

125 362
362

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095936-90003-0000

Dep. 2007 11 21 17 51 05 Dep. 2020 NUEVOCREACIONES
04 01 PASLACAL NO Lve 379 PASLNACIONALII
11 444 ML 3000 STAN OUL Folios 25

As. 95.219

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04 095 936 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 11676 del 21 de septiembre de 2007

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB, según lo acredita el documento de poder presentado ante esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 1507 notificado por fijación en lista de fecha 21 de septiembre de 2007.

Con el fin de superar las objeciones relacionadas con la claridad de la solicitud presentadas por el señor examinador, se anexa un nuevo capítulo reivindicatorio con 1 – 22 reivindicaciones, el cual reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente y no anexa materia nueva ni amplía el alcance de la presente solicitud.

El nuevo capítulo reivindicatorio anexo subsana las objeciones del señor examinador relacionadas con la claridad del mismo. Atendiendo las objeciones del señor examinador se ha corregido el orden gramatical de la traducción y se han especificado aun más las reivindicaciones, reduciendo el número posible de sustituyentes que se pueden emplear.

Así mismo se especifica el número de carbonos presente en los anillos de heterociclilo, las sustituciones y los números de carbono en los sustituyentes. En cuanto a los pasos a – i de la reivindicación 17 dichos pasos son diferentes procesos para llegar a los compuestos de la reivindicación 1, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en el compuesto.

Por último, se han eliminado las reivindicaciones 19, 20 y 21 acatando la normatividad vigente, con lo cual quedan completamente subsanadas las objeciones presentadas por el señor examinador relacionadas con la claridad y la patentabilidad de la solicitud.

Por otro lado, el señor examinador objeta la novedad de la presente solicitud de acuerdo a lo divulgado por la anterioridad WO 96/33977 (en adelante D1). El señor examinador argumenta que la presente solicitud carece de novedad a la luz de D1 puesto que dicha anterioridad divulga tanto el compuesto como el procedimiento de elaboración de dicho compuesto. Al respecto el solicitante quisiera, respetuosamente, hacer los siguientes comentarios.

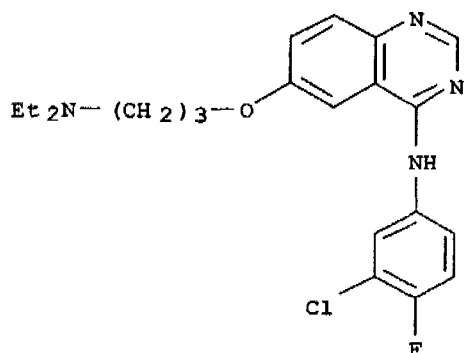
En primer lugar los compuestos de la presente solicitud se caracterizan por, entre otras cosas, una **2,3-dihaloanilina** y una quinazolina sustituida en la sexta posición por un grupo heterocicliloxi. Los compuestos de acuerdo con la invención son inhibidores potentes del factor de crecimiento epidérmico de tirosina quinaza (en adelante inhibidor EGFR TK) y se espera sea utilizados en el tratamiento de desordenes hiperproliferativos tales como el cáncer.

Los compuestos divulgados por D1 son completamente diferentes a los de la presente solicitud. D1 divulga anilinoquinazolinas que pueden ser sustituidas en la posición 6 por un número de anillos con enlaces **alcoxi** tal como morfolino propoxi. No se divulga en D1 un grupo heterocicliloxi en la sexta posición del anillo de quinazolina como lo requieren las presentes reivindicaciones.

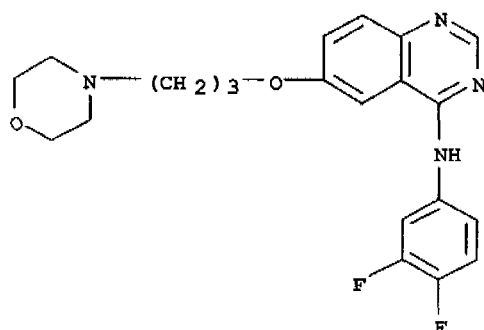
Más aun, D1 no divulga un compuesto de quinazolina que lleva una **2,3-**dihalogenoanilina la cual esta presente en los compuestos reivindicados. Por el contrario, en D1 las anilinas preferidas están monosustituidas en la posición 3 o están disustituidas en las posiciones **2,4-** o **3,4-** de la anilina. La anilina preferida en D1 es 3-cloro-4-fluoroanilina (ver D1, página 2, línea 21). Además, en los ejemplos de D1 la anilina es o **3-cloro-4-fluoroanilina** o **3,4-difluoroanilina**. No hay una divulgación en D1 de una anilina 2,3-disustituida.

El examen, de manera incorrecta, dice que hay 3 compuestos divulgados en D1 con anilinas 2,3-dihalo sustituidas. De hecho D1 solo divulga 5 compuestos específicos todos los cuales son anilinas **3,4-**sustituidas y **no** anilinas **2,3-**sustituidas como lo argumenta el señor examinador. De hecho, y para mayor claridad del señor examinador, la anterioridad D1 divulga los siguientes compuestos:

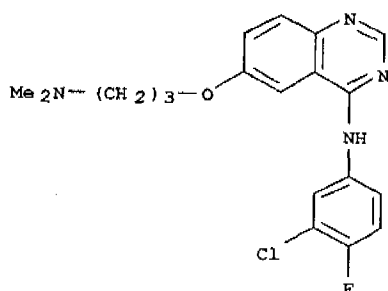
D1, ejemplo 1:



