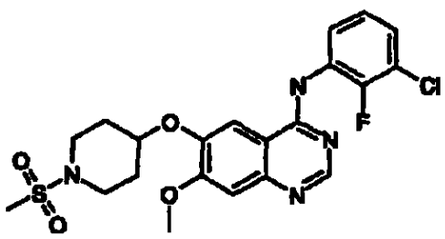


.HCl

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)metoxi] quinazolina (**Ejemplo 3**, 104 mg, 0.25 mmol) se disolvió en DMA (5 ml). Se agregaron carbonato de potasio (138 mg, 1.00 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (24 µl, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Se agregaron más carbonato de potasio (138 mg, 1.00 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (24 µl, 0.25 mmol); se continuó el calentamiento a 60°C durante 4 horas más. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x 10 ml) y las extracciones se combinaron con la capa DCM. Las fracciones DCM combinadas se filtraron a través de un papel de filtro tratado con silicona y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 2.5% (7:1 MeOH / NH_4OH acuoso concentrado) en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron, y el producto crudo (40 mg) se redisolvió en 1:1 metanol/DCM (5 ml). Se agregó HCl etérico (1M, 0.5 ml), y la mezcla se evaporó. La cristalización a partir de *iso*-propanol / éter dietílico suministró el producto del título como una sal clorhidrato, un sólido amarillo (28 mg, 20%); ^{1}H NMR (sal clorhidrato): 1.60-1.75 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.08 (br. s, 1H): Espectro de Masa: 475.5, 477

Ejemplo 9

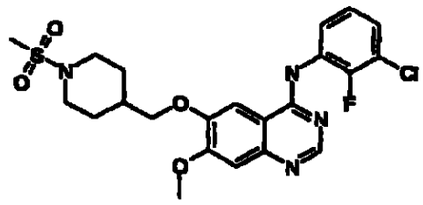
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]oxi}-7-metoxiquinazolina



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi] quinazolina (**Ejemplo 2**, 1360 mg, 3.38 mmol) se disolvió en DCM (40 ml), y se agregó diisopropiletilamina (882 µl, 5.07 mmol). Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (392 µl, 5.07 mmol), y la solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 2% (7:1 MeOH / NH_4OH acuoso concentrado) en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron, y el residuo se cristalizó de aceto de etilo / hexano para suministrar el producto como un sólido cristalino blanco (650 mg, 40%); ^{1}H NMR: 1.80-1.90 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.55 (s, 1H); Espectro de Masa: 481.2, 483.1

Ejemplo 10

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino-6-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metoxi}-7-metoxiquinazolina

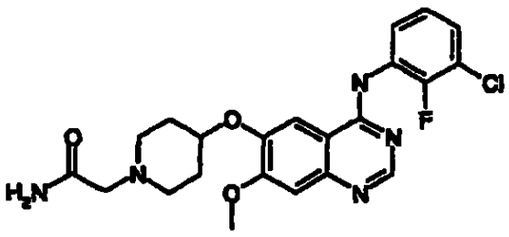


El procedimiento descrito en Ejemplo 9 se repitió usando 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)metoxi]quinazolina (Ejemplo 3). Así se obtuvo el compuesto siguiente en 71% de rendimiento después de la trituración con éter dietílico; ^{1}H NMR: 1.31-1.47 (m, 2H), 1.90-2.07 (m, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.56-3.67 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.61, (s, 1H); Espectro de Masa: 495.4, 497.4

Ejemplo 11

229

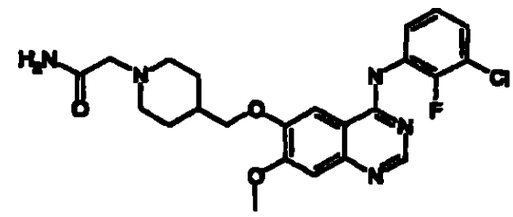
6-{[1-(Carbamoilmetil)piperidin-4-il] xi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina (**Ejemplo 2**, 70 mg, 0.17 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), y se agregó diisopropiletilamina (45 µl, 0.26 mmol). Se agregó 2-bromoacetamida (36 mg, 0.26 mmol), y la solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 3% (7:1 MeOH / NH_4OH acuoso concentrado) en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron, y el residuo se cristalizó de acetonitrilo para suministrar el producto como un sólido cristalino blanco (48 mg, 60%); ^{1}H NMR: 1.70-1.84 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.54 (m, 1H), 7.08 (br s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Espectro de Masa: 460.5, 462.4.

Ejemplo 12

6-{[1-(Carbamoilmetil)piperidin-4-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina

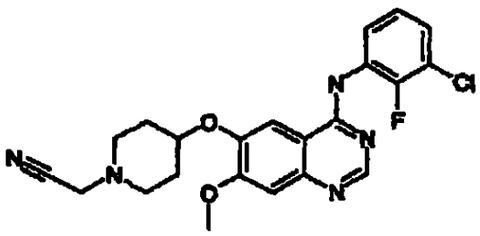


El procedimiento de Ejemplo 11 se repitió pero usando 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)metoxi]quinazolina (Ejemplo 3). El compuesto del título se obtuvo en 44% de rendimiento después de la cristalización a partir de acetonitrilo; ^{1}H NMR: 1.34-1.50 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (d,

2H), 7.04-7.16 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); Espectro de Masa: 474.4, 476.4

Ejemplo 13

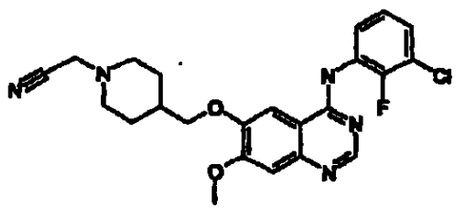
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]oxi}-7-metoxiquinazolina



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi] quinazolina (Ejemplo 2, 70 mg, 0.17 mmol) se disolvió en DMA (5 ml). Se agregaron carbonato de potasio (96 mg, 0.70 mmol) y cloroacetonitrilo (17 µl, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x 10 ml) y las extracciones se combinaron con la capa DCM. Las fracciones DCM combinadas se filtraron a través de un papel de filtro tratado con silicona y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 2% (7:1 MeOH / NH_4OH acuoso concentrado) en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron, y el residuo se trituró con éter dietílico, suministrando el producto como un sólido blanco (28 mg, 36%); ^{1}H NMR: 1.67-1.80 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.55 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Espectro de Masa: 442.4, 444.4.

Ejemplo 14

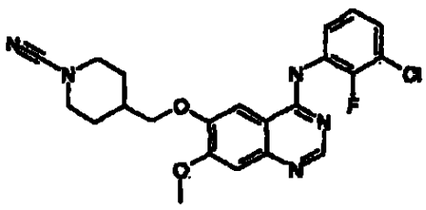
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il] metoxi}-7-metoxiquinazolina



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il) metoxi]quinazolina (**Ejemplo 3**, 104 mg, 0.25 mmol) se disolvió en DMA (5 ml). Se agregaron carbonato de potasio (138 mg, 1.00 mmol) y cloroacetonitrilo (17 µl, 0.25 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Se agregaron más carbonato de potasio (138 mg, 1.00 mmol) y cloroacetonitrilo (17 µl, 0.25 mmol), y se continuó el calentamiento a 60°C durante 4 horas más. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x 10 ml) y las extracciones se combinaron con la capa DCM. Las fracciones DCM combinadas se filtraron a través de un papel de filtro tratado con silicona y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 2% (7:1 MeOH / NH_4OH acuoso concentrado) en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron. El residuo se purificó aún más usando HPLC de fase reversa, eluyendo con 5 a 95% acetonitrilo en agua que contenía 0.2% ácido trifluoroacético. Las fracciones apropiadas se combinaron; el acetonitrilo se evaporó de la solución, y la solución acuosa resultante se ajustó a pH 8 usando amoníaco acuoso concentrado. La suspensión resultante se extrajo dos veces con DCM, y las extracciones se combinaron, se filtraron a través de un papel de filtro tratado con silicona, y se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto como un sólido blanco (10 mg, 9%); ^{1}H NMR: 132-1.46 (m, 2H), 1.75-1.92 (m, 3H), 220 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); Espectro de Masa: 456.4, 458.4

Ejemplo 15

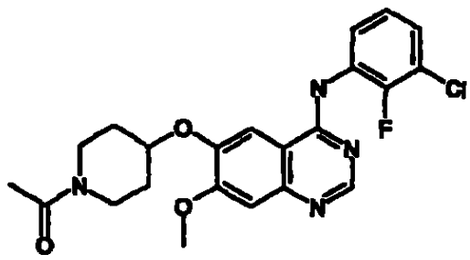
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(1-cianopiperidin-4-il)metoxi]-7-metoxiquinazolina



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)metoxi] quinazolina (**Ejemplo 3**, 104 mg, 0.25 mmol) se disolvió en DCM (10 ml), y se agregó diisopropiletilamina (48 µl, 0.28 mmol). Se agregó solución de bromuro cianógeno (3M en DCM, 92µl, 0.28 mmol), y la solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 2% (7:1 MeOH / NH_4OH acuos concentrado) en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron, y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el producto como un sólido blanco (75 mg, 68%); ^{1}H NMR: 1.34-1.50 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.99 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.57 (s, 1H): Espectro de Masa: 442.4, 444.4.

Ejemplo 16

6-(1-Acetilpiperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina



Cloruro de acetilo (179 mg) se agregó a una solución de diclorhidrato de 6-(piperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (1 g) y diisopropiletilamina (735 mg) en cloruro de metileno que se enfrió a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó calentar a la temperatura de la sala. La mezcla de reacción se adsorbió en sílice y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 90/10).

Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título como una espuma incolora (0.655 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.54 -1.78 (m, 2H), 1.91-2.10 (m, 5H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.66- 3.76 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Espectro de Masa : $(M+H)^+$ 445.

El material de partida diclorhidrato de 6-(piperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina se preparó en la siguiente forma:

6-Acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina, (Ejemplo 25-5 de WO01/66099; 10.0g, 39.6 mmol) se agregó en porciones una solución 7N agitada de amoníaco metanólico (220 ml) enfriada a 10°C en un baño de hielo/agua. Luego de agitar durante una hora, el precipitado se filtró, 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 ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 3.96 (s, 3H); 7.25 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 211

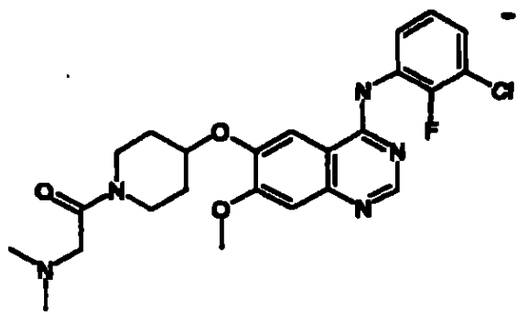
Di-tert-butilazodicarboxilato (9.22 g) en cloruro de metileno (20 ml) se agregó lentamente a una suspensión agitada de 4-cloro-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (5.63 g), 4-hidroxi-1-tert-butoxicarbonilpiperidina (8.06 g) y trifenilfosfina (10.5 g) en cloruro de metileno (100 ml) a 5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó entonces bajo vacío y se adsorbió en sílice y el producto se eluyó con isohexano/acetato de etilo/trietilamina (75/24/1 seguido por 70/29/1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar tert-butil 4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato como un sólido blanco (10.3g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.40 (s, 9H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.60 -3.70 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.89 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 394.

234

4.0M HCl en dioxano (4.0 ml) se agregó a una suspensión de tert-butil 4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-carboxilato (2.62 g) y 3-cloro-2-fluoroanilina (1.08 g) en *iso*-propanol (50 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 100°C durante 2 horas. El precipitado amarillo se filtró caliente y se lavó con *iso*-propanol seguido por éter dietílico y se secó bajo vacío para suministrar 6-(piperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina como una sal de di-clorhidrato (2.38g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.84-1.99 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 3.12-3.33 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 5.08 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.84-8.94 (m, 2H), 8.99-9.11 (m, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

Ejemplo 17

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(*N*,*N*-dimetilaminoacetil) piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina



Una suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(cloroacetil) piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (0.14 g) y yoduro de sodio (0.1 g) en una solución etanólica de dimetilamina (33%) (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se evaporó bajo vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se purificó por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (100/0 a 85/15). Las fracciones que contenían el producto del título se combinaron y evaporaron bajo vacío y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el producto del título como un sólido cristalino (0.085 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.56 -1.78 (m, 2H), 1.92-2.08 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.30-3.48 (m, 2H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.75 (m, 1H),

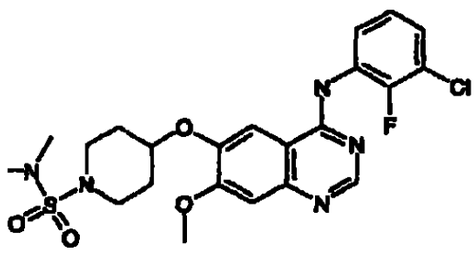
7.21 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Espectro de Masa : $(M+H)^+$ 488.

El material de partida 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(cloroacetil)piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina se preparó en la siguiente forma:

Cloruro de cloroacetilo (135 mg) se agregó a una solución de diclorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina (500 mg) (material de partida para Ejemplo 16) y diisopropiletilamina (368 mg) en cloruro de metileno (15ml) que se enfrió a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó calentar a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se adsorbió en sílice y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 94/6). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y se repurificaron por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 96/4). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(cloroacetil)piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina como un sólido cristalino (0.33 g): Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.60-1.83 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.67-3.86 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); Espectro de Masa:$(M+H)^+$ 479.

Ejemplo 18

6-[1-(*N*,*N*-Dimetilsulfamoil)piperidin-4-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina



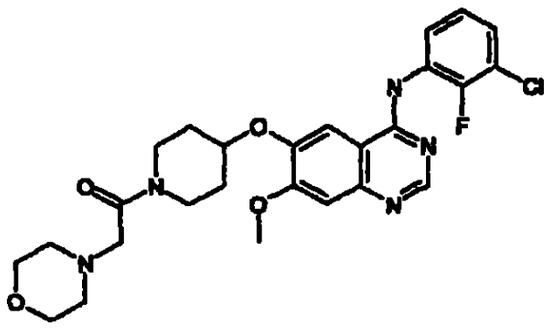
Cloruro de dimetilsulfamoilo (90 mg) se agregó a una solución de

2360

diclorhidrato de 6-(piperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (250 mg)(material de partida Ejemplo 16) y diisopropiletilamina (184 mg) en cloruro de metileno (10ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adsorbió en sílice y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío y el residuo se trituró con éter dietílico para producir el producto del título como un sólido blanco (0.23 g); espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.72-1.86 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.76 (s, 6H); 3.12-3.23 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.43-7.54 (m, 2H), 5 7.85 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.52 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 510.

Ejemplo 19

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(morfolinoacetil)piperidin-4-iloxi]quinazolina

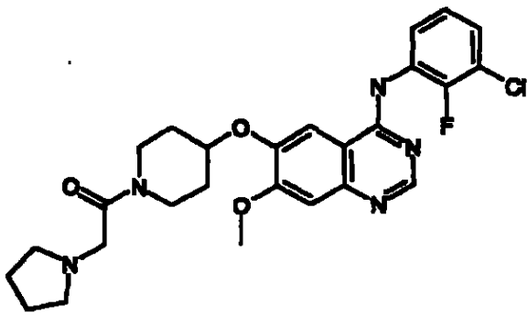


Una suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(cloroacetil) piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (0.15 g) (material de partida para Ejemplo 17) y yoduro de sodio (0.02 g) en morfolina (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó bajo vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno/metanol. Esto se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto del título se combinaron y evaporaron bajo vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para suministrar el producto del título como un sólido

cristalino beige (0.105 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 y CD_3COOD) 1.57-1.80 (m, 2H), 1.91-2.12 (m, 2H), 2.40-2.51 (m, 4H), 3.14-3.48 (m, 4H), 3.52-3.61 (m, 4H), 3.81-3.90 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 530.

Ejemplo 20

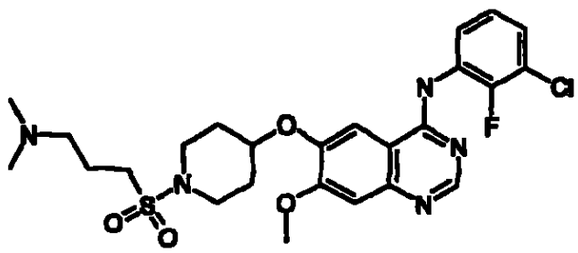
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(pirrolidin-1-ilacetil) piperidin-4-iloxi]quinazolina



Una suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(cloroacetil) piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (0.15 g)(material de partida usado en Ejemplo 17) y yoduro de sodio (0.02 g) en pirrolidina (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se evaporó bajo vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno/metanol. Esto se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 92/8). Las fracciones que contenían el producto del título se combinaron y evaporaron bajo vacío y el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para suministrar el producto del título como un sólido cristalino blanco (0.085 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.57-1.77 (m, 6H), 1.92-2.09 (m, 2H), 3.20-3.48 (m, 8H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.2-7.31 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 514.

Ejemplo 21

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-(dimetilamino)propilsulfonil] piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina



Una suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-cloropropilsulfonil]piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina (0.15 g) y yoduro de sodio (0.03 g) en una solución etanólica de dimetilamina (33%) (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (100/0 a 88/12). Las fracciones que contenían el producto del título se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título (0.105g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.75-1.87 (m, 4H), 2.0-2.11 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.30 (t, 2H), 3.05-3.14 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.69 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 552

El material de partida 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-cloropropilsulfonil]piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina se preparó en la siguiente forma:

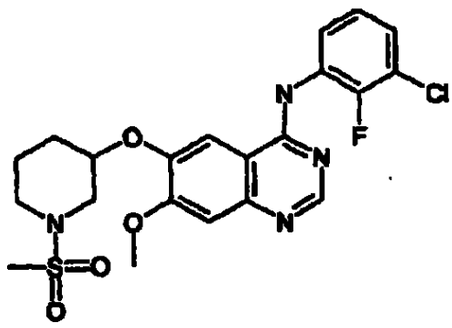
Cloruro de 3-cloropropanosulfonilo (174 mg) se agregó a una solución de diclorhidrato de 6-(piperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (190 mg; material de partida para Ejemplo 16) y diisopropiletilamina (140 mg) en cloruro de metileno (5ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se adsorbió en sílice y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 94/6). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-cloropropilsulfonil]piperidin-4-iloxi} -7-metoxiquinazolina como una goma

234

café (0.15 g); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 543.

Ejemplo 22

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina



Cloruro de metanosulfonilo (42 mg) se agregó a una solución de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (134 mg) y diisopropiletilamina (65 mg) en cloruro de metileno (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se adsorbió en sílice y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol(100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto del título se combinaron y evaporaron bajo vacío y el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para suministrar el producto del título como una mezcla de los isómeros 3R y 3S (0.10 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 y CD_3COOD) 1.54-2.07 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.21-3.37 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 481.

El material de partida 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi) quinazolina se preparó en la siguiente forma:

Cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (4.4 g) se agregó a una solución agitada de tert-butil 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato (4.0 g) y piridina (2.25 ml) en cloruro de metileno (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La solución se evaporó bajo

240

vacío y se trituró con éter dietílico y se filtró para retirar los sólidos indeseados. Los licores de éter dietílico se evaporaron bajo vacío y se disolvieron en cloruro de metileno antes de la purificación por cromatografía de columna en sílice eluyendo con acetato de etilo/isohexano (20/80). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar tert-butil 3-[(4-nitroenil)sulfoniloxi]piperidin-1-carboxilato como un sólido cristalino amarillo (6.77 g); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.43 (s, 9H), 1.40-1.54 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 3H), 3.22-3.60 (m, 4H), 4.67 (m, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.40 (s, 2H).

Dimetilformamida (23 ml) se agregó a 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina, tert-butil 3-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi] piperidin-1-carboxilato (1.93 g) y fluoruro de cesio (2.28 g). La mezcla de reacción se agitó entonces a la temperatura de la sala 1 durante 4 días. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío y se dividió en porciones entre cloruro de metileno y agua. Las soluciones se filtraron para retirar los sólidos insolubles y el cloruro de metileno se lavó con agua y salmuera saturada y se adsorbió en sílice. El producto se purificó entonces por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 94/6). Las fracciones que contenían el producto requerido se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-3-iloxi)-7-metoxiquinazolina como una goma amarilla (0.67 g); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 503.

Ácido trifluoroacético (5ml) se agregó a una solución de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-(1-tert-butoxicarbonilpiperidin-3-iloxi)-7-metoxiquinazolina (0.67 g) en cloruro de metileno (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó para producir 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-

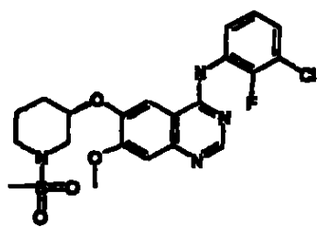
iloxi)quinazolina (0.28g); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

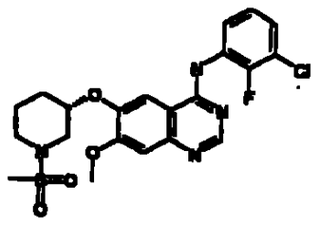
El material de partida 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina usado anteriormente se preparó en la siguiente forma:

6-Acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (Ejemplo 25-5 en WO01/66099; 10.Og, 39.6 mmol) se suspendió en acetonitrilo (400 ml) y se agregaron 3-cloro-2-fluoroanilina (6.05g, 41.6 mmol) y cloruro de hidrógeno (4.0M solución en 1,4-dioxano) (10.4 ml, 41.6 mmol). La mezcla de reacción se hizo refluir durante una hora y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se extrajo por filtración, se lavó con acetonitrilo y éter dietílico para producir un sólido blanco. Este sólido se agregó en porciones a una solución 7N agitada de amoníaco metanólico (400 ml). La mezcla se agitó durante dos horas y el precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo seguido por éter dietílico y se secó bajo vacío para suministrar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina como un sólido blanco (12.1g, 95%); Espectro ^{1}H NMR: ($DMSOd_6$) 3.95 (s, 3H); 7.18 (s, 1H) ; 7.20-7.25 (m, 1H); 7.39-7.44 (m, 1H); 7.47-7.52 (m, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 9.45 (br.s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 320.

Ejemplo 22.1

Resolución a 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(metilsulfonil) piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina y 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina





La mezcla racémica obtenida en Ejemplo 22 (36 mg) se resolvió en los enantiómeros 3R y 3S por HPLC quiral usando las siguientes condiciones:

242

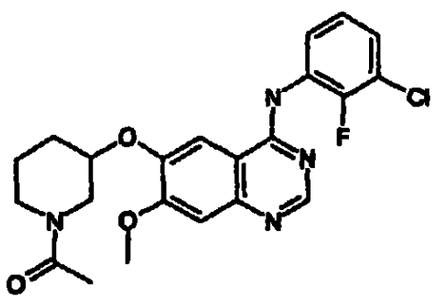
Columna	10µm Chiralpak AS (20mm x 250mm) No. AS00CJ-IB004
Eluyente	Iso-hexano/etanol (80/20)
Temperatura del horno	Ambiente
Flujo	10 ml/min
Longitud de onda	254nm
Concentración de la muestra	0.9 mg/ml en etanol
Tiempo de ejecución	110 minutos

Primer enantiómero eluido (10.1 mg); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.60-1.80 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.70 (dd, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.70-4.90 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.50 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 481.

Segundo enantiómero eluido (18.7 mg); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.60-1.80 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 1H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.70 (dd, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.70-4.90 (m, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.50-7.70 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.50 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 481.

Ejemplo 23

6-(1-Acetilpiperidin-3-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina

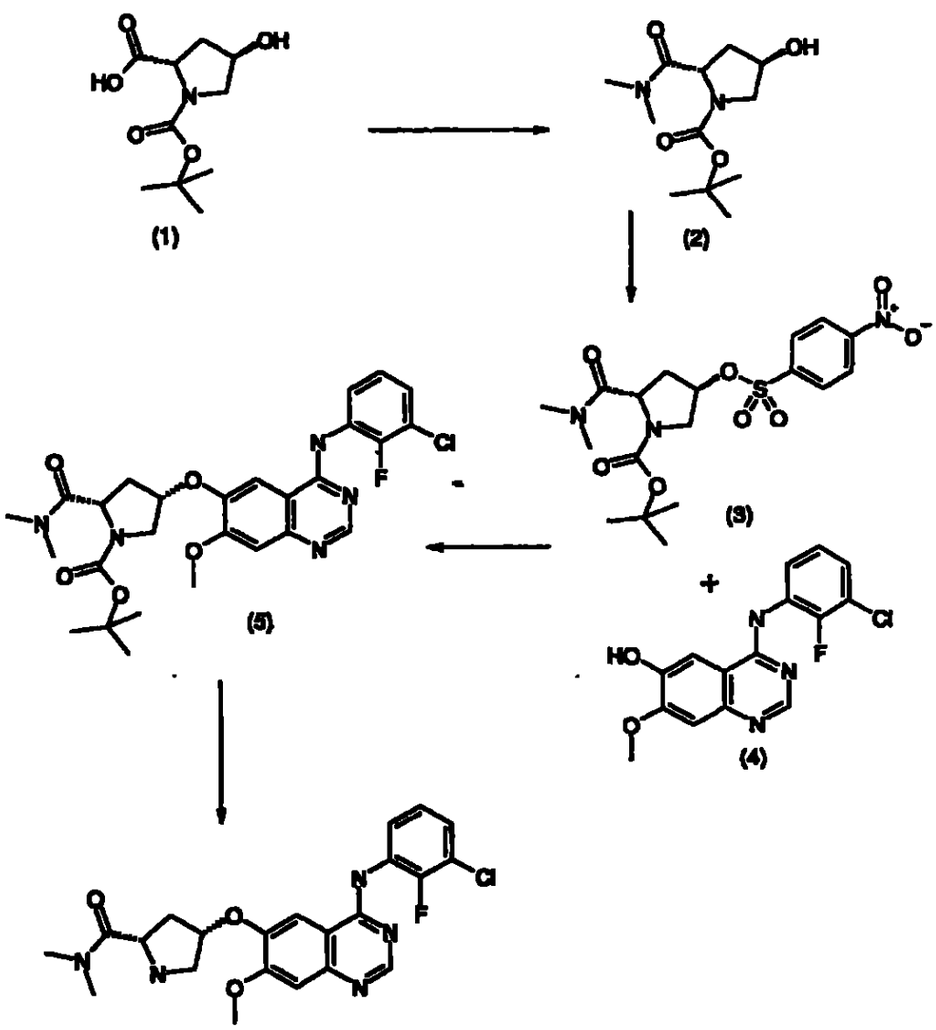


Cloruro de acetilo (27 mg) se agregó a una solución de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxiquinazolina (material de partida descrito en Ejemplo 22; 134 mg) y diisopropiletilamina (65 mg) en

cloruro de metileno (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto requerido se combinaron y evaporaron para producir el producto del título (0.07 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 a 373K) 1.52-1.62 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 1H), 3.43-3.64 (m, 3H), 3.82-4.04 (m, 4H), 4.58 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 445.

Ejemplo 24

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil) pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina



2 44

Ácido trifluoroacético (5 ml) se agregó a una solución de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (0.17 g) en cloruro de metileno (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío y el residuo se disolvió en metanol (saturado con amoníaco)/cloruro de metileno, se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (100/0 a 85/15). Las fracciones que contenían el producto requerido se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título como una goma incolora, la cual cristalizó luego de reposar (0.13 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 y CD_3COOD) 1.85-1.96 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 460.

El material de partida 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina se preparó en la siguiente forma:

Clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (2.48 g) se agregó a una suspensión agitada de *N*-tert-butoxicarbonil-L-hidroxiprolina (2.0 g), 4-(dimetilamino)piridina (5.28 g) y clorhidrato de dimetilamina (1.4 g) en cloruro de metileno (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico (1.0 M), bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada antes de secar sobre sulfato de magnesio. El producto se purificó entonces por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar (2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)pirrolidina como una goma incolora (1.01 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.29-1.40 (m, 9H), 1.74-1.83 (m, 1H),

2.04-2.15 (m, 1H), 2.80- 2.87 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.95 (d, 1H).

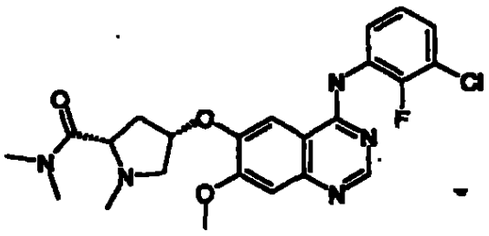
Cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (0.895 g) se agregó a una solución agitada de (2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxi-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)pirrolidina (0.993 g) y piridina (0.6 g) en cloruro de metileno (10 ml) y se agitó a 4°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico acuoso (1.0 M), bicarbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto se purificó entonces por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto requerido se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar (2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)-4-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi]pirrolidina como una goma amarilla (0.685 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.30-1.36 (s, 9H), 1.98-2.07 (m, 1H); 2.37-2.48 (m, 1H); 2.83 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.47 (d, 2H).

Dimetilformamida (8 ml) se agregó a 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.489 g; preparada como se describe en los materiales de partida para Ejemplo 22), (2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi]pirrolidina (0.678 g) y fluoruro de cesio (0.697 g). La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura de la sala durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno/metanol y se adsorbió en sílice. El producto se purificó entonces por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron. El residuo se repurificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de acetato de etilo/metanol (100/0 a 92/8). Las fracciones que contenían el producto requerido se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-

butoxicarbonil)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina como una goma incolora, la cual cristalizó al reposar (0.36 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 @ 373K) 1.41 (s, 9H), 1.99 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 7H); 3.44 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.70 (t, 1H), 5.10 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 560.

Ejemplo 25

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina

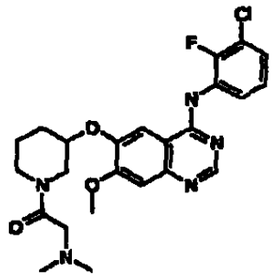


4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (preparada como se describe en Ejemplo 24; 0.18 g), ácido fórmico (0.31 ml) y formaldehído (0.51 ml) se calentaron a 85°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó bajo vacío. El residuo resultante se dividió en porciones entre cloruro de metileno/n-propanol y bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron bajo vacío para proporcionar un sólido cristalino blanco. El sólido se lavó con agua, se disolvió en cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró bajo vacío para suministrar el producto del título (0.11 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.87 (t, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 5.04 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 474.

247

Ejemplo 26

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[-1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina



6-[1-(Cloroacetil)piperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (470 mg, 0.98 mmol) se trató con una solución al 33% de dimetilamina en etanol (20 ml) y se agitó a la temperatura de la sala durante 3 horas. El disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (9/1). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío. El residuo se volvió a pasar por la columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron para producir el producto del título (185 mg, 39%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 a 100 °C) 1.40-1.65 (m, 1H); 1.75-1.95 (m, 2H); 2.00-2.30 (m, 7H); 3.05 (dd, 2H); 3.40-3.62 (m, 2H); 3.62-3.75 (m, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.45-4.65 (m, 1H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.30-7.47 (m, 1H); 7.50-7.7 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 488.

El material 6-[1-(cloroacetil)piperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina se preparó en la siguiente forma:-

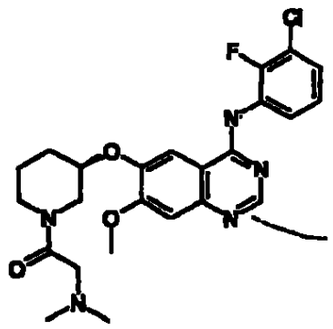
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (430 mg, 1.07 mmol) (preparada como se describe en Ejemplo 22 bajo preparación del material de partida), cloruro de cloroacetilo (126mg, 1.12 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (519 mg, 4.02 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se agitó a temperatura de la sala durante 2 horas. El disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con

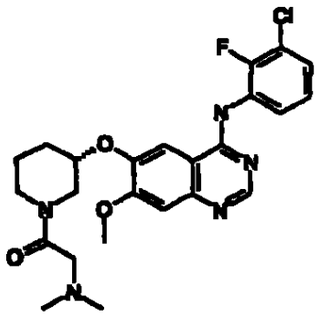
247

amoníaco) (92/8) disolvente. El retiro del disolvente bajo vacío produjo 6-[1-(cloroacetil)piperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina como una goma amarilla (470 mg). Este material se usó sin ninguna purificación posterior); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 479.

Ejemplo 26.1

Resolución a 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina y 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(N,N-dimetilaminoacetil) piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina





La mezcla racémica obtenida en Ejemplo 26 (320mg) se resolvió en los enantiómeros 3R y 3S por HPLC quiral usando las siguientes condiciones:

Columna	Merck 50mm 20µm Chiralpak AS VCSP No. AS00SC-JG001
Eluyente	Iso-Hexano/EtOH 80/20
Temperatura del horno	Ambiente
Flujo	40ml/min
Longitud de onda	254nm
Concentración de la muestra	10mg/ml en EtOH/Acetonitrilo 80/20
Tiempo de ejecución	110 minutos

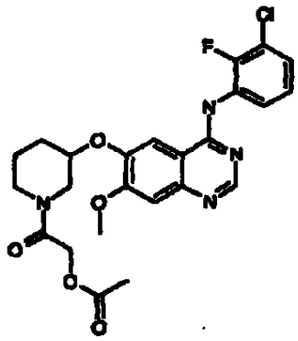
Primer enantiómero eluido (103mg); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 488.

Segundo enantiómero eluido (97mg); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 488.

249

Ejemplo 27

6-[1-(Acetoxiacetil)piperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina

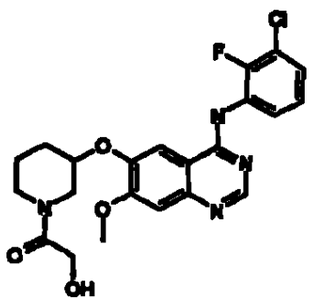


Una suspensión de diclorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (1.0 g, 2.28 mmol; preparada como se describe en Ejemplo 45) en cloruro de metileno (30 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (1.21 g, 9.33 mmol) y se agitó a temperatura de la sala durante 30 minutos. La solución resultante se enfrió a 0°C en una atmósfera de nitrógeno, se agregó cloruro de acetoxiacetilo (354 mg, 2.60 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a la temperatura de la sala con agitación. El disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (98/2) disolvente. Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título (1.0 g, 87%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 a 100 °C) 1.50-1.60 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 2H), 2.03 (s, 3H); 2.04-2.10 (m, 1H); 3.40-3.60 (m, 3H); 3.78-3.86 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.52-4.60 (m, 1H); 4.75 (d, 2H); 7.20-7.28 (m, 2H); 7.38-7.44 (m, 1H); 7.54-7.64 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 9.22 (bs, 1H);

Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 503

Ejemplo 28

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina

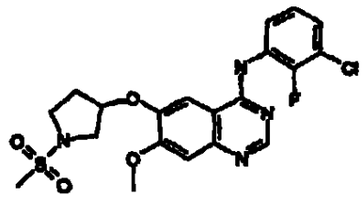


6-[1-(Acetoxiacetil)piperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (930 mg, 1.85 mmol) (preparada como se describe en Ejemplo 27) y carbonato de potasio (385 mg, 2.79 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a la temperatura de la sala durante 3 horas. El disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (92/8). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron. El residuo se trituró con acetona, se filtró y se secó para producir el producto del título (574 mg, 67%);

Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 a 100 °C) 1.50-1.60 (m, 1H); 1.80-1.92 (m, 2H); 2.04-2.13 (m, 1H); 3.44-3.56 (m, 3H); 3.77-3.88 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 4.10 (d, 2H); 4.50-4.60 (m, 1H); 7.20-7.27 (m, 2H); 7.38-7.42 (m, 1H); 7.55-7.60 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.38(s, 1H); 9.25 (bs, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 461.