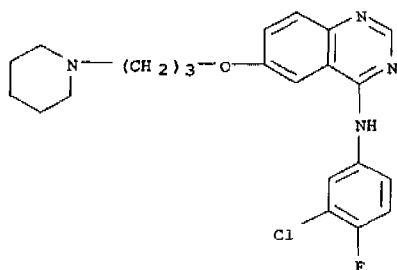
D1, ejemplo 2:



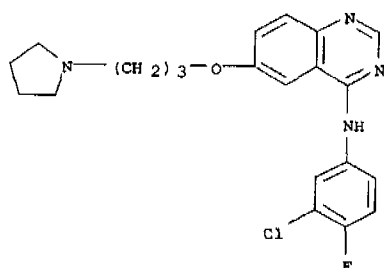
D1, ejemplo 3:



D1, ejemplo 4:



D1, ejemplo 5:



Aparentemente el examinador ha interpretado equivocadamente lo divulgado por D1 y los 3 compuestos a los que se refiere el señor examinador no están divulgados por D1. Es claro, entonces, que D1 no hay sugerencia alguna de una anilina con un patrón de sustitución 2,3-. Ciertamente no hay ni la más remota sugerencia de una 2,3-dihaloanilina en D1, como lo requieren las presentes reivindicaciones. Más aun, como se discute anteriormente no hay divulgación alguna en D1 de una quinazolina sustituida en la posición 6 por un grupo heterociclilo*xi* como lo requieren las presentes reivindicaciones.

Por lo tanto, la reivindicación 1 es novedosa por sobre D1. Similarmente, las reivindicaciones 20 – 22 son novedosas por las mismas razones ya que

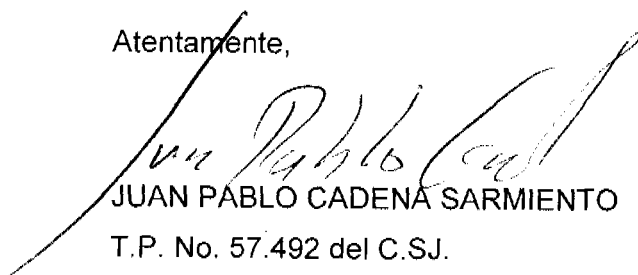
estos compuestos se caracterizan por la sustitución 2,3-dihalo en la anilina y un grupo heterocicliciloxi en la posición 6 del anillo de quinazolina.

Por último, el señor examinador argumenta que el proceso reivindicado no es novedoso por sobre lo divulgado en D1. Cabe anotar que si D1 no enseña los compuestos de la presente solicitud, es evidente que D1 tampoco enseña como obtener los compuestos de la presente solicitud y, por lo tanto, el proceso de la reivindicación 18 es claramente novedoso por sobre lo enseñado en dicha anterioridad.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, sobre la base de los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentados ya que, en opinión del solicitante, la presente invención cumple con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial de la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

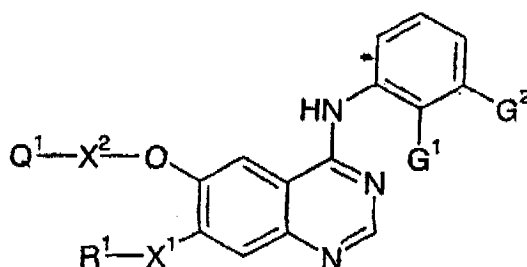
Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, Diciembre 10 de 2007

CH
anexos

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I:



en donde:

G^1 y G^2 cada uno independientemente es halógeno;

R^1-X^1 se seleccionan de hidrógeno, (C1-6)alcoxi y (C1-4)alcoxi(C1-6)alcoxi, y en donde cualquier grupo (C1-6)alcoxi dentro de R^1X^1 opcionalmente lleva 1, 2 o 3 sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados de hidroxilo, fluoro y cloro;

X^2 es un enlace directo;

Q^1 es (C3-7)cicloalquilo o un anillo no aromático de heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, 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, hidroxilo, amino, carbamoilo, acrililo, (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-8)alqueniloxi, (C2-6)alquiniloxi, (C1-6)alquiltio, (C2-6)alqueniltio, (C2-6)alquiniltio, (C1-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alquenilsulfonilo, (C2-6)alquinilsulfonilo, (C1-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alquenilsulfonilo, (C2-6)alquinilsulfonilo, (C1-6)alquilamino, di-[(C1-6)alquil]amino, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi, (C2-6)alcanoilamino, N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo, (C1-6)alcanosulfonilamino, N-(C1-6)alquil-(C1-6)alcanosulfonilamino, carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-(C1-6)alquil]carbamoil(C1-6)alquilo, sulfamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilsulfamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoiloxi(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo, y N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo o de un grupo de la fórmula:

X 368 368



en donde X^3 es CO y Q^2 es un anillo no aromático de heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre;

y en donde Q^2 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo y (C2-6)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, hidroxí(C1-6)alcoxi, (C1-4)alcoxi(C1-6)alcoxi, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi y NR^aR^b , en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-4)alquenilo, (C2-4)alquinilo, (C1-4)alcoxi, hidroxí(C1-4)alcoxi y (C1-2)alcoxi(C1-4)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, hidroxí, (C1-4)alquilo y (C1-3)alquilendioxí, 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 (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alcoxi;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