Ejemplo 29

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina



Clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina (0.21 g, 0.49 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano (4ml), piridina (1ml) y diisopropiletilamina (0.17ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.06ml, 0.07 mmol) a la solución agitada. Luego de agitar 2 horas a la temperatura de la sala, la mezcla de reacción se dividió en porciones entre acetato de

etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (96/4). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío y la goma residual se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para suministrar el producto del título como un sólido blanco (0.17g, 74%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 2.18-2.37 (m, 2H); 2.93 (s, 3H); 3.33-3.45 (m, 2H); 3.5 (d, 1H); 3.69 (dd, 1H); 3.92 (s, 3H); 5.17 (m, 1H); 7.15-7.35 (m, 2H); 7.40-7.60 (m, 2H); 7.5 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.6 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 467.

El material de partida clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina se preparó en la siguiente forma:

(3S)-1-tert-butoxicarbonil-3-hidroxpirrolidina (3.75g, 20 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo usando la misma metodología como se describe en la preparación de tert-butil 3-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi]piperidin-1-carboxilato en Ejemplo 22 para producir tert-butil (3S)-3-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi]pirrolidin-1-carboxilato como un sólido café pálido cristalino (5.0g, 67%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.44 (s, 9H); 2.05-2.2 (m, 2H); 3.37-3.59 (m, 4H); 5.16-5.23 (m, 1H); 8.12 (d, 2H); 8.41 (d, 2H).

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (preparada como se describe en los materiales de partida usados en Ejemplo 22; 4.0g, 12.5 mmol) se mezcló con tert-butil (3*S*)-3-[(4-nitrofenil) sulfoniloxi]pirrolidin-1-carboxilato (4.7g, 12.6 mmol) y fluoruro de cesio (5.7g, 7.5 mmol). A continuación se agregó N,N-dimetilformamida seca (60ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con agua, 50% salmuera acuosa, luego salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cl ruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (98/2).

Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron para producir 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina como una espuma seca (2.35g, 38%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.39 (s, 9H); 2.10-2.30 (m, 2H); 3.35-3.50 (m, 3H); 3.64-3.71 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 5.12 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.23-7.27 (m, 1H); 7.44-7.55 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.61 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$489.

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina (2.3g, 4.7 mmol) se disolvió en acetonitrilo (35ml) y se agregó cloruro de hidrógeno (4.0M en 1,4-dioxano) (4.7ml, 18.8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Luego de enfriar a la temperatura de la sala, el sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo y éter dietílico, y se secó bajo vacío para suministrar clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina como un sólido blanco (1.9g, 95%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 2.17-2.29 (m, 1H); 2.34-2.44 (m, 1H); 3.1-3.3 (m, 3H); 3.72-3.84 (m, 1H); 4.00 (s, 3H); 5.44 (m, 1H); 7.31-7.38 (m, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.49-7.55 (m, 1H); 7.59-7.65 (m, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 9.43 (br.s 1H); 9.62 (br.s, 1H); 12.25 (br.s, 1H); Espectro de Masa: $(M-H)^-$ 387.

Ejemplo 30

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina

Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 29, clorhidrato de 4-(3, cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina (210 mg) se hizo reaccionar con cloruro de metano sulfonilo para producir el producto del título (100 mg, 43%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 2.18-2.37 (m, 2H); 2.93 (s, 3H); 3.38-3.52 (m, 3H); 3.69 (dd, 1H); 3.92 (s, 3H); 5.17 (m, 1H); 7.15-7.35 (m, 2H); 7.40-7.60 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 9.58 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 467.

El material de partida clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina se preparó usando un procedimiento similar al descrito para la preparación de los materiales de

253

partida en Ejemplo 29 como se describe a continuación:

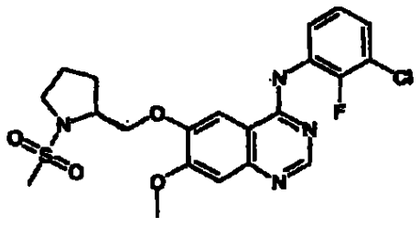
(R)-1-tert-butoxicarbonil-3-hidroxipirrolidina (3.75g, 20 mmol) se convirtió en tert-butil (3*R*)-3-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi]pirrolidin-1-carboxilat (2.21 g, 59%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1-44 (s, 9H); 2.05-2.25 (m, 2H); 3.37-3.59 (m, 4H); 5.20 (s, 1H); 8.11 (d, 2H); 8.41 (d, 2H).

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina se hizo reaccionar con tert-butil (3R)-3-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi]pirrolidin-1-carboxilato para producir 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina como una espuma seca (2.9g, 95%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.40 (s, 9H); 2.07-2.29 (m, 2H); 3.32-3.50 (m, 3H); 3.64-3.70 (dd, 1H); 3.92 (s, 3H); 5.08-5.18 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.23-7.30 (m, 1H); 7.43-7.55 (m, 2H); 7.79 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.6 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489.

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(tert-butoxicarbonil) pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina se hizo reaccionar con cloruro de hidrógeno (4.0M en 1,4-dioxano) para producir clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina (1.94g, 93%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 2.18-2.28 (m, 1H); 2.35-2.45 (m, 1H); 3.27-3.46 (m, 3H); 3.73-3.82 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 5.41-5.47 (m, 1H); 7.31-7.37 (m, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.47-7.54 (m, 1H); 7.58-7.64 (m, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 9.42 (bs, 1H); 9.61 (bs, 1H); 12.24 (bs, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 389.

Ejemplo 31

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-metilsulfonilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 29, clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (300 mg) se hizo reaccionar con cloruro de metano

sulfonilo para proporcionar el producto del título (200 mg, 61%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.88-2.17 (m, 4H); 2.98 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.02 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 7.20 (s, 1H); 7.20-7.30 (m, 1H); 7.42-7.53 (m, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.62 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 481.

El material de partida clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina se preparó como se describe a continuación:

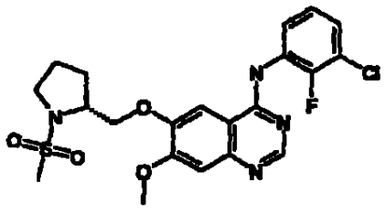
4-Cloro-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (preparada como se describe en la preparación de los materiales de partida para Ejemplo 16; 2.75g, 13 mmol) se mezclo con trifenilfosfina (5.13g, 19.6 mmol) y (2S)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidina (3.94g, 19.6 mmol). Se agregó cloruro de metileno (85ml) y la mezcla se enfrió bajo nitrógeno en un baño hielo/agua. Se disolvió di-tert-butil azodicarboxilato (4.51g, 19.6 mmol) en cloruro de metileno (35ml) y se agregó gota a gota, de modo que la temperatura interna permaneciera menor de 10°C. Una vez concluida la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. El disolvente se retiró bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/acetato de etilo (saturado con amoníaco) (70/30) para producir 4-cloro-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-tert-butoxicarbonilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina como una goma (6.15g); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 394.

A una solución de 4-cloro-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-tert-butoxicarbonilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina en acetonitrilo (120ml), se agregaron 3-cloro-2-fluoroanilina (1.4ml, 12.7 mmol) y cloruro de hidrógeno (4.0M en 1,4-dioxano) (13ml, 52 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante una hora. Luego de enfriar a temperatura ambiente el precipitado se extrajo por filtración, se lavó con acetonitrilo seguido por éter dietílico y se secó bajo vacío para suministrar clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina como un sólido amarillo (5.73g, 100%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.70-2.10 (m, 3H); 2.10-2.30 (m, 1H); 3.00-3.80 (m, 2H); 3.97- 4.10 (m, 4H); 4.45-

4.57 (m, 2H); 7.32-7.38 (m, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.49-7.55 (m, 1H); 7.59-7.65 (m, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.31 (bs, 1H); 9.67 (bs, 1H); 12.09 (bs, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

Ejemplo 32

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2R)-1-metilsulfonilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Usando un proceso similar al descrito en Ejemplo 29, clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (300 mg) se hizo reaccionar con cloruro de metano sulfonilo para producir el producto del título (250 mg, 76%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.88-2.12 (m, 4H); 2.99 (s, 3H); 3.30-3.34 (m, 2H); 3.94 (s, 3H); 4.02 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.40-7.55 (m, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.62 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 481.

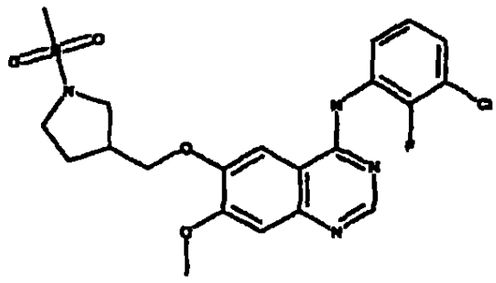
El material de partida clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina se preparó un proceso análogo al descrito para la preparación del material de partida usado en Ejemplo 31: 4-Cloro-7-metoxi-6-hidroxiquinazolina (2.78g) se hizo reaccionar con (2R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(hidroximetil)pirrolidina (3.98g) para producir 4-cloro-7-metoxi-6-{[(2R)-1-(tert-butoxicarbonil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (5.0g, 100%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.37 (s, 9H); 1.66-1.88 (m, 2H); 1.90-2.07 (m, 2H); 3.15-3.24 (m, 1H); 3.41-3.49 (m, 1H); 4.00 (s, 3H); 4.10-4.25 (m, 3H); 7.44 (d, 2H); 8.85 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 394.

4-Cloro-7-metoxi-6-{[(2R)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il] metoxi}quinazolina se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluoroanilina para producir clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2R)-pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (5.3g 100%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.70-1.84 (m, 1H); 1.87-1.97 (m, 1H); 1.99-2.08 (m, 1H); 2.17-

2.28 (m, 1H); 3.18-3.27 (m, 2H); 3.98-4.10 (m, 4H); 4.45-4.57 (m, 2H); 7.32-7.38 (m, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.49-7.55 (m, 1H); 7.59-7.65 (m, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.30 (bs, 1H); 9.67 (bs, 1H); 12.09 (bs, 1H); Espectro de Masa: (M-H)- 401.

Ejemplo 33

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]metoxi}quinazolina



Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 29, clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolina (300 mg) se hizo reaccionar con cloruro de metano sulfonilo para producir el producto del título (200 mg, 67%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 + CD3COOD) 1.75-1.89 (m, 1H); 2.08-2.18 (m, 1H); 2.77-2.86 (m, 1H); 2.91 (s, 3H); 3.12-3.18 (m, 1H); 3.25-3.43 (m, 2H); 3.47-3.52 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.06-4.09 (m, 2H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.43-7.53 (m, 2H): 7.8l (s, 1H); 8.38 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 481.

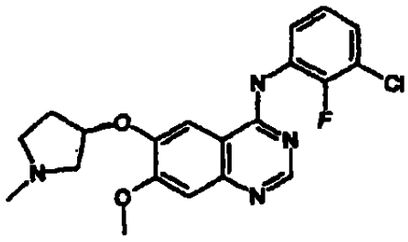
El material de partida clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolina se preparó por un proceso análogo al descrito para la preparación de los materiales de partida en Ejemplo 31 en la siguiente forma:

4-Cloro-7-metoxi-6-hidroxiquinazolina (2.5g) se hizo reaccionar con 1-(tert-butoxicarbonil)-3-(hidroximetil)pirrolidina (3.58g) para producir 4-cloro-7-metoxi-6-{[1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]metoxi} quinazolina (5.36g, 100%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.39 (s, 9H); 1.45-1.79 (m, 2H); 1.97-2.08 (m, 1H); 2.65-2.74 (m, 1H); 2.91-3.17 (m, 2H); 3.40-3.52 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.15-4.22 (m, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.86 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 394.

4-Cloro-7-metoxi-6-{[1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il] metoxi}quinazolina (4.5g) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluoroanilina para producir clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolina (5.45g, 100%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.71-1.85 (m, 1H); 2.10-2.22 (m, 1H); 2.81-2.91 (m, 1H); 2.97-3.07 (m, 1H); 3.11-3.22 (m, 1H); 3.24-3.33 (m, 1H); 3.35-3.46 (m, 1H); 4.00 (s, 3H); 4.28-4.34 (m, 2H); 7.31-7.37 (m, 1H); 7.43 (s, 1H); 7.49-7.54 (m, 1H); 7.59-7.64 (m, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 9.32 (bs, 2H); 12.05 (bs, 1H); Espectro de Masa: $(M-H)^-$ 401.

Ejemplo 34

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina

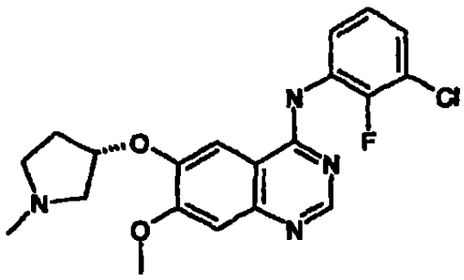


Clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina (0.24g, 0.56 mmol; preparado como se describe en Ejemplo 29 – preparación de materiales de partida) se disolvió en ácido fórmico (4ml) y se agregó formaldehído (37% p/v en agua) (2ml). La mezcla se calentó a 85°C durante una hora y luego se evaporó bajo vacío y se destiló a temperatura fija con tolueno. El residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo 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 combinaron, se evaporaron y el residuo se trituró con isohexano/éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para suministrar el producto del título como un sólido blanco (0.13g; 59%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.70-1.9 (m, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.30-2.50 (m, 2H); 2.55-2.75 (m, 2H); 2.91-3.00 (m, 1H); 3.91 (s, 3H); 4.90-5.10 (m,

1H); 7.18 (s, 1H); 7.20-7.35 (m, 1H); 7.40-7.58 (m, 2H); 7.64 (s, 1H); 8.35 (s, 1H); 9.57 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M-H)^-$ 401.

Ejemplo 35

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-tert-butoxicarbonilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina (0.30g) se disolvió en ácido fórmico (5ml) y se agregó formaldehído (37% p/v en agua) (2.5ml). La mezcla se calentó a 85°C durante una hora y luego se evaporó bajo vacío y se destiló a temperatura fija con tolueno. El residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (100/0 a 94/6). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron, se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para suministrar el producto del título como un sólido blanco (0.133g; 35%);

Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) 1.70-1.90 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.32-2.50 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.93-5.10 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 2-55 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$403.

El material de partida 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-tert-butoxicarbonilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina se preparó en la siguiente forma:

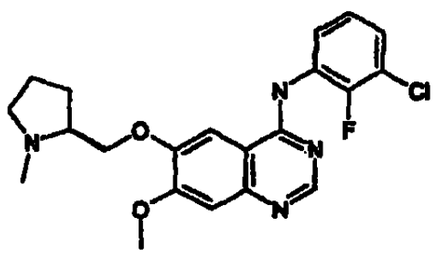
Una solución de cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (4.44 g) en cloruro de metileno (50 ml) se agregó a una solución agitada de tert-butil 3-

(R)-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (3.75g) y piridina (2.5 ml) en cloruro de metileno (30 ml) a 10°C y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La solución se evaporó bajo vacío para suministrar tert-butil3-(R)-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi]pirrolidin-1-carboxilato como un sólido cristalino amarillo. (4.37g, 59%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.43 (s, 9H), 1.80-2.40 (m, 2H), 3.30-3.65 (m, 4H), 5.20 (bs, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.42 (d, 2H).

Una mezcla de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (2.0 g; preparada como se describe en Ejemplo 22 - preparación de materiales de partida), tert-butil-3-(R)-[(4-nitrofenil) sulfoniloxi]pirrolidin-1-carboxilato (2.4 g) y fluoruro de cesio (2.9 g) en dimetilformamida (30 ml) se agitó a la temperatura de la sala durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío y se dividió en porciones entre cloruro de metileno y agua. Las soluciones se filtraron para retirar los sólidos insolubles y el cloruro de metileno se lavó con agua, salmuera saturada y se adsorbió en sílice. El producto se purificó entonces por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (100/0 a 96/4). Las fracciones que contenían el producto requerido se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-tert-butoxicarbonilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina como una espuma amarilla (2.9g, 95%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO-d_6) 1.40 (s, 9H), 2.00-2.32 (m, 2H), 3.20-3.55 (m, 3H), 3.69 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.00-5.20 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 7.40-7.57 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489.

Ejemplo 36

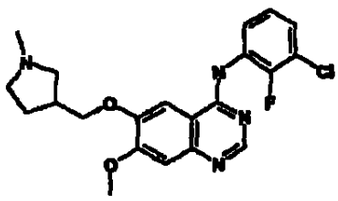
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 34, clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2.S)-1-pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (300 mg; preparado como se describe en Ejemplo 31 - preparación de materiales de partida) se hizo reaccionar con formaldehído (2.5ml) para producir el producto del título (220 mg, 77%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.57-1.76 (m, 3H); 1.96-2.08 (m, 1H); 2.24 (q, 1H); 2.42 (s, 3H); 2.71 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.95-4.09 (m, 2H); 7.19 (s, 1H); 7.20-7.30 (m, 1H); 7.42-7.54 (m, 2H); 7.81(s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.56 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 417.

Ejemplo 37

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino-7-metoxi-6-{[1-(metilpirrolidin)-3-il] metoxi}quinazolina



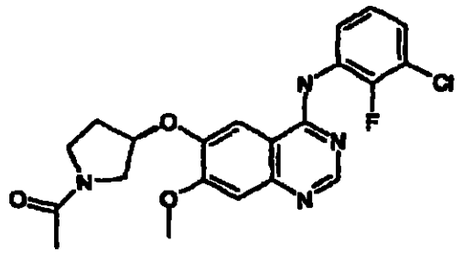
Usando un procedimiento idéntico al descrito para la síntesis de Ejemplo 34, clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolina (250 mg; preparado como se describe en Ejemplo 33 – material de partida) se hizo reaccionar con formaldehído (2.5ml) para producir el producto del título (125 mg, 52%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.61-1.72 (m, 1H); 2.08-2.20 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.47 (q, 1H); 2.65 (m, 2H); 2.69-2.77 (m, 1H); 2.81-2.88 (m, 1H); 4.01 (s, 3H); 4.06-4.13 (m, 2H); 7.05-7.23 (m, 3H); 7.26 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 8.41-8.47 (m, 1H); 8.68 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^-$ 415.

Ejemplo 38

4-(3-Cl ro-2-flu roanilino)-6-[(3*R*)-1-acetilpirrolidin-3-iloxi]-7-

261

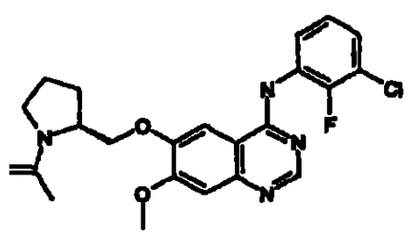
metoxiquinazolina



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina (0.22g, 0.51 mmol) (preparada como se describe en Ejemplo 29 - preparación de materiales de partida) se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno (4ml), piridina (1ml) y diisopropiletilamina (0.17ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó anhídrido acético (0.1ml, 1.0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se dividió entonces en porciones entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (96/4). Las fracciones que contenían el producto esperado se evaporaron y se trituraron con éter dietílico. El sólido se filtró y se secó bajo vacío para suministrar el producto del título como un sólido blanco (0.12g: 55%); Espectro ^1H NMR: (DMSO d_6) 1.95-1.98 (m, 3H); 2.14-2.40 (m, 2H); 3.53-3.70 (m, 3H); 3.91 (m, 4H); 5.12-5.21 (m, 1H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.4-7.60 (m, 2H); 7.70-7.90 (m, 1H); 8.36-8.37 (d, 1H); 9.60-9.62 (m, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 431.

Ejemplo 39

6-{[(2*S*)-1-Acetilpirrolidin-2-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina



Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 38,

262

clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (300 mg; preparado como se describe en Ejemplo 31) se hizo reaccionar con anhídrido acético para producir el producto del título (280 mg, 92%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.89-2.05 (m, 6H); 2.15 (m, 1H); 3.43-3.56 (m, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.00-4.11 (m, 1H); 4.17-4.21 (m, 1H); 4.32-4.42 (m, 1H); 7.19-7.29 (m, 2H); 7.41-7.54 (m, 2H); 7.79-7.82 (m, 1H); 8.36-8.37 (m, 1H); 9.52-9.55 (m, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 445.

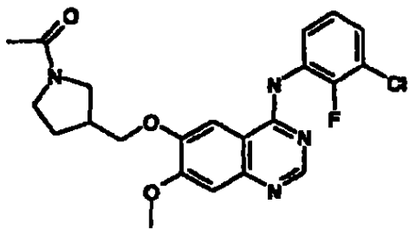
Ejemplo 40

6-{[(2*R*)-1-Acetilpirrolidin-2-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina

Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 38, clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2*R*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (300 mg; preparada como se describe en Ejemplo 32 - preparación de materiales de partida) se hizo reaccionar con anhídrido acético para producir el producto del título (203 mg, 66%); Espectro ^{1}H NMR: DMSO d_6) 1.89-2.05 (m, 6H); 2.11-2.21 (m, 1H); 3.43-3.56 (m, 2H); 3.94 (s, 3H); 4.00-4.11 (m, 1H); 4.17-4.21 (m, 1H); 4.30-4.37 (m, 1H); 7.19-7.29 (m, 2H); 7.42-7.53 (m, 2H); 7.79-7.82 (m, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.54-9.57 (m, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 445.

Ejemplo 41

6-[(1-Acetilpirrolidin-3-il)metoxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina

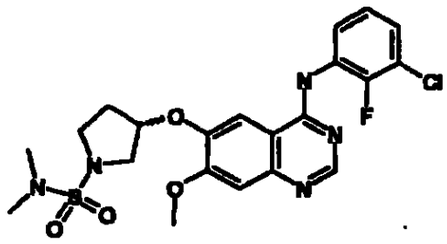


Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 38, clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinazolina (300 mg; preparado como se describe en Ejemplo 33 – material de partida) se hizo reaccionar con anhídrido acético para producir

el producto del título (194 mg, 63%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 + CD3COOD) 1.71-1.90 (m, 1H); 1.93-1.94 (m, 3H); 2.00-2.20(m, 1H); 2.66-2.86 (m, 1H); 3.18-3.31 (m, 1H); 3.43-3.72 (m, 3H); 3.93 (m, 3H); 4.04-4.18 (m, 2H); 7.15-7.32 (m, 2H); 7.42-7.53 (m, 2H); 7.78-7.80(m, 1H); 8.35-8.37 (m, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 445.

Ejemplo 42

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-1-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil) pirrolidin-3-iloxi]quinazolina

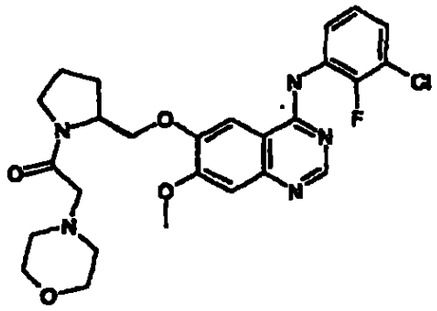


Clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi] quinazolina (0.21g, 0.49 mmol; preparado como se describe en Ejemplo 30 - preparación de materiales de partida) se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno (4ml), piridina (1ml) y amina de di-isopropiletilo (0.17ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloruro de dimetilsulfamoilo (0.08ml, 0.75 mmol) a la solución agitada. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en porciones entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (98/2). Las fracciones que contenían el producto esperado se evaporaron bajo vacío y la goma residual se trituró con éter dietílico y se evaporó para producir el producto del título como una espuma seca (0.13g; 53%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 2.16-2.21 (m, 1H); 2.25-2.38 (m, 1H); 2.76 (s, 6H); 3.41-3.50 (m, 3H); 3.71 (dd, 1H); 3.93 (m, 3H); 5.18 (m, 1H); 7.15-7.35 (m, 2H); 7.44-7.55 (m, 2H); 7.78 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.59 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 496.

267

Ejemplo 43

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-1-(morfolinoacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(cloroacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (0.45g, 0.94 mmol) se disolvió en morfolina (7.5ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche en la presencia de yoduro de potasio (10 mg). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (98/2). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título como una espuma (0.22g, 44%); Espectro ^{1}H NMR: (CDCl3) 1.91-2.01 (m, 1H); 2.06-2.14 (m, 2H); 2.19-2.27 (m, 1H); 2.48-2.53 (m, 2H); 2.62-2.68 (m, 2H); 3.18 (q, 2H); 3.41-3.52 (m, 1H); 3.56-3.72 (m, 5H); 4.01-4.08 (m, 4H); 4.53 (d, 1H); 4.72 (t, 1H); 7.11-7.28 (m, 3H); 7.96 (m, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 8.63 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M-H)^-$ 528.

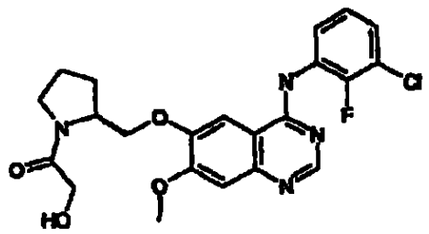
El material de partida 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(cloroacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina se preparó en la siguiente forma:

Clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (1.1g, 2.5 mmol; preparado como se describe en Ejemplo 31 – materiales de partida) se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno (20ml) y diisopropiletilamina (1.0ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió en un baño de hielo/agua a 4°C y se agregó cloruro de cloroacetilo 0.21ml, 2.63 mmol). La mezcla de reacción se agitó fría durante dos horas y luego se dividió en porciones

entre cloruro de metileno y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para producir 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(cloroacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (1.14g, 94.9%): Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 479.

Ejemplo 44

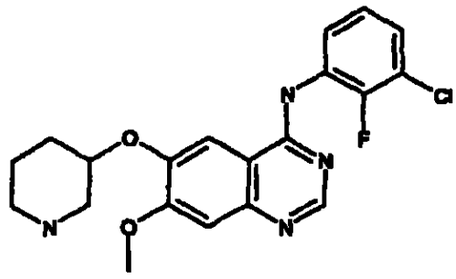
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-1-(hidroxiacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (0.25g, 0.57 mmol; preparado como se describe en Ejemplo 31 – materiales de partida) se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno (5ml) y diisopropiletilamina (0.3 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua a 4°C y se agregó cloruro de acetoxiacetilo (0.064ml, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó fría durante dos horas y luego se dividió en porciones entre cloruro de metileno y $NaHCO_3$ acuos saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en metanol (5ml) que contenía carbonato de potasio en polvo anhidro (0.2g). Luego de agitar durante la noche, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con cloruro de metileno/isopropanol (96/4) (que contenía 0.5% trietilamina). Las fracciones que contenían el producto esperado se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico para producir el producto del título como un sólido blanco (0.1g, 38%); Espectro ^1H NMR: ($CDCl_3$) 1.95-2.29 (m, 4H); 3.29 (m, 1H); 3.46 (m, 2H); 4.03 (s, 3H); 4.07-4.18 (m, 3H); 4.55 (d, 1H); 4.69 (t, 1H); 7.13-7.16 (m, 2H); 7.26 (s, 1H); 8.26 (m, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 461.

Ejemplo 45

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina



HCl (4.63ml, 4M solución en dioxano) se agregó a una mezcla de 4-cloro-7-metoxi-6-[1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-iloxi)]quinazolina (2.47g) y 3-cloro-2-fluoroanilina (1.01g) en acetonitrilo (40ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y el precipitado se recogió para producir el producto del título como una sal di-clorhidrato, un sólido blanco (2.51g, 91%); Espectro ^{1}H NMR: ($DMSOd_6$) 1.9 (m, 2H); 2.0 (m, 1H); 2.2 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 3.2 (m, 2H); 3.5 (m, 1H); 4.0 (s, 3H); 5.0 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.6 (s, 1H); 7.6 (m, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); 9.2 (br s, 2H); 12.3 (br s, 1H); Espectro de Masa: (M+H) : 403.

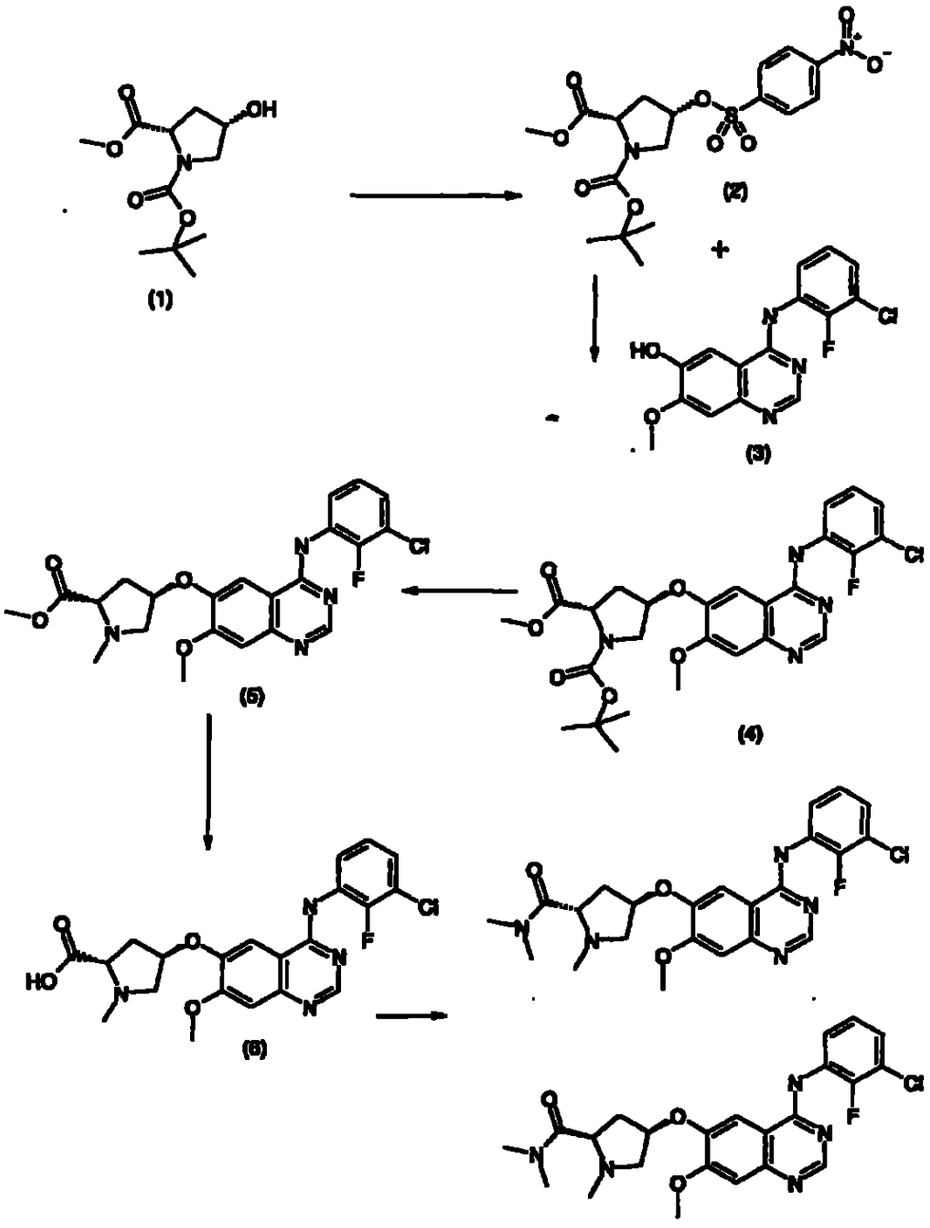
El material de partida 4-cloro-7-metoxi-6-[1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-iloxi)]quinazolina se preparó en la siguiente forma:

Dietil azodicarboxilato (9.41ml, 40% solución en tolueno) se agregó a una mezcla de 4-cloro-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (2.90g; preparada como se describe en Ejemplo 16 - preparación de materiales de partida), trifenilfosfina (5.43g) y tert-butoxicarbonil-3-hidroxipiperidina (4.15g) en diclorometano (75ml). La solución resultante se calentó a 40°C durante 6 horas, y luego se dejó reposar durante la noche a la temperatura de la sala. Esto se purificó por cromatografía de destello de columna eluyendo con isohexano (79%), acetona (20%), y trietilamina (1%) para producir 4-cloro-7-metoxi-6-[1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-iloxi]quinazolina como un sólido blanco (2.47g, 53%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.5 (m, 9H); 1.6 (m, 1H); 1.9 (m, 2H); 2.1 (m, 1H); 3.5 (m, 1H); 3.6 (m, 1H); 4.0 (s, 3H); 4.2-3.9 (m, 2H); 4.5 (m, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (s, 1H); 8.9 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H): 394.

267

Ejemplo 46

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina y
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2R,4R)-2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina



Hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (192 mg, 0.5 mmol) se agregó a una solución agitada de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2RS,4R)-1-metil-2-

268

carboxipirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (150 mg, 0.336 mmol), clorhidrato de dimetilamina (41 mg, 0.5 mmol) y diisopropiletilamina (175µl, 1.0 mmol) en DMF (5ml). Luego de 18 horas, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Los residuos se disolvieron en cloruro de metileno (50ml) y se lavó con agua (50ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a una goma anaranjada. Ésta se purificó entonces por cromatografía de destello en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 90/10) para producir los siguientes diastereoisómeros.

Las fracciones del primer producto eluido se combinaron y evaporaron para producir una goma incolora que se trituró con éter dietílico para proporcionar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-2-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina como un polvo blanco (56.1 mg); Espectro ^{1}H NMR: (Benceno-d_6) 2.10 (s, 3H), 2.1-2.28 (m, 1H), 2.28-2.45 (m, 6H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.20 (t, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 6.65-6,75 (m, 1H), 6.85-7.00 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 474.

Las fracciones del segundo producto eluido se combinaron y evaporaron para producir 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2R,4R)-2-(*N,N*-dimetilcarbamoil-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina como una espuma blanca (37.8 mg); Espectro ^{1}H NMR: (Benceno-d_6 + DMSO-d_6 + Ácido Acético-d_4) 2.10-2.25 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (dd, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.90-5.05 (m, 1H), 5.40-5.55 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 474.

El material de partida 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-(2RS,4R)-1-metil-2-carboxipirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina se preparó en la siguiente forma:

Cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (1.89 g) se agregó a una solución agitada de 1-tert-butil 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato (2.0 g) y piridina (1.29 g) en cloruro de metileno (30 ml) y se agitó a 4°C

269

durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico (1.0 M), bicarbonato de sodio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto se purificó entonces por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 92/8). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar 1-tert-butil 2-metil (2*S*,4*S*)-4-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato como una goma amarilla (0.89 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.31-1.42 (m, 9H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.58-3.69 (m, 4H), 4.36 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.46 (d, 2H).

Dimetilformamida (15 ml) se agregó a 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-hidroxiquinazolina (0.66 g; preparada como se describe en Ejemplo 22 - preparación de materiales de partida), 1-tert-butil 2-metil (2*S*,4*S*)-4-[(4-nitrofenil)sulfoniloxi]pirrolidin-1,2-dicarboxilato (0.889 g) y fluoruro de cesio (0.941 g). La mezcla de reacción se agitó entonces a la temperatura de la sala durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo vacío y el residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto se purificó entonces por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno /metanol (100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina como una goma incolora (0.36 g); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 547.