369 7/69

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, 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, hidroxilo, amino, carbamoilo, acrililo, (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-6)alquenilo, (C2-6)alquinilo, (C1-6)alquiltio, (C2-6)alqueniltio, (C2-6)alquiniltio, (C1-6)alquilsulfinilo, (C2-6)alquenilsulfinilo, (C2-6)alquinilsulfinilo, (C1-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alquenilsulfonilo, (C2-6)alquinilsulfonilo, (C1-6)alquilamino, di-[(C1-6)alquil]amino, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoilamino, N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo, (C1-6)alcanosulfonilamino, N-(C1-6)alquil-(C1-6)alcanosulfonilamino, carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoil(C1-6)alquilo, sulfamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilsulfamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoiloxi(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo y N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



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, saturado 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, hidroxilo, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo y (C2-6)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, hidroxilo(C1-6)alcoxi, (C1-4)alcoxi(C1-6)alcoxi, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi y NR^aR^b , en donde R^a

es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-4)alquenilo, (C2-4)alquinilo, (C1-4)alcoxi, hidroxí(C1-4)alcoxi y (C1-2)alcoxi(C1-4)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, hidroxí, (C1-4)alquilo y (C1-3)alquilendioxí, 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 (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alcoxi.

3. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, G¹, G², X¹ y X² tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q¹ es (C3-7)cicloalquilo o un anillo no aromático de heterociclilo monocíclico de 3 a 10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde Q¹ lleva de manera opcional 1, 2 ó 3 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, hidroxí, amino, carbamoilo, (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-6)alqueniloxi, (C2-6)alquiniloxi, (C1-6)alquiltio, (C1-6)alquilsulfinilo, (C1-6)alquilsulfonilo, (C1-6)alquilamino, di-[(C1-6)alquil]amino, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi, (C2-6)alcanoilamino, N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino, sulfamoilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo, (C1-6)alcanosulfonilamino, N-(C1-6)alquil-(C1-6) alcanosulfonilamino,

carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoiloxi(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo, y N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo y (C2-6)alcanoilo en Q¹ lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxilo y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, hidroxilo(C1-6)alcoxi y NR^aR^b, en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)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.

4. A un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, G¹, G², X¹ y X² tiene cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1; y

Q¹ es un anillo heterociclilo monocíclico, de 4, 5 ó 6 miembros, saturado, no aromático, con 1 ó 2 heteroátomo(s) de nitrógeno del anillo, anillo que se enlaza al grupo X²-O- por un átomo de carbono del anillo, y en donde Q¹ lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carbamoilo, acrililo, (C1-6)alquilo, (C1-6)alquiltio, (C2-6)alqueniltio, (C2-6)alquiniltio, (C1-6)alquilsulfino, (C2-6)alquensulfino, (C2-6)alquinsulfino, (C1-6)alquilsulfono, (C2-6)alquensulfono, (C2-6)alquinsulfono, N-(C1-6)alquilcarbamilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamilo, (C2-6)alcanoilo, sulfamoilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo, carbamoilo(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamilo(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamilo(C1-6)alquilo, sulfamoilo(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoiloxi(C1-6)alquilo, (C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo y N-(C1-6)alquil-(C2-6)alcanoilamino(C1-6)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



en donde X³ es CO y Q² es un grupo heterociclilo seleccionado de morfolino, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo,

y en donde Q² lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que

322 322

pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, o (C2-6)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi y NR^aR^b , en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, y (C1-4)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, hidroxí, (C1-4)alquilo y (C1-3)alquilendioxí, 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 (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alcoxi.

5. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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, hidroxí, carbamoilo, (C1-6)alquilo, (C1-6)alquiltio, (C1-6)alquilsulfonilo, (C1-6)alquilsulfonilo, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo,

373

373

(C2-6)alcanoilo, sulfamoilo, N-(C1-6)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoilo, carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoil(C1-6)alquilo, sulfamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilsulfamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-(C1-6)alquil]sulfamoil(C1-6)alquilo y (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo, o de un grupo de la fórmula:



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, hidroxí, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo, o (C2-6)alcanoilo en Q^1 lleva de manera opcional 1 ó 2 sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi, (C2-6)alcanoilo, (C2-6)alcanoiloxi y NR^aR^b , en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, y (C1-4)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, hidroxí, (C1-4)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 (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y (C1-4)alquilsulfonilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alcoxi.

6. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 (C1-4)alquilo, (C1-4)alquilsulfonilo, (C2-4)alcanoilo, (C2-4)alcanoil(C1-3)alquilo, amino(C2-4)alcanoilo, (C1-4)alquilamino-(C2-4)alcanoilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]amino-(C2-4)alcanoilo, (C2-4)alcanoiloxi-(C2-4)alcanoilo, amino(C1-3)alquilsulfonilo, N-(C1-4)alquilamino-(C1-3)alquilsulfonilo, N,N-di[(1-4)alquil]amino(C1-3)alquilsulfonilo, pirrolidin-1-il-(C2-4)alcanoilo, 3,4-metilendioxipirrolidin-1-il-(C2-4)alcanoilo, piperidino-(C2-4)alcanoilo, piperazin-1-il-(C2-4)alcanoilo, morfolino-(C2-4)alcanoilo y un grupo de la fórmula:



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 hidroxilo, (C1-4)alquilo, (C2-4)alcanoilo y halógeno,

y en donde cualquier grupo (C2-4)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 hidroxilo y (C1-3)alquilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)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 hidroxilo, (C1-4)alcoxi y halógeno.

7. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 piperidin-3-ilo, (3R)-piperidin-3-ilo, (3S)-piperidin-3-ilo en donde el grupo piperidinilo en Q^1-X^1 se sustituye en el anillo de nitrógeno por un sustituyente seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, acetilo, propionilo, isobutirilcarbamoilmetilo, N-metilcarbamoilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, N-etilcarbamoilmetilo, 2-(N-

375
375

etilcarbamoil)etilo, N,N-dimetilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dietilcarbamoil)etilo, N-metilaminoacetil, N-etilaminoacetil, 2-(N-metilamino)propionilo, 2-(N-etilamino)propionilo, N,N-dimetilaminoacetil, 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-dimetilamino)etilsulfonilo, 2-(N,N-dietilamino)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, morfolinoacetilo, 2-morfolinopropionilo, piperazin-1-ilacetilo, 2-piperazin-1-ilpropionilo y un grupo de fórmula



en donde X^3 es CO y Q^2 se selecciona de morfolino, pirrolidin-1-ilo, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde cualquier grupo pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, morfolino, piperidino o piperazin-1-ilo dentro de un sustituyente Q^1 o que es representado por Q^2 opcionalmente lleva uno o dos sustituyentes, que pueden ser le mismo o diferentes, seleccionados de hidroxil, metilo, etilo, acetilo, fluoro y cloro;

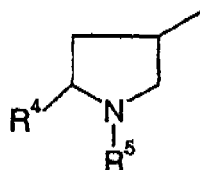
y en donde cualquier grupo acetilo, propionilo o isobutirilo en cualquier sustituyente en Q^1 opcionalmente lleva uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados de hidroxil o metoxil,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo en un sustituyente en Q^1 opcionalmente lleva uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados de hidroxil, metoxil, fluoro y cloro.

8. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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:

326
326
326



A

en donde:

R^4 se selecciona de carbamoilo, N-(C1-6)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:



en donde X^3 es CO y Q^2 es un grupo heterociclilo seleccionado de un grupo heterociclilo monocíclico, saturado 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, hidroxí, (C1-4)alquilo y (C2-4)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo o (C2-6)alcanoilo en R^4 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (C2-8)alquinilo y (C1-6)alcoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, (C1-6)alquilo, (C1-6)alquiltio, (C1-6)alquilsulfinilo, (C1-6)alquilsulfonilo, (C2-6)alcanoilo, carbamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilcarbamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil] carbamoil(C1-6)alquilo, sulfamoil(C1-6)alquilo, N-(C1-6)alquilsulfamoil(C1-6)alquilo, N,N-di-[(C1-6)alquil]sulfamoil(C1-6)alquilo y (C2-6)alcanoil(C1-6)alquilo,

y en donde cualquier grupo (C1-6)alquilo o (C2-6)alcanoilo en R^5 lleva de manera opcional uno o más sustituyentes, los que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxí y (C1-6)alquilo y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro, (C2-8)alquenilo, (2-8)alquinilo, (C1-6)alcoxi y NR^aR^b , en donde R^a es hidrógeno o (C1-4)alquilo y R^b es hidrógeno o (C1-4)alquilo, y en donde cualquier (C1-4)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 hidroxí y/o de manera

4p

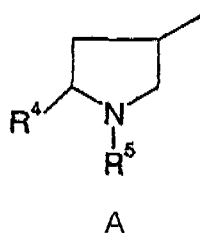
377

opcional un sustituyente seleccionado de ciano, nitro y (C1-4)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, hidroxí, (C1-4)alquilo y (C1-3)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 (C1-4)alquilo y (C2-4)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)alquilo o (C2-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo y (C1-4)alkoxy.

9. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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:



en donde:

R^4 se selecciona de N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoilo y un grupo de la fórmula:



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, hidroxí, y metilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)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 hidroxí y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado

378
378

de metoxi,

R^5 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y ciclopropilmetilo,

y en donde cualquier grupo (C1-4)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 hidroxilo, y/o de manera opcional un sustituyente seleccionado de metoxi.

10. 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.

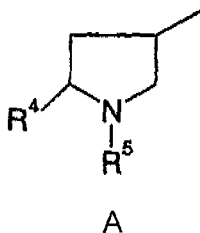
11. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en donde R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno y (C1-4)alcoxi.

12. Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1-X^1 es metoxi.

13. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1-X^1 es (C1-4)alcoxi;

Q^1-X^2 es un grupo de la fórmula 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.

14. Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, (C1-4)alcoxi y (C1-4)alcoxi(C1-4)alcoxilo;

X^2 es un enlace directo;

Q^1 es un anillo monocíclico de heterocíclico de 5 o 6 miembros con un heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que esta unido 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-(C1-4)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoilo, carbamoil(C1-3)alquilo, N-(C1-4)alquilcarbamoilo(C1-3)alquilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoil(C1-3)alquilo, (C2-4)alcanoilo, amino(C2-4)alcanoilo, (C1-4)alquilamino-(C2-4)alcanoilo, N,N,-di-[(C1-4)alquil]amino-(C2-4)alcanoilo, pirrolidin-1-ilo-(C2-4)alcanoilo, piperidino-(C2-4)alcanoilo, piperazin-1-il-(C2-4)alcanoilo y morfolino-(C2-4)alcanoilo, o un grupo de fórmula:



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 opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de (C1-4)alquilo;

G^1 es fluoro;

G^2 es cloro;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un derivado de quinazolina de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1-X^1 se selecciona de hidrógeno, metoxi, epoxi y 2-metoxietoxi;

X^2 es un enlace directo;