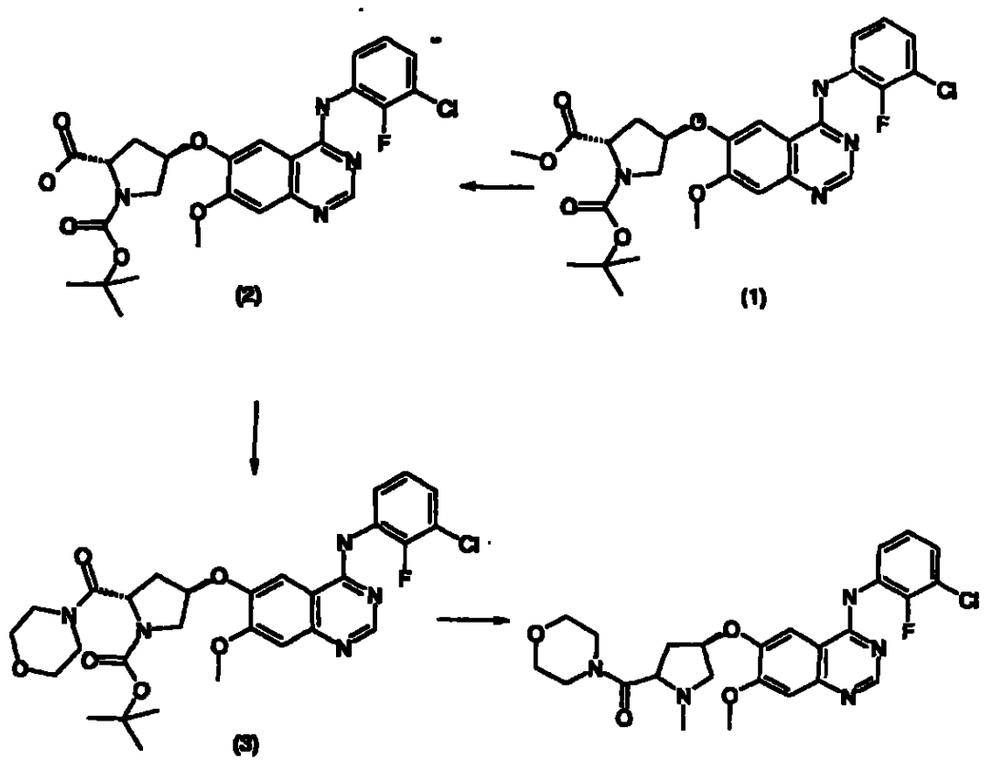
Una solución de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (480 mg, 0.88 mmol) en ácido fórmico (50 ml) se hizo reaccionar con paraformaldehído (29 mg, 0.97 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó y los residuos se dividieron en porciones entre $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y acetato de

etilo (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de destello en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron para producir 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2RS,4R)-1-metil-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina como una espuma blanca (265 mg); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 461.

2M NaOH (1 ml, 2 mmol) se agregó a una solución agitada de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2RS,4R)-1-metil-2-(metoxicarbonil) pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (250 mg, 0.54 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó y los residuos se re-disolvieron en agua (50 ml). Ésta se lavó entonces con acetato de etilo (25 ml) y la fase acuosa se evaporó a sequedad y se destiló a temperatura fija con tolueno. Los residuos se trituraron con cloruro de metileno/metanol (9/1) (25 ml), se filtraron y los líquidos se evaporaron para producir 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2RS,4R)-1-metil-2-carboxipirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina como una espuma blanca (155 mg); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 447.

Ejemplo 47

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2RS,4R)-1-metil-2-(morfolinocarbonil)pirrolidin-4-iloxi]quinazolina



Una solución de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(morfolinocarbonil)pirrolidin-4-iloxi]quinazolina (0.3 g), ácido fórmico (3.0 ml) y para formaldehído (0.047 mg) se agitó a 80°C durante 8 horas. La reacción se enfrió, se redujo bajo vacío y se adsorbió en sílice. Se eluyó el producto con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno / metanol (100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron bajo vacío. A continuación el producto se re-purificó por HPLC preparativa en una columna Hi-Chrom HIRPB de fase reversa. El producto se eluyó con mezclas decrecientemente polares de acetonitrilo/agua (0.1% ácido trifluoroacético) (20/80 a 50/50). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron bajo vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) y se adsorbió en sílice. El producto se eluyó con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno / metanol (saturado con amoníaco)(100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título como una espuma incolora (0.058 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 2.10-2.18 (m, 1H), 2.31 (s, 3H),

2.53-2.60 (m, 1H), 3.44-3.67 (m, 10H), 3.72 (t, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.64 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 516.

El material de partida 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(morfolinocarbonil)pirrolidin-4-iloxi]quinazolina se preparó en la siguiente forma:

Una solución de hidróxido de sodio acuoso (2M, 1.0 ml) se agregó a una solución agitada de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (preparado como se describe en Ejemplo 46; preparación de materiales de partida) en metanol (8ml) y THF (3ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de la sala durante 16 horas. La mezcla de reacción se redujo luego bajo vacío y el residuo se disolvió en agua y se ajustó a pH 6 por la adición de ácido clorhídrico (2N). El producto se extrajo con acetato de etilo/n-propanol y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se retiró el disolvente bajo vacío para suministrar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-carboxipirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina como un sólido pulverulento blanco (0.42 g); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 532.98

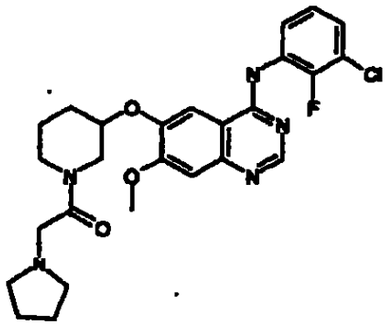
Se agregó HATU (214mg) a una solución agitada de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-carboxipirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina (215mg), morfolina (50mg) y diisopropiletilamina (200µl) en DMA (5ml). Luego de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Los residuos se disolvieron en cloruro de metileno (50ml) y se lavaron con agua (50ml), salmuera (50ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se retiró bajo vacío para producir 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2S,4R)-1-(tert-butoxicarbonil)-2-(morfolinocarbonil)pirrolidin-4-iloxi]quinazolina como una goma amarillo pálido (300 mg). El residuo se usó sin purificación posterior; Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 602.08.

Ejemplo 48

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(pirrolidin-1-ilacetil)

273

piperidin-3-iloxi]quinazolina

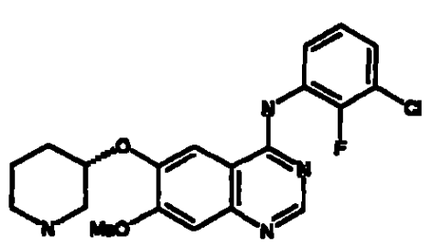


Cloruro de cloroacetilo (89µl) se agregó a una solución de diclorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (469mg; preparado como se describe en Ejemplo 45) y diisopropiletilamina (700µl) en cloruro de metileno (15ml) que se enfrió a 0°C. La mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 2 horas para producir 6-[1-(cloroacetil)piperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina; Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 479.

A continuación se agregó pirrolidina (0.5ml), y la solución se agitó durante 1 hora más y se purificó por cromatografía de destello eluyendo con cloruro de metileno/metanol (que contenía amoníaco 7N) (97/3). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título como una espuma incolora (0.327g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6, 100°C) 1.50-1.72 (m, 5H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.40-2.58 (m, 4H), 3.18 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.51-4.59 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 514.

Ejemplo 49

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-piperidin-3-iloxi] quinazolina



274

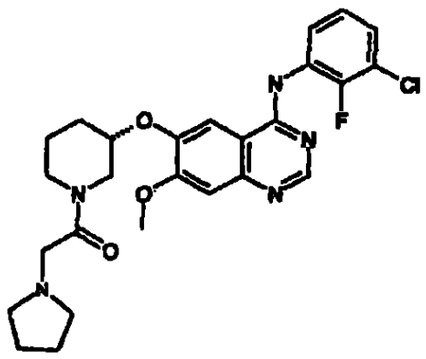
HCl (1.0ml, 4M solución en dioxano) se agregó a 4-cloro-7-metoxi-6-[(3S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-iloxi]quinazolina (0.786g) y 3-cloro-2-fluoroanilina (0.304g) disuelta en acetonitrilo (25ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 horas, se enfrió y se recogió el precipitado para producir clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-piperidin-3-iloxi]quinazolina como un sólido blanco (0.577g, 66%); Espectro ^{1}H NMR: ($DMSOd_6$) 1.70-1.95 (m, 2H), 1.95- 2.10 (m, 1H); 2.10-2.25 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 1H); 4.03 (s, 3H); 4.95-5.10 (m, 1H); 7.30-7.45 (m, 1H); 7.45-7.60 (m, 2H); 7.60-7.73 (m, 1H), 8.85 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 9.15 (bs, 2H); 12.3 (bs, 1H); Espectro de Masa: (M+H): 403.

El material de partida 4-cloro-7-metoxi-6-[(3S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-iloxi]quinazolina se preparó en la siguiente forma:

Se agregó dietil azodicarboxilato (2.76ml, 40% solución en tolueno) a 4-cloro-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (0.89g; preparada como se describe en Ejemplo 16), trifenilfosfina (1.66g) y (3R)-1-(tert-butoxicarbonil)-3-hidroxipiperidina (Registro CAS No. 143900-43-0) (1.28g) en diclorometano (25ml). La solución resultante se dejó agitar durante la noche a la temperatura de la sala. Ésta se purificó por cromatografía de destello de columna eluyendo con una mezcla crecientemente polar de acetona/isohexano/trietilamina (79/20/1 a 64/35/1) para producir 4-cloro-7-metoxi-6-[(3S)-1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-3-iloxi)]quinazolina como un sólido blanco (0.794g, 48%); Espectro de Masa: (M+H)+ 394.

Ejemplo 50

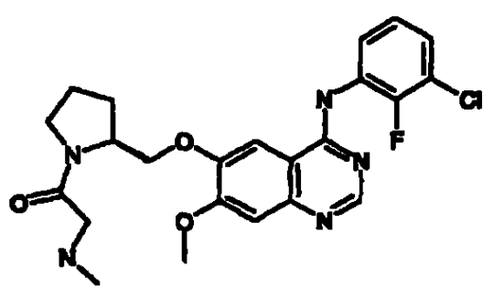
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3*S*)-1-(pirrolidin-1-ilacetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina



Cloruro de cloroacetilo (66µl) se agregó a una solución de clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-piperidin-3-iloxi] quinazolina (350mg; preparado de acuerdo con el Ejemplo 49) y diisopropiletilamina (522µl) en cloruro de metileno (10ml) que se enfrió a 0°C y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 30 minutos. Se agregó pirrolidina (0.37ml), y la solución se agitó durante 1 hora antes de purificarse por cromatografía de destello de columna, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (que contenía amoníaco 7N) (97/3). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y evaporaron para producir una espuma. Esta espuma se disolvió en cloruro de metileno (5ml) y se cristalizó mediante la adición de isohexano (50ml) para proporcionar el producto del título (0.206g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6, 100°C) 1.50-1.72 (m, 5H), 1.83-1.95 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.40-2.58 (m, 4H), 3.18 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.51-4.59 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 514.

Ejemplo 51

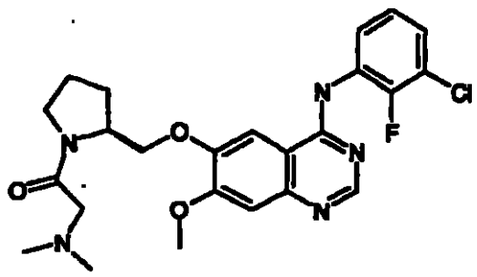
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-1-(N-metilaminoacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Usando un procedimiento similar al descrito para la síntesis de Ejemplo 43, 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(cloroacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (0.28g; preparada como se describe en Ejemplo 43, preparación de materiales de partida) se hizo reaccionar con metilamina al 33% en etanol (5ml) para proporcionar el producto del título como una espuma (0.131g, 47%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.91-2.22 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.97-4.09 (m, 4H), 4.47-4.51 (d, 1H), 4.60-4.66 (t, 1H), 7.06-7.20 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 8.07-8.13 (m, 1H), 8.57-8.70 (m, 3H); Espectro de Masa: $(M-H)^-$ 472.

Ejemplo 52

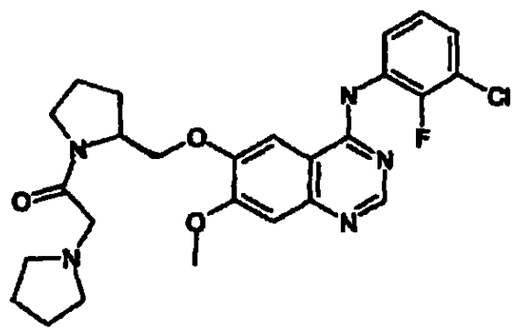
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(*N*,*N*-dimetilaminoacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Usando un procedimiento similar al descrito para la preparación del Ejemplo 43, 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(cloroacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (0.28g) se hizo reaccionar dimetilamina al33% en etanol (5ml) para producir el producto del título como una espuma (0.165g, 58%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.91-2.01 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 3.02-3.22 (dd, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.59-3.66 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.51-4.55 (d, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H), 8.47 (bs, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.68 (s, 1H); Espectro de Masa : $(M-H)^-$ 486.

Ejemplo 53

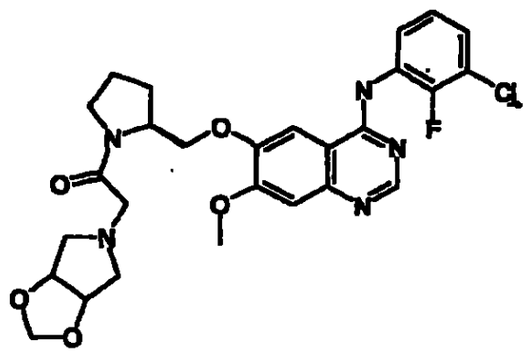
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(pirrolidin-1-ilacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 43, 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(cloroacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (0.28g) se hizo reaccionar con pirrolidina (2.5ml) para producir el producto del título como una espuma (0.151g, 50%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.68-1.75 (m, 4H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.15-3.21 (d, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 4H), 4.52-4.55 (d, 1H), 4.68-4.74 (t, 1H), 7.06-7.27 (m, 3H), 7.90-7.96 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.69 (s, 1H); Espectro de Masa : $(M-H)^-$ 512.

Ejemplo 54

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-{[(2*S*)-1-(3,4-metilenedioxipirrolidin-1-ilacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiquinazolina



Clorhidrato de 3,4-metilendioxipirrolidina (87mg) se agregó a una solución agitada de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(cloroacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (0.25g; preparada como se describe en Ejemplo 43) y diisopropiletilamina (0.2ml) en acetonitrilo (10ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió en porciones entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se

filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/isopropanol/ trietilamina (97/2/1) a (95/4/1). Las fracciones que contenían el producto esperado se evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título como un sólido amarillo (0.203g; 70%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.92-2.22 (m, 4H), 2.54-2.61 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.26-3.38 (q, 2H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 4H), 4.47-4.55 (m, 3H), 4.65.-4.72 (m, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 558.

El clorhidrato de 3,4-metilendioxipirrolidina usado como material de partida se preparó en la siguiente forma:-

Una solución de di-tert-butil dicarbonato (Boc_2O, 78.95 g) en acetato de etilo (125 ml) se agregó gota a gota a una mezcla agitada de 3-pirrolina (25 g; 65% pura conteniendo pirrolidina) y acetato de etilo (125 ml), que se había enfriado a 0°C. La temperatura de reacción se mantuvo a 5-10°C durante la adición. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua, 0.1N solución de ácido clorhídrico acuoso, agua, una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. Así se obtuvo, como un aceite incoloro (62 g), una mezcla 2:1 de tert-butil 3-pirrolin-1-carboxilato, NMR: ($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 4.1 (d, 4H), 6.75 (m, 2H), y tert-butil pirrolidina-1-carboxilato, NMR: ($CDCl_3$) 1.5 (s, 9H), 1.8 (br s, 4H), 3.3 (br s, 4H).

Una solución de la mezcla de materiales así obtenida en acetona (500 ml) se agregó gota a gota a una mezcla de N-metilmorfolin-N-óxido (28.45 g), tetróxido de osmio (1 g) y agua (500 ml), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25°C. La mezcla de reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice

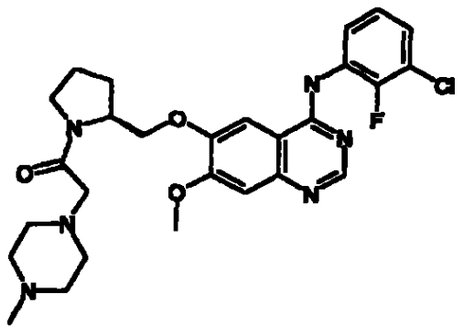
usando mezclas crecientemente polares de éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C) y acetato de etilo como eluyente y mediante cromatografía de columna en sílice, adicional, usando mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno y metanol. Se obtuvo así tert-butil 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato como un aceite (34.6 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 2.65 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.25 (m, 2H).

Una solución de tert-butil 3,4-dihidroxipirrolidin-1-carboxilato (34.6 g) en DMF (400 ml) se enfrió a 0-5°C y se agregó hidruro de sodio (60% dispersión en aceite mineral, 0.375 mol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora. Se agregó dibromometano (15.6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El DMF se evaporó y el residuo se dividió en porciones entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílice usando mezclas crecientemente polares de éter de petróleo (b.p. 40-60°C) y acetato de etilo como eluyente. Se obtuvo así tert-butil 3,4-metilendioxipirrolidin-1-carboxilato como un aceite incoloro (19.77 g); Espectro NMR: ($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 3.35 (m, 2H), 3.75 (br s, 2H), 4.65 (m, 2H), 4.9 (s, 1H), 5.1 (s, 1H).