Q^1 es un anillo monocíclico de heterocíclico de 5 o 6 miembros con un heteroátomo de nitrógeno y opcionalmente 1 heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre, anillo que esta unido 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

opcionalmente lleva un sustituyente seleccionado de ciano, carbamoilo, (C1-4)alquilo, (C2-6)alquenilo, (C2-6)alquinilo, (C1-4)alquilsulfonilo, N-(C1-4)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoilo, (C2-4)alcanoilo, sulfamoilo, N-(C1-4)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]sulfamoilo, ciano-(C1-4)alquilo, (C1-4)alkoxy(C1-4)alquilo, amino(C2-4)alcanoilo, (C1-4)alquilamino(C2-4)alcanoilo, carbamoil(C1-3)alquilo, N-(C1-4)alquilcarbamoil(C1-3)alquilo, N,N-di-[(C1-4)alquil]carbamoil(C1-3)alquilo, (C1-4)alkoxy(C1-3)alquilS(O)_q (en donde q es 0, 1 o 2), amino(C1-3)alquilS(O)_q (en donde q es 0, 1 o 2), N-(1-4)alquilamino(C1-3)alquilS(O)_q (donde q es 0, 1 o 2), y N,N-di-[(1-4)alquil]amino(C1-3)alquilS(O)_q (donde q es 0, 1 o 2);

y Q¹ opcionalmente lleva en cualquier átomo de carbono en el anillo 1 o 2 sustituyentes seleccionados de (C1-4)alquilo, (C2-6)alquenilo y (C2-6)alquinilo,

y en donde cualquier (C1-4)alquilo, (C2-6)alquenilo o (C2-6)alquinilo en Q¹ opcionalmente lleva 1 o 2 sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes seleccionados de fluoro y cloro; y

G¹ y G² son cada uno seleccionados independientemente de fluoro, cloro y bromo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-[[1-(metilsulfonyl) 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.

17. 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) oxil]quinazolina;

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

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi] quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina;

381 381

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[[1-(cianometil)piperidin-4-il]oxi]-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-[(2*S*,4*S*)-2-(*N,N*-dimetilcarbamoil) pirrolidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(2*S*,4*S*)-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;

2+

382

382

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

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;

6-[(3R)-1-acetilpirrolidin-3-iloxi]-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-(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)-6-(2R,4R)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-1-metilpirrolidin-2-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

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-[(3S)-piperidin-3-iloxi]quinazolina;

6-[(3S)-1-acetilpiperidin-3-iloxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(3S)-1-(metilsulfonil)piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3S)-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-[(3S)-1-(pirrolidin-1-ilacetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-[(3R)-1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-iloxi]-7-metoxiquinazolina;

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-difluoropirrolidin-1-ilacetil) piperidin-3-iloxi]quinazolina;

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-[(3R)-3-hidroxi-1-pirrolidin-1-il]acetil]piperidin-3-iloxi]quinazolina;

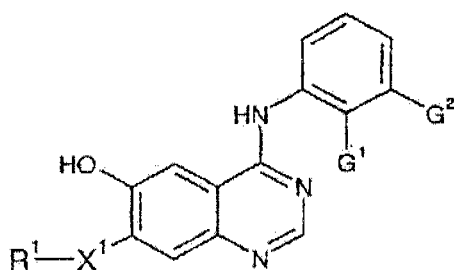
4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[1-[(4-acetilpiperazin-1-il)acetil] piperidin-3-iloxi]quinazolina;

383
383

o su sal farmacéuticamente aceptable.

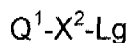
18. Un proceso para la preparación de un derivado de quinazolina de la Fórmula I como se define en la reivindicación 1 que comprende:

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:



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 seleccionado de halógeno, alquensulfoniloxi y arilsulfoniloxi,

y en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 10°C a 150°C opcionalmente en presencia de una base,

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

24

384

protector que esté presente; o

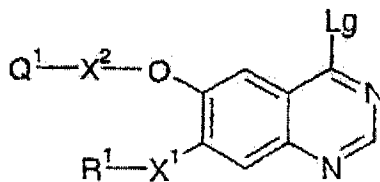
proceso (e) para la preparación de un compuesto de la Fórmula I en donde X^1 es O, la reacción de un compuesto de la Fórmula I en donde R^1-X^1 es OH y Q^1 , X^2 , G^1 y G^2 tienen cualquiera de los significados definidos en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es 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 seleccionado de halógeno, alcansulfonilo y arilsulfonilo, en donde la reacción se realiza en presencia de una base 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 (C1-6)alcoxi o (C1-6)alcoxi sustituido o un grupo (C1-6)alquilamino o (C1-6)alquilamino sustituido, la alquilación de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde Q^1 ó R^1 contiene un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario, según sea apropiado; por

i) la reacción del derivado de quinazolina de fórmula I en donde Q^1 o R^1 contiene un grupo hidroxilo o un grupo amino primario o secundario con un agente alquilante seleccionado de un alquilo o alquil haluro sustituido, en presencia de una base y en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 10°C a 140°C; o

ii) para la preparación de aquellos compuestos de fórmula I en donde Q^1 o R^1 contienen un grupo (1-6C)alquilamino o (C1-6)alquilamino sustituido, la aminación reductiva de un compuesto de fórmula I en donde Q^1 y R^1 contienen un grupo amino primario o secundario en presencia de un formaldehído o un (C2-6)alcanoaldehído, en donde la aminación reductiva se lleva a cabo en presencia de un agente reductor a una temperatura en el rango de 10°C a 100°C; o

proceso (h) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI:

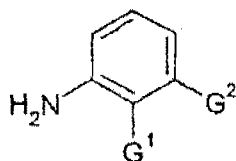


Fórmula VI

en donde R^1 , X^1 , X^2 , Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos en la

24 385

reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y Lg es un grupo desplazable seleccionado de halógeno, alcansulfonilo y arilsulfonilo, 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, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 10°C y 250°C ,

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 carbamilo sustituido o un grupo Q^2-X^3 , en donde Q^2 es un grupo heterocíclico 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; donde la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado de una carbodiimida o un agente de acoplamiento de péptido, y en donde la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a una temperatura de -25°C a 150°C .

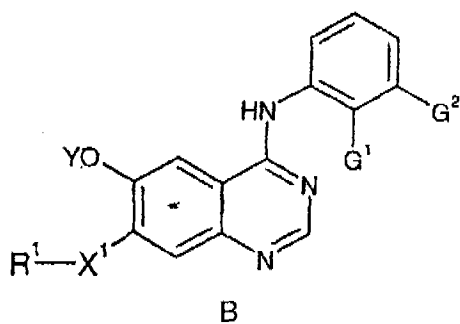
y tras lo cual, se retira por medios tradicionales cualquier grupo protector que esté presente;

y cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, éste puede obtenerse usando un procedimiento tradicional.

19. 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.

21 386 386

20. Un compuesto de la fórmula B o su sal:



en donde Y es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y R^1 , X^1 , G^1 y G^2 son como se define en la reivindicación 1.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 en donde R^1-X^1 es hidrógeno o (C1-4)alcoxi, y G^1 y G^2 se seleccionan de fluoro y cloro.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 20 el cual es 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina, o una sal del mismo.



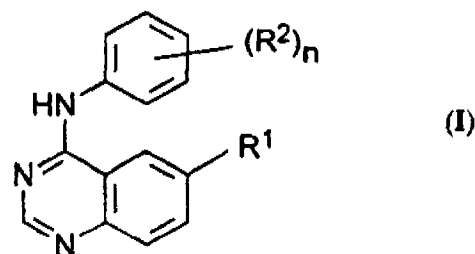
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 239/94, A61K 31/505		A1	(11) International Publication Number: WO 96/33977
			(43) International Publication Date: 31 October 1996 (31.10.96)
(21) International Application Number: PCT/GB96/00958		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 23 April 1996 (23.04.96)		Published With international search report.	
(30) Priority Data: 9508568.4 27 April 1995 (27.04.95) GB 9508566.8 27 April 1995 (27.04.95) GB			
(71) Applicant (for all designated States except US): ZENECA LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN (GB).			
(72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): BARKER, Andrew, John [GB/GB]; Zeneca Pharmaceuticals, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).			
(74) Agent: TAIT, Brian, Steele; Zeneca Pharmaceuticals, Intellectual Property Dept., Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).			

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES

(57) Abstract

The invention concerns quinazoline derivatives of formula (I), wherein n is 1, 2 or 3 and each R² is independently halogeno; and R¹ is di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkoxy, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkoxy, piperidino-(2-4C)alkoxy, morpholino-(2-4C)alkoxy, piperazin-1-yl-(2-4C)alkoxy or 4-(1-4C)alkylpiperazin-1-yl-(2-4C)alkoxy; or pharmaceutically-acceptable salts thereof; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them, and the use of the receptor tyrosine kinase inhibitory properties of the compounds in the treatment of proliferative disease such as cancer.



QUINAZOLINE DERIVATIVES

The invention relates to quinazoline derivatives, or pharmaceutically-acceptable salts thereof, which possess anti-proliferative activity such as anti-cancer activity and are accordingly useful in methods of treatment of the human or animal body. The invention also relates to processes for the manufacture of said quinazoline derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments of use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

Many of the current treatment regimes for cell proliferation diseases such as psoriasis and cancer utilise compounds which inhibit DNA synthesis. Such compounds are toxic to cells generally but their toxic effect on rapidly dividing cells such as tumour cells can be beneficial. Alternative approaches to anti-proliferative agents which act by mechanisms other than the inhibition of DNA synthesis have the potential to display enhanced selectivity of action.

In recent years it has been discovered that a cell may become cancerous by virtue of the transformation of a portion of its DNA into an oncogene i.e. a gene which, on activation, leads to the formation of malignant tumour cells (Bradshaw, Mutagenesis, 1986, 1, 91). Several such oncogenes give rise to the production of peptides which are receptors for growth factors. The growth factor receptor complex subsequently leads to an increase in cell proliferation. It is known, for example, that several oncogenes encode tyrosine kinase enzymes and that certain growth factor receptors are also tyrosine kinase enzymes (Yarden *et al.*, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57, 443; Larsen *et al.*, Ann. Reports in Med. Chem. 1989, Chpt. 13).

Receptor tyrosine kinases are important in the transmission of biochemical signals which initiate cell replication. They are large enzymes which span the cell membrane and possess an extracellular binding domain for growth factors such as epidermal growth factor (EGF) and an intracellular portion which functions as a kinase to phosphorylate tyrosine amino acids in proteins and hence to influence cell proliferation. Various classes of receptor tyrosine kinases are known (Wilks, Advances in Cancer Research, 1993, 60, 43-73) based on families of growth factors which bind to different receptor tyrosine kinases. The classification includes Class I receptor tyrosine kinases comprising the EGF family of receptor tyrosine kinases such as the EGF, TGF α , NEU, erbB, Xmrk, HER and let23

an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulphoxide. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 10 to 150°C, preferably in the range 20 to 80°C.

The quinazoline derivatives of the invention may be obtained from this process in the form of the free base or alternatively they may be obtained in the form of a salt with the acid of the formula H-Z wherein Z has the meaning defined hereinbefore. When it is desired to obtain the free base from the salt, the salt may be treated with a suitable base as defined hereinbefore using a conventional procedure.