Una solución 5M enfriada de cloruro de hidrógeno en isopropanol (150 ml) se agregó a una solución de tert-butil 3,4-metilendioxipirrolidin-1-carboxilato (19.7 g) en cloruro de metileno (500 ml) que se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró bajo éter dietílico. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo así clorhidrato de 3,4-metilendioxipirrolidina como un sólido beige (13.18 g); Espectro NMR: ($DMSOd_6$) 3.15 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.8 (m, 2H), 5.1 (s, 1H).

Ejemplo 55

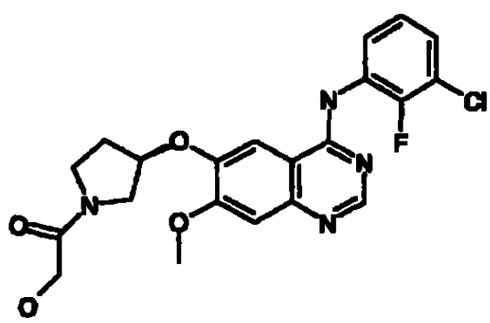
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(1-metilpiperazin-4-ilacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 43, 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(cloroacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina (0.14g) se hizo reaccionar con 1-metilpiperazina (5ml) para producir el producto del título como una espuma blanca (0.122g). Espectro ^{1}H NMR: (CDCl3) 1.91-2.01 (m, 1H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.34-2.45 (m, 3H), 2.49-2.59 (m, 2H), 2.62-2.72 (m, 2H), 3.08-3.26 (q, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.54-3.61 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 4H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.67-4.74 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M-H)^-$ 541.

Ejemplo 56

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina

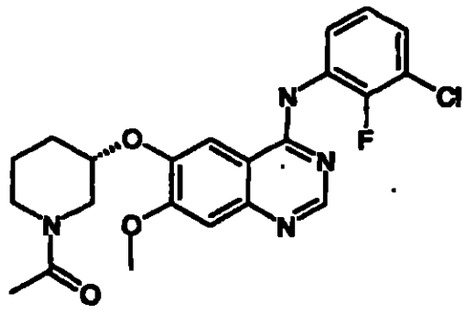


Clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina (0.25g; preparado como se describe en Ejemplo 29) se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno (10ml) y diisopropiletilamina (0.3 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua a 4°C y se agregó

cloruro de acetoxiacetilo (0.069ml). La mezcla de reacción se agitó fría durante dos horas y luego se dividió en porciones entre cloruro de metileno y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en 7M amoníaco metanólico (10ml) y la solución resultante se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) 98/2 a 92/8. Las fracciones que contenían el producto esperado se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico para producir el producto del título como un sólido amarillo pálido (0.161g, 61%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO-d_6 @ 393K, 500MHz) 2.10-2.40 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 3H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 447.

Ejemplo 57

6-[(3S)-1-Acetilpiperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina

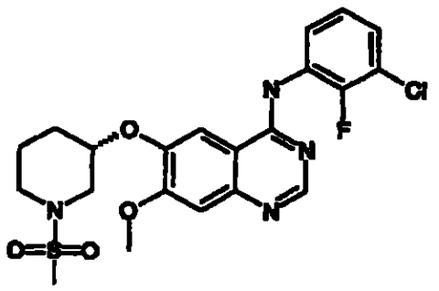


Una solución de anhídrido acético (42µl) en cloruro de metileno (5ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-piperidin-3-iloxi]quinazolina (0.175g, 0.4mmol; preparado como se describe en Ejemplo 49) y diisopropiletilamina (208µl) en cloruro de metileno (20ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 horas y se dejó calentar a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para producir una espuma

blanca. Ésta se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título como una espuma incolora (0.117g, 66%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 a 373K) 1.40-1.65 (m, 1H), 1.70-1.94 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95-2.20 (m, 1H), 3.20-3.70 (m, 3H), 3.70-4.10 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.40-4.70 (m, 1H), 7.15-7.33 (m, 2H), 7.33-7.50 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 445.

Ejemplo 58

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina



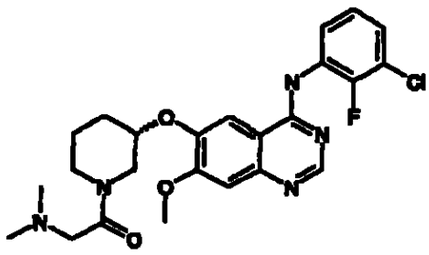
Una solución de cloruro de metanosulfonilo (34 µl) en cloruro de metileno (5ml) se agregó gota a gota a una solución agitada de clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-piperidin-3-iloxi]quinazolina (175 mg; preparada como se describe en Ejemplo 49) y diisopropiletilamina (208 µl) en cloruro de metileno (20ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a una espuma. Ésta se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 97/3). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título como una espuma blanca (0.164g, 85%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.5-1.67 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.95-2.12 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.1-3.23 (m,

283

1H), 3.23-3.45 (m, 2H + H_2O), 3.5-3.65 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.58 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 481.

Ejemplo 59

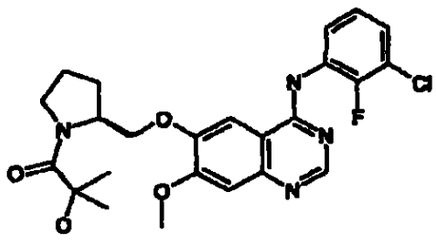
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-(3*S*)-1-(*N*,*N*-dimetilaminoacetil) piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina



Clorhidrato de cloruro de *N*,*N*-dimetilaminoacetilo (69mg) se agregó en porciones a una solución agitada de clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-piperidin-3-iloxi]quinazolina (175 mg; preparado como se describe en Ejemplo 49) y diisopropiletilamina (210 µl) en cloruro de metileno (25ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas a la temperatura de la sala. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó dejando una espuma. Ésta se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron bajo vacío para suministrar el producto del título como una espuma blanca (0.152g, 78%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 a100 °C) 1.40-1.65 (m, 1H); 1.75-1.95 (m, 2H); 2.00-2.30 (m, 7H); 3.05 (dd, 2H); 3.40-3.62 (m, 2H); 3.62-3.75 (m, 1H); 3.88 (dd, 1H); 3.95 (s, 3H); 4.45-4.65 (m, 1H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.30-7.47 (m, 1H); 7.50-7.7 (m, 1H); 7.88 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 9.25 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 488.

Ejemplo 60

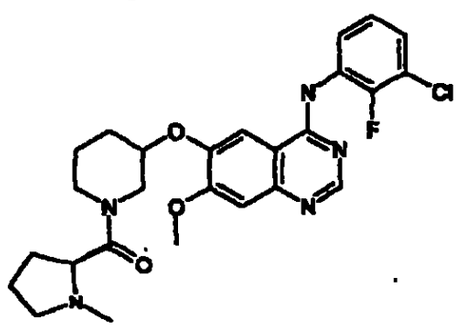
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(2-hidroxiisobutiril) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (0.25g; preparado como se describe en Ejemplo 31) se disolvió en una mezcla de cloruro de metileno (5ml) y diisopropiletilamina (0.3 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua a 4°C y se agregó cloruro de 2-acetoxiisobutirilo (0.085ml). La mezcla de reacción se agitó fría durante una hora y luego se dividió en porciones entre cloruro de metileno y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en 7M amoníaco metanólico (10ml) y la solución resultante se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/ iso-propanol/ trietilamina (97/2/1) - (95/4/1). Las fracciones que contenían el producto esperado se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.210g); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1-57 (s, 6H), 1.85-230 (m, 4H), 3.55-3.75 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 1H), 3.90-4.20 (m, 5H), 4.53 (d, 1H), 4.7-4.85 (m, 1H), 7.05-7.20 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 8.15-8.35 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.67 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489.

Ejemplo 61

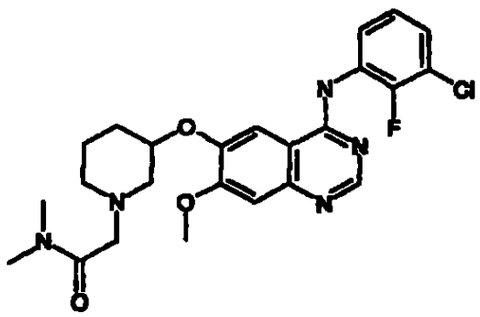
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-ilcarbonil]piperidin-3-iloxi}quinazolina



HATU (0.26g) se agregó a una solución de diclorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (250mg; preparada como se describe en Ejemplo 45), diisopropiletilamina (210µl) y N-metil-L-prolina (0.120g) en DMF (7.5ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 2.5 horas. El DMF se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (50ml) y se lavó con bicarbonato de sodio (50ml), luego agua (50ml). La purificación se realizó por cromatografía de destello de columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (96/4). Las fracciones que contenían el producto esperado se evaporaron para producir una espuma. Ésta se disolvió en cloruro de metileno (5ml) y se cristalizó por la adición de isohexano (50ml) para producir el producto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros (0.130g). Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.43-1.62 (m, 2H), 1.66-1.95 (m, 4H), 1.96-2.18 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.03-3.20 (m, 1H), 3.51-3.80 (m, 2H), 3.80-4.05 (m, 4H), 4.51-4.68 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.47-7.59 (m, 2H), 7.89 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.55 (m, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 514.

Ejemplo 62

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina

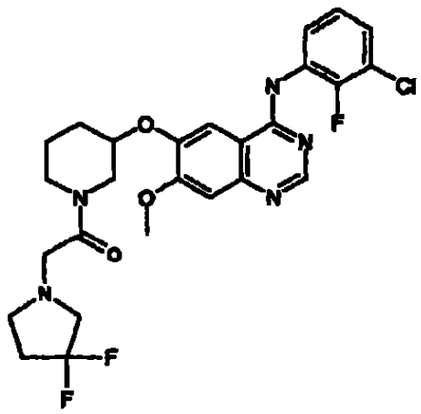


2-Cloro-N,N-dimetilacetamida (105mg) se agregó a una mezcla de diclorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (250mg) y carbonato de potasio (1.19g) en DMF (5ml). La mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 30 minutos, se filtró y el disolvente se evaporó. La purificación por cromatografía de destello de

columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (96/4) produjo una espuma. Ésta se trituró con éter dietílico e isohexano para producir el producto del título como un sólido blanco (105mg); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.45 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.62 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 488.

Ejemplo 63

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(3,3-difluoropirolidin-1-ilacetil)piperidin-3-iloxi]quinazolina

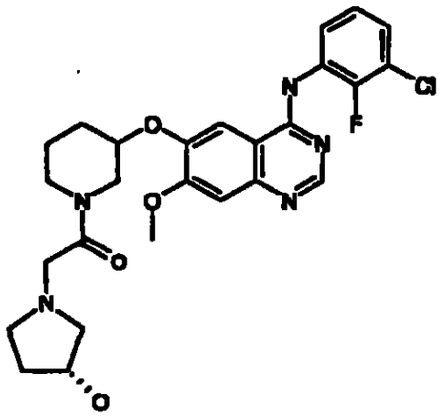


Cloruro de cloroacetilo (47µl) se agregó a una solución de clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (250mg) y diisopropiletilamina (373µl) en cloruro de metileno (10ml) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 1 hora. Se agregó clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (Synthetic Letters, 1995, 1, 55-57; 328mg), y la solución se agitó durante 1 hora antes de lavarse con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10ml), se purificó por cromatografía de destello de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno / metanol (100/0 a 95/5) para producir una espuma. Ésta se disolvió en cloruro de metileno (5ml) y se cristalizó por la adición de isohexano (50ml) para producir el producto del título (102mg). Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.45-1.57 (m, 1H), 1.73-1.95 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.18-2.33 (m, 1H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H),

2.85-2.99 (m, 1H), 3.04-3.19 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.52-3.70 (m, 2H), 3.77-3.99 (m, 4H), 4.63 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.55 (d, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 550.

Ejemplo 64

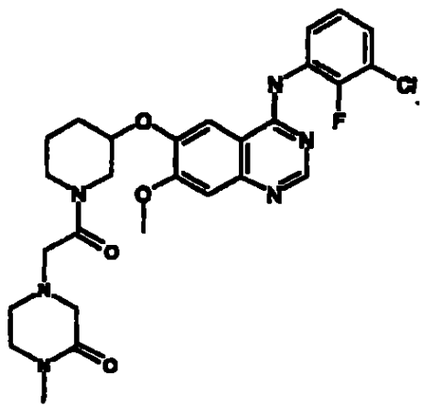
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]acetil]piperidin-3-iloxi}quinazolina



Cloruro de cloroacetilo (47µl) se agregó a una solución de diclorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (250mg) y diisopropiletilamina (373µl) en cloruro de metileno (10ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 1 hora. Se agregó (R)-(+)-3-pirrolidinol (202mg), y la solución se agitó durante 1 hora antes de lavarse con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10ml) y se purificó por cromatografía de destello de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno / metanol (saturado con amoníaco) (100/0 a 95/5) para producir una espuma. Esta espuma se disolvió en cloruro de metileno (5ml) y se cristalizó por la adición de isohexano (50ml) para producir el producto del título como una mezcla de dos diastereoisómeros (68mg); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6, 100°C) 1.52 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.53 (m, 2H,), 3.68 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 530.

Ejemplo 65:

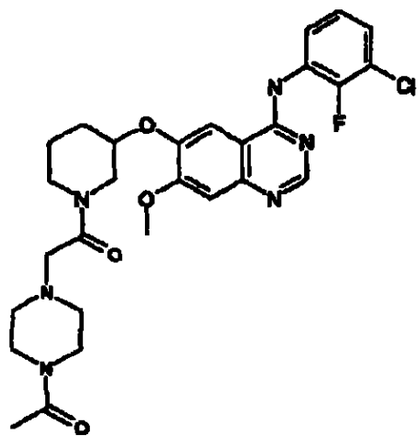
4-(3-Cloro-2-flu roanilino)-7-metoxi-6-{[1-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetil]piperidin-3-iloxi}quinazolina



Cloruro de cloroacetilo (47µl) se agregó a una solución de diclorhidrato de 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (250mg) y diisopropiletilamina (373µl) en cloruro de metileno (10ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 1 hora. Se agregó 1-metil-piperazin-2-ona (195mg), y la solución se agitó durante 1 hora antes de lavarse con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10ml) y se purificó por cromatografía de destello de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno / metanol (100/0 a 95/5) para producir una espuma. Esta espuma se disolvió en cloruro de metileno (5ml) y se cristalizó por la adición de isohexano (50ml) para producir el compuesto del título (177mg); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6, 100°C) 1.57(m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.67-2.85 (m, 5H), 3.08 (s, 2H), 3.18 (m, 3H), 3.32 (d, J=15Hz, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.71-3.83 (m, 2H,). 3.95 (s, 3H), 4.57 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.23 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 557.

Ejemplo 66:

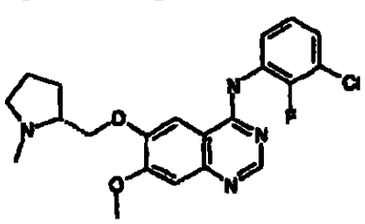
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[(4-acetilpiperazin-1-il) acetil]piperidin-3-iloxi}quinazolina



Cloruro de cloroacetilo (47µl) se agregó a una solución de diclorhidrato de 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina (250mg) y diisopropiletilamina (373µl) en cloruro de metileno (10ml) y la mezcla se agitó a la temperatura de la sala durante 1 hora. Se agregó 1-acetilpiperazina (292mg), y la solución se agitó durante 1 hora antes de lavarse con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10ml) y se purificó por cromatografía de destello de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno / metanol (100/0 a 95/5) para producir una espuma. Esta espuma se disolvió en cloruro de metileno (5ml) y se cristalizó por la adición de isohexano (50ml) para producir el compuesto del título (73mg); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6, 100°C) 1.55(m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.30-2.48 (m, 4H), 3.10 (d, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.34 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.56 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.27 (m, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 571.

Ejemplo 67

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina



Una mezcla de clorhidrato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-

6-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]quinazolina (250 mg) (preparado como se describe en Ejemplo 32), ácido fórmico (5ml) y formaldehído (37% p/v en agua) (2.5ml) se calentó a 85°C durante una hora. La mezcla de reacción se evaporó luego bajo vacío, se destiló a temperatura fija con tolueno y se dividió en porciones entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. Los residuos se purificaron entonces por cromatografía de destello eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (98/2-94/6). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron para producir una goma incolora, la cual se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo vacío para suministrar el producto del título como un sólido blanco (0.15g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.55-1.83 (m, 3H); 1.95-2.10 (m, 1H); 2.20-2.35 (m, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.68-2.85 (m, 1H); 2.93-3.10 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.92-4.15 (m, 2H); 7.19 (s, 1H); 7.20-7.30 (m, 1H); 7.40-7.55 (m, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.36 (s, 1H); 9.57 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 417.

Ejemplo 68

Composiciones Farmacéuticas

Lo siguiente ilustra formulaciones farmacéuticas representativas de la invención como se define aquí (designándose el ingrediente activo "Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

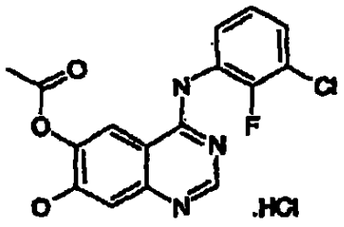
(a)	Tableta I	mg/tableta
	Compuesto X.....	100
	Lactosa Ph.Eur.....	182.75
	Croscarmelosa sódica.....	12.0
	Pasta de almidón de maíz (5% p/v).....	2.25
	Estearato de magnesio.....	3.0

(b)	Inyección I	(50 mg/ml)
	Compuesto X.....	100
	1M solución de hidróxido de sodio	182.75
	0.1M ácido clorhídrico (para ajustar pH a 7.6)	12.0
	Polietilen glicol 400.....	2.25
	Agua para inyección a 100%.	3.0

Las formulaciones mencionadas pueden obtenerse por procedimientos tradicionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Por ejemplo, la tableta puede prepararse combinando los componentes y comprimiendo la mezcla en una tableta.