(b) For the production of the compounds of the formula I wherein R¹ is an amino-substituted (2-4C)alkoxy group, the alkylation, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, of a quinazoline derivative of the formula I wherein R¹ is a hydroxy group.

The reaction is preferably carried out in a suitable inert solvent or diluent as defined hereinbefore and at a temperature in the range, for example, 0 to 150°C, conveniently at or near 90°C.

(c) For the production of those compounds of the formula I wherein R¹ is an amino-substituted (2-4C)alkoxy group, the reaction, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, of a compound of the formula I wherein R¹ is a hydroxy-(2-4C)alkoxy group, or a reactive derivative thereof, with an appropriate amine.

A suitable reactive derivative of a compound of the formula I wherein R¹ is a hydroxy-(2-4C)alkoxy group is, for example, a halogeno- or sulphonyloxy-(2-4C)alkoxy group such as a bromo- or methanesulphonyloxy-(2-4C)alkoxy group.

The reaction is preferably carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent as defined hereinbefore and at a temperature in the range, for example, 10 to 150°C, conveniently at or near 50°C.

When a pharmaceutically-acceptable salt of a quinazoline derivative of the invention is required, for example a mono- or di-acid-addition salt of the quinazoline derivative of the invention, it may be obtained, for example, by reaction of said compound with, for example, a suitable acid using a conventional procedure.

As stated hereinbefore the quinazoline derivatives defined in the present invention possess anti-proliferative activity which is believed to arise from the Class I

receptor tyrosine-kinase inhibitory activity of the compounds. These properties may be assessed, for example, using one or more of the procedures set out below:-

(a) An in vitro assay which determines the ability of a test compound to inhibit the enzyme EGF receptor tyrosine kinase. Receptor tyrosine kinase was obtained in partially purified form from A-431 cells (derived from human vulval carcinoma) by the procedures described below which are related to those described by Carpenter *et al.*, J. Biol. Chem., 1979, 254, 4884, Cohen *et al.*, J. Biol. Chem., 1982, 257, 1523 and by Braun *et al.*, J. Biol. Chem., 1984, 259, 2051.

A-431 cells were grown to confluence using Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 5% fetal calf serum (FCS). The obtained cells were homogenised in a hypotonic borate/EDTA buffer at pH 10.1. The homogenate was centrifuged at 400 g for 10 minutes at 0-4°C. The supernatant was centrifuged at 25,000 g for 30 minutes at 0-4°C. The pelleted material was suspended in 30 mM Hepes buffer at pH 7.4 containing 5% glycerol, 4 mM benzamidine and 1% Triton X-100, stirred for 1 hour at 0-4°C, and recentrifuged at 100,000 g for 1 hour at 0-4°C. The supernatant, containing solubilised receptor tyrosine kinase, was stored in liquid nitrogen.

For test purposes 40 µl of the enzyme solution so obtained was added to a mixture of 400 µl of a mixture of 150 mM Hepes buffer at pH 7.4, 500 µM sodium orthovanadate, 0.1% Triton X-100, 10% glycerol, 200 µl water, 80 µl of 25 mM DTT and 80 µl of a mixture of 12.5 mM manganese chloride, 125 mM magnesium chloride and distilled water. There was thus obtained the test enzyme solution.

Each test compound was dissolved in dimethylsulphoxide (DMSO) to give a 50 mM solution which was diluted with 40 mM Hepes buffer containing 0.1% Triton X-100, 10% glycerol and 10% DMSO to give a 500 µM solution. Equal volumes of this solution and a solution of epidermal growth factor (EGF; 20 µg/ml) were mixed.

[γ -³²P]ATP (3000 Ci/mM, 250 µCi) was diluted to a volume of 2 ml by the addition of a solution of ATP (100 µM) in distilled water. An equal volume of a 4 mg/ml solution of the peptide Arg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Arg-Gly in a mixture of 40 mM Hepes buffer at pH 7.4, 0.1% Triton X-100 and 10% glycerol was added.

The test compound/EGF mixture solution (5 µl) was added to the test enzyme solution (10 µl) and the mixture was incubated at 0-4°C for 30 minutes. The ATP/peptide mixture (10 µl) was added and the mixture was incubated at 25°C for 10 minutes. The

phosphorylation reaction was terminated by the addition of 5% trichloroacetic acid (40 µl) and bovine serum albumin (BSA; 1 mg/ml, 5 µl). The mixture was allowed to stand at 4°C for 30 minutes and then centrifuged. An aliquot (40 µl) of the supernatant was placed onto a strip of Whatman p 81 phosphocellulose paper. The strip was washed in 75 mM phosphoric acid (4 x 10 ml) and blotted dry. Radioactivity present in the filter paper was measured using a liquid scintillation counter (Sequence A). The reaction sequence was repeated in the absence of the EGF (Sequence B) and again in the absence of the test compound (Sequence C).

Receptor tyrosine kinase inhibition was calculated as follows:-

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{100 - (A-B)}{C - B} \times 100$$

The extent of inhibition was then determined at a range of concentrations of test compound to give an IC₅₀ value.

(b) An in vitro assay which determines the ability of a test compound to inhibit the EGF-stimulated growth of the human naso-pharyngeal cancer cell line KB.

KB cells were seeded into wells at a density of 1×10^4 - 1.5×10^4 cells per well and grown for 24 hours in DMEM supplemented with 5% FCS (charcoal-stripped). Cell growth was determined after incubation for 3 days by the extent of metabolism of MTT tetrazolium dye to furnish a bluish colour. Cell growth was then determined in the presence of EGF (10 ng/ml) or in the presence of EGF (10 ng/ml) and a test compound at a range of concentrations. An IC₅₀ value could then be calculated.