Ejemplo de Referencia 1

Clorhidrato de 6-acetoxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina



6-Acetoxi-4-cloro-7-metoxiquinazolina (preparada como se describe en Ejemplo 25-5 de WOO 1/66099, 6.00 g, 23.8 mmol) y 3-cloro-2-fluoroanilina (3.46 g, 23.8 mmol) se suspendieron en *iso*-propanol (200 ml). La mezcla se calentó a 80°C bajo reflujo durante 3 horas. El disolvente se evaporó; el residuo se cristalizó de acetonitrilo, suministrando el producto clorhidrato como un sólido cristalino rosado pálido (8.16 g, 92%); ^{1}H NMR: 2.37 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.34 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); Espectro de Masa: 362.4, 364.4.

Ejemplo de Referencia 2

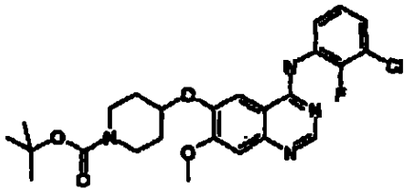
4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina

Clorhidrato de 6-acetoxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (**Ejemplo de Referencia 1**, 8.72 g, 21.9 mmol) se disolvió en metanol (200 ml). Se agregó amoníaco acuoso concentrado (15

ml), y la solución se calentó a 50°C agitando durante 2 horas, causando la precipitación de un sólido coloreado crema. El sólido se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (3x 200 ml), y se secó *in vacuo* a 60°C sobre pentóxido difosfórico, suministrando el producto como un sólido blancuzco (5.40 g, 77%); 3.95 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.67 (br.s, 1H); Espectro de Masa: 320.4, 322.4.

Ejemplo de Referencia 3

6-{[(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina

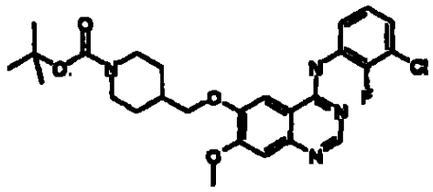


4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (**Ejemplo de Referencia 2**, 1870 mg, 5.85 mmol) se disolvió en DMA (50 ml). Se agregaron *tert*-butil (4-metanosulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato (preparado como se indica en Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829; 490 mg, 1.76 mmol) y fluoruro de cesio (890 mg, 5.85 mmol), y la mezcla se calentó a 85°C con agitación. En intervalos de 2 horas, 4 horas y 6 horas, se agregaron *tert*-butil 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxilato y fluoruro de cesio en las cantidades mencionadas a la mezcla de reacción. Se continuó el calentamiento a 85°C durante 6 horas más luego de la adición final. El disolvente se evaporó, y el residuo se dividió en porciones entre DCM (150 ml) y H_2O (150 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (4x 100 ml), y las extracciones se combinaron con la capa DCM. Las fracciones combinadas DCM se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con 0 a 2.5% (7:1 MeOH / NH_4OH acuoso concentrado) en DCM. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron, suministrando el producto como una espuma café clara (2.40 g, 58%, permitiendo 2.3 equivalentes DMA residual); ^{1}H NMR: 1.40 (s, 9H),

1.60-1.65 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Espectro de Masa: 503.5, 505.5

Ejemplo de Referencia 4

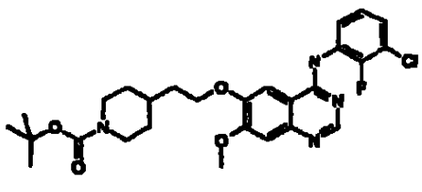
6-{[(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (**Ejemplo de Referencia** 2, 700 mg, 2.19 mmol) se disolvió en DMA (35 ml). Se agregaron carbonato de potasio (1209 mg, 8.76 mmol) y *tert*-butil 4-(tolueno-4-sulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato (preparado como se describe en Ejemplo 1 en WO 9427965; 808 mg, 2.19 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se dividió en porciones entre agua (100 ml) y DCM (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x 100 ml) y las extracciones se combinaron con la capa DCM. Las fracciones combinadas DCM se filtraron a través de un papel de filtro tratado con silicona, y se evaporaron, proporcionando el producto como un sólido café (1290 mg, 98%); ^{1}H NMR: 1.20 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.82 (m, 2H), 2.03 (br. m, 1H), 2.70-2.85 (br. m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.95-4.05 (br. m, 2H), 3.98 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.57 (s, 1H); Espectro de Masa: 517.3, 519.3

Ejemplo de Referencia 5

6-{[2-(1-*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]etoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina

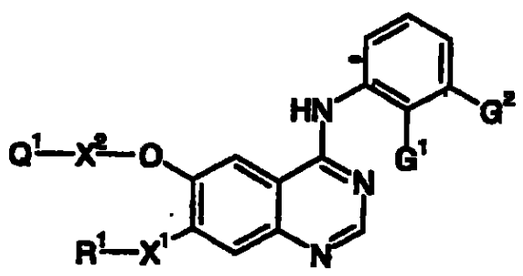


4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (**Ejemplo de Referencia 2**, 500 mg, 1.56 mmol) se disolvió en DMA (25 ml). Se agregaron carbonato de potasio (864 mg, 6.26 mmol) y *tert*-butil 4-[2-(metanosulfoniloxi)etil]piperidin-1-carboxilato (preparado como se describe en Ejemplo 20 en US 5252586; 504 mg, 1.64 mmol), y la mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se dividió en porciones entre agua (100 ml) y DCM (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3x 100 ml) y las extracciones se combinaron con la capa DCM. Las fracciones combinadas DCM se filtraron a través de un papel de filtro tratado con silicona, y se evaporaron, proporcionando el producto como una espuma café (830 mg, 100%); ^{1}H NMR: 1.00-1.18 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.65-1.80 (m, 5H), 2.65-2.75 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Espectro de Masa: 531.6, 533.6.

295

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I:



I

en donde:

G^1 y G^2 cada uno independientemente es halógeno;

X^1 es un enlace directo ó O;

R^1 se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo, en donde el grupo (1-6C)alquilo se sustituye de manera opcional por uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y halógeno, y/o un sustituyente seleccionado de amino, nitro, carboxi, ciano, halógeno, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, (1-6C)alcoxicarbonilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino;

X^2 es un enlace directo o $[CR^2R^3]_m$, en donde m es un entero de 1 a 6,

y cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y hidroxi(1-4C)alquilo;

Q^1 es (3-7C)cicloalquilo o heterociclilo, en donde Q^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, acriloilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-

296

6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (2-6C)alqueniltio, (2-6C)alquiniltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (2-6C)alquenilsulfinilo, (2-6C)alquinilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (2-6C)alquinilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxicarbonil(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es heterociclilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, hidroxi(1-4C)alcoxi y (1-2C)alcoxi(1-

4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-3C)alquilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello), seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);
o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de R^1, G^1, G^2, X^1 y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático, con 1 heteroátomo de nitrógeno del anillo y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y azufre, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono del anillo, y en donde Q^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carbamoilo, acriloilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (2-6C)alqueniltio, (2-6C)alquiniltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (2-

6C)alquenilsulfinilo, (2-6C)alquinilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (2-6C)alquinilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de morfolino y un grupo heterociclilo monocíclico, de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, hidroxi(1-4C)alcoxi y (1-2C)alcoxi(1-

4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-3C)alquilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello), seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);

con tal que cuando X^2 es $[CH_2]_m$, m es un entero de 1 a 6, y Q^1 es un grupo pirrolidinilo o piperidinilo sustituido en la posición 1 por un grupo (2-4C)alquilo o (2-5C)alcanoilo, entonces el grupo (2-4C)alquilo o (2-5C)alcanoilo en la posición 1 en Q^1 no se sustituye por un grupo 2-oxo-morfolino.

3. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de R^1, G^1, G^2, X^1 y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1 es (3-7C)cicloalquilo o heterociclilo, en donde Q^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-

6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C) alcanosulfonilamino, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxicarbonil(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, carboxi, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S);

4. A un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde cada uno de R^1, G^1, G^2, X^1 y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1 es un anillo heterociclilo monocíclico, de 4, 5 ó 6 miembros, saturado o parcialmente saturado, no aromático, con 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno del anillo, anillo que se enlaza al grupo X^2-O- por un átomo de carbono del anillo, y en donde Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxi, carbamoilo, acriloilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio, (2-6C)alqueniltio, (2-6C)alquiniltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (2-

201

6C)alquenilsulfinilo, (2-6C)alquinilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alquenilsulfonilo, (2-6C)alquinilsulfonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoiloxi(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo y N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de morfolino, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, o (2-6C)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, y (1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que no contiene oxígeno, anillo que lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-3C)alquilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un

sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S).

5. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde cada uno de R^1, G^1, G^2, X^1 y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1 se selecciona de pirrolidinilo y piperidinilo enlazado al grupo X^2-O- por un átomo de carbono del anillo y en donde el grupo pirrolidinilo o piperidinilo se sustituye de manera opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo y (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de morfolino, piperidino, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y pirrolidin-2-ilo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo, o (2-6C)alcanoilo en Q^1

lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, y (1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo seleccionado de pirrolidin-1-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo, anillo que lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y metilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O).

6. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en donde X^2 es un enlace directo o CH_2.

7. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde cada uno de R^1, G^1, G^2 y X^1 tiene cualquiera de

los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-3-ilmetilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo y piperidin-3-ilo, en donde Q^1 se sustituye por 1 ó 2 grupos, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de carbamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, (2-4C)alcanoilo, sulfamoilo, N-(1-4C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]sulfamoilo, carbamoil(1-3C)alquilo, N-(1-4C)alquilcarbamoil(1-3C)alquilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoil(1-3C)alquilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo, morfolino-(2-4C)alcanoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y halógeno,

y en donde cualquier grupo (2-4C)alcanoilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y (1-3C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alcoxi y halógeno,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de

manera opcional un sustituyente oxo (=O).

8. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde cada uno de R^1, G^1, G^2 y X^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1-X^2 se selecciona de pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo y piperidin-3-ilo, en donde Q^1 se sustituye en la posición 1 por un grupo seleccionado de (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilsulfonilo, (2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoil(1-3C)alquilo, amino(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo, (2-4C)alcanoiloxi-(2-4C)alcanoilo, amino(1-3C)alquilsulfonilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-3C)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(1-3C)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-il-(2-4C)alcanoilo, piperidino-(2-4C)alcanoilo, piperazin-1-il-(2-4C)alcanoilo, morfolino-(2-4C)alcanoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es pirrolidin-2-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo en un sustituyente en Q^1 o que se representa por Q^2 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y halógeno,

y en donde cualquier grupo (2-4C)alcanoilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi y (1-3C)alquilo,

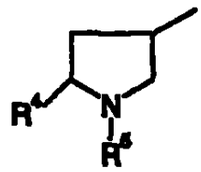
y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en un sustituyente en Q^1 lleva de manera opcional uno o dos sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, (1-4C)alcoxi y halógeno,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional un sustituyente oxo (=O).

9. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la

reivindicación 1 en donde cada uno de R^1, G^1, G^2 y X^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A:



A

en donde:

R^4 se selecciona de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de un grupo heterociclilo monocíclico, de 4, 5 ó 6 miembros, que contiene 1 heteroátomo de nitrógeno y, de manera opcional, 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno y nitrógeno,

y en donde Q^2 se une a X^3 por un átomo de nitrógeno del anillo,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilo en R^4 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo y (1-6C)alcoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (2-6C)alcanoilo, carbamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil] carbamoil(1-6C)alquilo, sulfamoil(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoil(1-6C)alquilo y (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo (1-6C)alquilo o (2-6C)alcanoilo en R^5

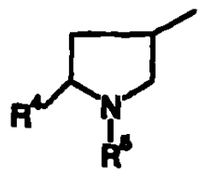
lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi y (1-6C)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (2-8C)alquenilo, (2-8)alquinilo, (1-6C)alcoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (1-4C)alquilo y R^b es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y en donde cualquier (1-4C)alquilo en R^a ó R^b lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro y (1-4C)alcoxi,

o R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, forman un anillo de 4, 5 ó 6 miembros, el cual lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, en un átomo de carbono de anillo disponible, seleccionado de halógeno, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-3C)alquilendioxi, y puede llevar, de manera opcional, en cualquier nitrógeno del anillo disponible un sustituyente (con tal que el anillo no se cuaternice por ello) seleccionado de (1-4C)alquilo y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo o (2-4C)alcanoilo presente como un sustituyente en el anillo formado por R^a y R^b, junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en el grupo Q^1-X^2- lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S).

10. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde cada uno de R^1, G^1, G^2 y X^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación-1; y Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A:



A

en donde:

R^4 se selecciona de N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^2\text{-}X^3\text{-}$$

en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, morfolino y piperidino,

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, metilo y oxo,

y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en R^4 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de metoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y ciclopropilmetilo,

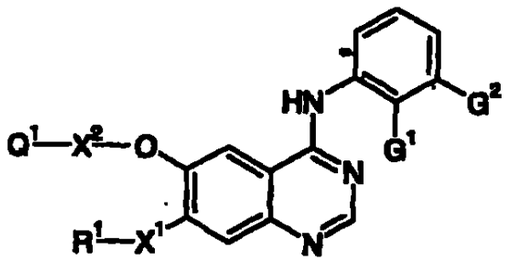
y en donde cualquier grupo (1-4C)alquilo en R^5 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro e hidroxi, y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de metoxi.

11. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en donde $R^1\text{-}X^1$ se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi(1-6C)alcoxi, y en donde cualquier grupo (1-6C)alcoxi en R^1X^1 lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de hidroxi, fluoro y cloro.

12. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en donde G^1 es fluoro y G^2 es cloro.

13. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en donde R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alcoxi.

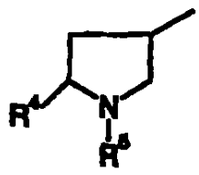
14. Un derivado de quinazolina de la fórmula:



en donde:

R^1-X^1 es (1-4C)alcoxi;

Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula A:



A

en donde:

R^4 es N,N-dimetilcarbamoilo o morfolinocarbonilo;

R^5 es hidrógeno o metilo;

G^1 es fluoro; y

G^2 es cloro;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

15. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la

reivindicación 1 seleccionado de: 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(metilsulfonil) piperidin-4-il]oxi}-7-metoxiquinazolina; y
6-{[1-(carbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

16. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il) oxilquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi] quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)metoxi] quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi] quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi] quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[2-(1-metilpiperidin-4-il)etoxi] quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il] oxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il] metoxi}quinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metoxi}-7-metoxiquinazolina;
6-{[1-(carbamoilmetil)piperidin-4-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]oxi}-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{[1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi}-7-metoxiquinazolina;
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(1-cianopiperidin-4-il)metoxi]-7-metoxiquinazolina;

6-(1-acetilpiperidin-4-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(*N*,*N*-dimetilaminoacetil)piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

6-[1-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)piperidin-4-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(morfolinoacetil)piperidin-4-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(pirrolidin-1-ilacetil)piperidin-4-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{1-[3-(dimetilamino)propilsulfonil] piperidin-4-iloxi}-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]oxi}-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

6-(1-acetilpiperidin-3-iloxi)-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil) pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4S)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(N,N-dimetilaminoacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(N,N-dimetilaminoacetil) piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[1-(hidroxiacetil)piperidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

212

6-[1-(acetoxiacetil)piperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*S*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-metilsulfonilpirrolidin-2-il]metoxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2R)-1-metilsulfonilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6- {[(2*S*)-1-metilpirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpirrolidin-3-il)metoxi]quinazolina;

6-[(3*R*)-1-acetilpirrolidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

6-{[(2*S*)-1-acetilpirrolidin-2-il]metoxi}-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

6-{[(2R)-1-acetilpirrolidin-2-il]metoxi} -4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

6-[(1-acetilpirrolidin-3-il)metoxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-1-(N,N-dimetilsulfamoil) pirrolidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(morfolinoacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

213

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-1-(hidroxiacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(piperidin-3-iloxi)quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2S,4R)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-64(2R,4R)-2-(*N*,*N*-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-2-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-1-(N-metilaminoacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2S)-1-(N,N-dimetilaminoacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(pirrolidin-1-ilacetil) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(2RS,4R)-1-metil-2-(morfolinocarbonil)-pirrolidin-4-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3*S*)-piperidin-3-iloxi]quinazolina;

6-[(3*S*)-1-acetilpiperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3*S*)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{(3*S*)-1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-3-iloxi}-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(pirrolidin-1-ilacetil)piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3*S*)-1-(pirrolidin-1-ilacetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-{[(2*S*)-1-(3,4-metilendioxipirrolidin-1-ilacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(1-metilpiperazin-4-ilacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(1-metilpiperazin-4-ilacetil)pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3*R*)-1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2*S*)-1-(2-hidroxiisobutiril) pirrolidin-2-il]metoxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[(2S)-1-metilpirrolidin-2-ilcarbonil]piperidin-3-iloxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(N,N-dimetilcarbamoilmetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-(3,3-difluoropirolidin-1-ilacetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il] acetil]piperidin-3-iloxi}quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[1-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il) acetil]piperidin-3-iloxi}quinazolina;

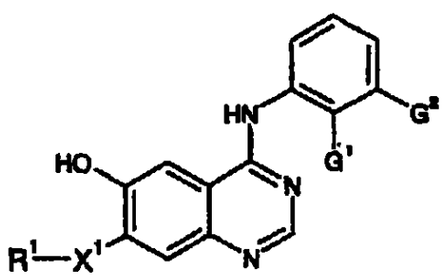
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{1-[(4-acetilpiperazin-1-il)acetil] piperidin-3-iloxi}quinazolina; y

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-{[(2R)-1-metilpirrolidin-2-il] metoxi}quinazolina;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

17. Un proceso para la preparación de un derivado de quinazolina de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1 que comprende:

proceso (a) la reacción de un compuesto de la Fórmula II:



Fórmula II

en donde R^1, X^1, G^1 y G^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la Fórmula III:

Q^1-X^2-Lg

Fórmula III

en donde Q^1 y X^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable,

y, tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

proceso (b) modificar un sustituyente en o introducir un sustituyente en otro derivado de quinazolina de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario,,

y, tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

proceso (c) la reacción de un compuesto de la Fórmula II como se define en proceso (a) con a) un compuesto de la fórmula Q^1-X^2-OH bajo condiciones de Mitsunobu, en donde Q^1 y X^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

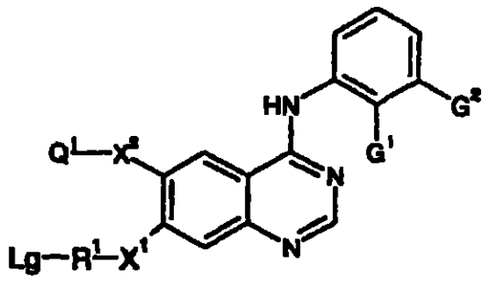
proceso (d) para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde R^1-X^1 es un grupo hidroxi, la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1-X^1 es un grupo (1-6C)alcoxi; o

proceso (e) para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde X^1 es O, la reacción de un compuesto de la Fórmula I en donde R^1-X^1 es OH y Q^1, X^2, G^1 y G^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la fórmula R^1-Lg, en donde R^1 tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable, y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

proceso (f) para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde

Q^1 ó R^1 contiene un grupo (1-6C)alcoxi o (1-6C)alcoxi sustituido o un grupo (1-6C)alquilamino o (1-6C)alquilamino sustituido, la alquilación de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde Q^1 ó R^1 contiene un grupo hidroxi o un grupo amino primario o secundario, según sea apropiado; o

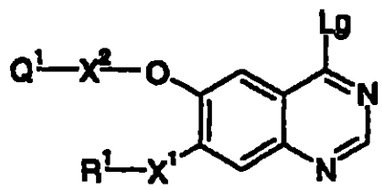
proceso (g) para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde R^1 se sustituye por un grupo T, en donde T se selecciona de (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilamino, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo y (1-6C)alquilsulfonilo, la reacción de un compuesto de la fórmula V:



Fórmula V

en donde Q^1, X^1, X^2, R^1, G^1 y G^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable con un compuesto de la fórmula TH, T es como se define más arriba, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y, tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

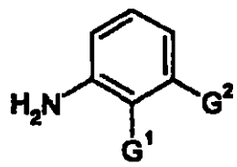
proceso (h) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI:



Fórmula VI

en donde R^1, X^1, X^2, Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable,

con una anilina de la fórmula VII:



Fórmula VII

en donde G^1 y G^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente; o

proceso (i) para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde Q^1 lleva un grupo carbamoilo sustituido o un grupo Q^2-X^3-, en donde Q^2 es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno, enlazado a X^3 por un nitrógeno del anillo, y X^3 es CO; el acoplamiento de un compuesto de la Fórmula I, como se define en la reivindicación 1, excepto que se protege cualquier grupo funcional, si es necesario, y en donde Q^1 lleva un grupo carboxi, con una mina primaria o secundaria o un grupo de la fórmula Q^2H, en donde Q^2H es un grupo heterocíclico que contiene un grupo NH; y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente;

y cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, éste puede obtenerse usando un procedimiento tradicional.

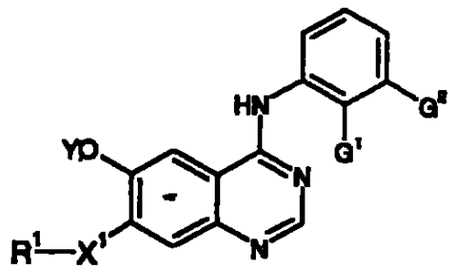
18. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

20. El uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente.

21. Un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1.

22. Un compuesto de la fórmula B o su sal:



B

en donde Y es hidrógeno o un grupo desplazable; y
R^1, X^1, G^1 y G^2 son como se define en la reivindicación 1.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

17 FEB 2004

To:
NELSON, Michael Andrew et al.
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mereside, Alderley Park
Macclesfield
Cheshire, SK10 4TG
GRANDE BRETAGNE

Registered

CODE	DATE	NTD
ANKOM 13 FEB 2004		GIPS
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	06/02/2004
Applicant's or agent's file reference: 100678-1 WO	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/GB03/01306	26/03/2003	28/03/2002

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 invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	KENNEDY N B Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473

320

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
100678-1 WO		
International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/GB03/01306	26/03/2003	28/03/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07D239/94		
Applicant		
ASTRAZENECA AB et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. 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 rectifications 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.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

CODE	DATE	NTD
ANKOM 13 FEB 2004		GIPS
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
09/09/2003	03/02/2004
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

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).

322

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. ernat Application No
PCT/GB 03/01306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/94 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/14 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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 33977 A (ZENECA LTD ;BARKER ANDREW JOHN (GB)) 31 October 1996 (1996-10-31) cited in the application page 9, line 31 -page 10, line 2; claims 1-3,5-10; examples 2,4-7	1-22
Y	WO 97 38994 A (ZENECA LTD) 23 October 1997 (1997-10-23) cited in the application page 14, line 4 - line 17; claims 1-6,8-10; examples 1-8,11	1-22
Y	WO 96 33980 A (ZENECA LTD ;GIBSON KEITH HOPKINSON (GB)) 31 October 1996 (1996-10-31) cited in the application page 20, line 4 - line 17; claims; examples 1-3,9-11,13-16,19,21-32	1-22

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] 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 (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 June 2003	01/07/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Hanisch, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte ional Application No
PCT/GB 03/01306

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 02 16352 A (PLE PATRICK ;HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND (FR); LAMBERT CHRISTIN) 28 February 2002 (2002-02-28) page 3, line 24 -page 4, line 25; claims; examples 1,13,14,28; tables 1-6	1-22

323

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/01306

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. [X] Claims Nos.: –
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 21 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 compounds.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte nal Application No
PCT/GB 03/01306

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9633977	A	31-10-1996	AU	5343096 A	18-11-1996
			DE	69613367 D1	19-07-2001
			DE	69613367 T2	18-04-2002
			EP	0824525 A1	25-02-1998
			WO	9633977 A1	31-10-1996
			JP	11507329 T	29-06-1999
			US	5932574 A	03-08-1999
WO 9738994	A	23-10-1997	AU	2303097 A	07-11-1997
			DE	69706292 D1	27-09-2001
			DE	69706292 T2	08-05-2002
			EP	0892799 A1	27-01-1999
			WO	9738994 A1	23-10-1997
			US	5770603 A	23-06-1998
WO 9633980	A	31-10-1996	AT	198329 T	15-01-2001
			AU	699163 B2	26-11-1998
			AU	5343396 A	18-11-1996
			BG	62730 B1	30-06-2000
			BG	102052 A	31-08-1998
			BR	9608082 A	26-01-1999
			CA	2215732 A1	31-10-1996
			CN	1182421 A ,B	20-05-1998
			CZ	9703396 A3	18-02-1998
			DE	69611361 D1	01-02-2001
			DE	69611361 T2	26-04-2001
			DK	823900 T3	02-04-2001
			EE	9700252 A	15-04-1998
			EP	0823900 A1	18-02-1998
			ES	2153098 T3	16-02-2001
			WO	9633980 A1	31-10-1996
			GR	3035211 T3	30-04-2001
			HK	1005371 A1	16-11-2001
			HR	960204 A1	31-08-1997
			HU	9802839 A2	29-03-1999
			IL	118045 A	31-10-2001
			JP	3040486 B2	15-05-2000
			JP	11504033 T	06-04-1999
			NO	974940 A	24-10-1997
			NZ	305444 A	29-03-1999
			PL	323066 A1	02-03-1998
			PT	823900 T	30-04-2001
			RO	117849 B1	30-08-2002
			RU	2153495 C2	27-07-2000
			SI	823900 T1	30-06-2001
			SK	145497 A3	04-02-1998
			TW	436486 B	28-05-2001
			US	5770599 A	23-06-1998
			ZA	9603358 A	28-10-1996
WO 0216352	A	28-02-2002	AU	7860901 A	04-03-2002
			EP	1313727 A1	28-05-2003
			WO	0216352 A1	28-02-2002
			NO	20030795 A	04-04-2003

PCT REQUEST

100678-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 10:37:36 AM

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 01.07.2003)
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	100678-1 WO
I	Title of invention	QUINAZOLINE DERIVATIVES
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 NI 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 AB
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

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)	BRADBURY, Robert, Hugh
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre
III-3-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-3-6	State of nationality	FR
III-3-7	State of residence	GB
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	KETTLE, Jason, Grant
III-4-5	Address:	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-4-6	State of nationality	GB
III-4-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

100678-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 10:37:38 AM

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
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 NI 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

PCT REQUEST 100878-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 10:37:36 AM

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 national application**		
VI-1-1	Filing date	28 March 2002 (28.03.2002)	
VI-1-2	Number	0207323.7	
VI-1-3	Country	GB	
VI-2	**Priority claim of earlier national application**		
VI-2-1	Filing date	24 December 2002 (24.12.2002)	
VI-2-2	Number	0230086.1	
VI-2-3	Country	GB	
VI-3	**Priority claim of earlier national application**		
VI-3-1	Filing date	28 January 2003 (28.01.2003)	
VI-3-2	Number	0301916.3	
VI-3-3	Country	GB	
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
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	-	

PCT REQUEST

100678-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 10:37:36 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	164	-
IX-3	Claims	20	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	190	
	Accompanying Items	**paper document(s) attached**	**electronic file(s) attached**
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-2, VI-3	-
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
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	

330

PCT (ANNEX - FEE CALCULATI N SHEET)

100678-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 10:37:36 AM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only				
0-1	International Application No.				
0-2	Date stamp of the receiving Office				
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet				
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)			
0-9	Applicant's or agent's file reference	100678-1 WO			
2	Applicant	ASTRAZENECA AB, et al.			
12	Calculation of prescribed fees		fee amount/multiplier	Total amounts (GBP)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	55	
12-2-1	Search fee	S	⇨	592	
12-2-2	International search to be carried out by		EP		
12-3	International fee Basic fee (first 30 sheets)	b1	278		
12-4	Remaining sheets		160		
12-5	Additional amount	(X)	6		
12-6	Total additional amount	b2	960		
12-7	b1 + b2 =	B	1,238		
12-8	Designation fees Number of designations contained in international application		95		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)		5		
12-10	Amount of designation fee	(X)	60		
12-11	Total designation fees	D	300		
12-12	PCT-EASY fee reduction	R	-86		
12-13	Total international fee (B+D-R)	I	⇨	1,452	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)		⇨	2,099	
12-19	Mode of payment		authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions The receiving Office:		United Kingdom Patent Office (RO/GB)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.		✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.		✓		
12-21	Deposit account No.		D02934		
12-22	Date		25 March 2003 (25.03.2003)		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET) 100678-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 10:37:36 AM

12-23	Name and signature	

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-3	Validation messages Names	Yellow Applicant 1.:City missing
13-2-4	Validation messages Priority	Yellow! Priority 1: The twelve-month time limit for claiming priority would appear to have expired. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
		Green? Priority 1. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

PCT

100678-1 WO

Duplicate of original printed on 05.03.2003 10:37:36 AM

PCT-EASY INFORMATION SHEET

(For applicant use only, DO NOT submit this sheet with the international application)

VALIDATION LOG

	Names
Yellow	Applicant 1.:City missing
	Priority
Yellow!	Priority 1: The twelve-month time limit for claiming priority would appear to have expired. Please verify.
	Contents
Green?	The international application contains no drawings. Please verify.
Green?	Priority 1. The priority document is not enclosed. (The applicant must furnish it within 16 months from the earliest priority date claimed)
	Payment
Green?	Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

Before submitting the International Application, please carefully verify that:

-the information contained on printed Request form is correct;
-Box X of the Request form and item 12-23 of the Annex to the Request form have been signed;
-all elements of the international application as indicated in Boxes VIII and IX of the Request form have been attached; and,
-the diskette containing the PCT-EASY zip file of the International Application has been enclosed and has been clearly labeled "PCT-EASY", with the applicant's or agent's file reference, and the first applicant's name.

ATTENTION

DO NOT modify any indications on the Request form printout. The electronic version of the PCT-EASY application has been locked. If an error or an omission is discovered at this time, you must reopen the stored form for submission, perform necessary amendments and immediately resubmit the form. Finally, a NEW submission diskette must be created manually by resending the corrected stored form to the diskette. The previously created printout and submission diskette must be destroyed in order to prevent the possibility of erroneously sending it to the RO.

A B S T R A C T

The invention concerns quinazoline derivatives of Formula I

(A chemical formula should be inserted here - please see paper copy enclosed herewith)

wherein each of Q¿1?, Z, R¿1? and Q¿2? have any of the meanings defined in the description; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for use as an antiproliferative agent in the prevention or treatment of tumours which are sensitive to inhibition of erbB receptor tyrosine kinases.

334

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: 100678/WO
International application No.: PCT/GB03/01306	International filing date *(day/month/year)*: 26 March 2003 (26.03.2003)	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*: 28 March 2002 (28.03.2002)

Title of invention:
4-ANILINO QUINAZOLINE DERIVATIVES AS ANTIPROLIFERATIVE AGENTS

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.)*	Telephone No. / Facsimile No. / Teleprinter No. / Applicant's registration No. with the Office
ASTRAZENECA AB S-151 85 Södertälje Sweden	+44 1625 230148 +46 8 553 28820

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
SE	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:	State *(that is, country)* of residence:
GB	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.)*
BRADBURY, Robert Hugh
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
GB	GB

☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

335

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/GB03/01306

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

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
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
GB	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.)*

KETTLE, Jason Grant
AstraZeneca R&D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
United Kingdom

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
GB	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.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

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.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No.
PCT/GB03/01306

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ 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.)*

NELSON, Michael Andrew et al
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mereside, Alderley Park
Macclesfield,
Cheshire, SK10 4TG
GB

Telephone No.
+44 1625 514113

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 filed

the description
☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims
☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings
☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ 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:

337

Sheet No. 4.

International application No.
PCT/GB03/01306

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:			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
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	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listing in computer readable form
7. ☐ other *(specify)*:

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).

.....

Michael Andrew NELSON 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:

338

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/GB03/01306	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference 100678/WO	Date stamp of the IPEA

Applicant
AstraZeneca AB et al

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	EURO 1530.00 P	
2. Handling fee *(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)*	EURO 159.00 H	
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box.....	EURO 1689.00 TOTAL	

MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash
☐ cheque	☐ revenue stamps
☐ postal money order	☐ coupons
☐ bank draft	☐ other *(specify):*

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ EPO

☒ Authorization to charge the total fees indicated above.

☒ *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Deposit Account No.: 2810 0023

Date: _____

Name: Jennifer Bennett

Signature: _____

AS: 95. 219

339

100678-1P CO
ASSIGNMENT
The undersigned,

TRASPASO
abajo firmado

Robert Hugh BRADBURY

Laurent Francois Andre HENNEQUIN

Jason Grant KETTLE

domiciled in
AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Great Britain

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

4-ANILINO QUINAZOLINE DERIVATIVES AS ANTIPROLIFERATIVE AGENTS

state as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

Declara asimismo que ceden y transfieren 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

SE-151 85 Södertälje, Sweden

domiciliada en

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.

Robert Hugh BRADBURY

Jason Grant KETTLE

Laurent Francois Andre HENNEQUIN

158627

340

100678-1P CO

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de 2004, compareci personalmente ante mi, Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarado ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 24 day of August 2004 personally appeared before me, a Notary Public, Robert Hugh Bradbury Laurent Francois Andre Hennequin and Jason Grant Kettle

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.

J.H. Bradbury
Notary Public
Knutsford
Cheshire
England

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de 2004, compareci personalmente ante mi, Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarado ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of 2004 personally appeared before me, a Notary Public,

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.

341

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 — John Haig Ekserdjian
   a été signé par

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

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 27 August 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 **G500375**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: M. Monaghan

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

342

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

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 creyeren 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

POWER OF ATTORNEY

I (We) **ASTRAZENECA AB**

domiciled in SE-151 Sodertalje, Sweden

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 explotation 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, quotes 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) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

this 18th

Signature

Name KEVIN BILL
Title Director, IP Services

NOTARIA CUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. COTEJADO CON EL ORIGINAL QUE SE PRESENTO A LA VISTA
2003
16 SET 2004
CESAR ALARCON NUÑEZ

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de compareció(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me
KEVIN BILL

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

ASTRAZENECA AB

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

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

State of Sweden
under date of 1st January 2003

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

Notary Public (Seal)

L 16 SET 2004
OSCAR ALARCON NUÑEZ
NOTARIO CUARENTA Y

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 (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

343

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/à Londres — 6. the/le 17 February 2004

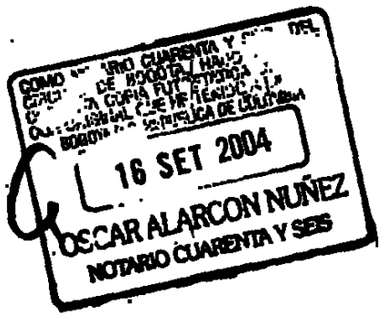
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
   par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No — G348987

9. Stamp/timbre:

10. Signature: J. Ireland





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

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

344

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04095936 00000000 Folios: 343
Fecha (AMD) 2004-09-27 16 34:54
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

USUARIO RADICADOR

PATENTE DE INVENCIÓN 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. X	( )	( )
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 Claudia Neva

Fecha

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 345

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación N°	04-95936
	Solicitud internacional	PCT/GB03/01306
	Fecha inicio fase nacional	28/10/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1543
	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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, 01 DIC 2004

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044