(c) An in-vivo assay in a group of athymic nude mice (strain ONU:Alpk) which determines the ability of a test compound (usually administered orally as a ball-milled suspension in 0.5% polysorbate) to inhibit the growth of xenografts of the human vulval epidermoid carcinoma cell line A-431.

A-431 cells were maintained in culture in DMEM supplemented with 5% FCS and 2mM glutamine. Freshly cultured cells were harvested by trypsinization and injected subcutaneously (10 million cells/0.1 ml/mouse) into both flanks of a number of donor nude mice. When sufficient tumour material was available (after approximately 9 to 14 days),

fragments of tumour tissue were transplanted in the flanks of recipient nude mice (test day 0). Generally, on the seventh day after transplantation (test day 7) groups of 7 to 10 mice with similar-sized tumours were selected and dosing of the test compound was commenced. Once daily dosing of test compound was continued for a total of 13 days (test days 7 to 19 inclusive). In some studies the dosing of the test compound was continued beyond test day 19, for example to test day 26. In each case, on the following test day the animals were killed and the final tumour volume was calculated from measurements of the length and width of the tumours. Results were calculated as a percentage inhibition of tumour volume relative to untreated controls.

The compounds of the inventions in general, possess activity at approximately the following concentrations or doses in tests (a) to (c):-

Test (a):- IC_{50} in the range, for example, 0.001 to 1 μM :

Test (b):- IC_{50} in the range, for example, 0.1 to 1 μM :

Test (c):- 20 to 90% inhibition of tumour volume from a daily dose in the range, for example, 12.5 to 200 mg/kg.

The quinazoline derivative 4-(3'-chloro-4'-fluoroanilino)-6-(3-diethylaminopropoxy)quinazoline possesses activity at approximately the following concentrations or doses:- Test (a): IC_{50} 0.003 μM ; Test (b): IC_{50} 0.1 μM ; Test (c): greater than 50% inhibition of tumour volume from a daily dose of 50 mg/kg.

The quinazoline derivative 4-(3',4'-difluoroanilino)-6-(3-morpholinopropoxy)quinazoline possesses activity at approximately the following concentrations or doses: Test (b): IC_{50} 1.2 μM ; Test (c): greater than 50% inhibition of tumour volume from a daily dose of 50 mg/kg.

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 salt thereof, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository.

In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

The quinazoline derivative will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-10000 mg per square meter body area of the animal, i.e. approximately 0.1-200 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. Preferably a daily dose in the range of 1-100 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

According to a further aspect of the present invention there is provided a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

We have now found that the compounds of the present invention possess anti-proliferative properties such as anti-cancer properties which are believed to arise from their Class I receptor tyrosine kinase inhibitory activity. 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 Class I receptor tyrosine kinases, i.e. the compounds may be used to produce a Class I 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 treating the proliferation of malignant cells characterised by inhibition of Class I receptor tyrosine kinases, i.e. the compounds may be used to produce an anti-proliferative effect mediated alone or in part by the inhibition of Class I receptor tyrosine kinase. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of psoriasis and/or cancer by providing an anti-proliferative effect, particularly in the treatment of Class I receptor tyrosine kinase sensitive cancers such as cancers of the breast, lung, colon, rectum, stomach, prostate, bladder, pancreas and ovary.

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, in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

394
343

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 as defined immediately above.

As stated above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular proliferative disease will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. A unit dose in the range, for example, 1-200 mg/kg, preferably 1-100 mg/kg is envisaged.

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, one or more other anti-tumour substances, for example those selected from, for example, mitotic inhibitors, for example vinblastine, vindesine and vinorelbine; tubulin disassembly inhibitors such as taxol; alkylating agents, for example cis-platin, carboplatin and cyclophosphamide; antimetabolites, for example 5-fluorouracil, tegafur, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred antimetabolites disclosed in European Patent Application No. 239362 such as N-{5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl}-L-glutamic acid; intercalating antibiotics, for example adriamycin, mitomycin and bleomycin; enzymes, for example asparaginase; topoisomerase inhibitors, for example etoposide and camptothecin; biological response modifiers, for example interferon; and anti-hormones, for example antioestrogens such as tamoxifen or, for example antiandrogens such as 4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)-propionanilide. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. 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 substance as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

As stated above the quinazoline derivative defined in the present invention is an effective anti-cancer agent, which property is believed to arise from its Class I receptor tyrosine kinase inhibitory properties. Such a quinazoline derivative of the invention is expected to possess a wide range of anti-cancer properties as Class I receptor tyrosine kinases have been implicated in many common human cancers such as leukaemia and breast, lung,

colon, rectal, stomach, prostate, bladder, pancreas and ovarian cancer. Thus it is expected that the quinazoline derivative of the invention will possess anti-cancer activity against these cancers. It is in addition expected that the quinazoline derivative of the present invention will possess activity against a range of leukaemias, lymphoid malignancies and solid tumours such as carcinomas and sarcomas in tissues such as the liver, kidney, prostate and pancreas.

It is further expected that a quinazoline derivative of the invention will possess activity against other diseases involving excessive cellular proliferation such as psoriasis, benign prostatic hypertrophy (BPH) and atherosclerosis.

It is also to be expected that a quinazoline derivative of the invention will be useful in the treatment of additional disorders of cellular growth in which aberrant cell signalling by way of receptor tyrosine kinase enzymes, including as yet unidentified receptor tyrosine kinase enzymes, are involved. Such disorders include, for example, inflammation, angiogenesis, vascular restenosis, immunological disorders, pancreatitis, kidney disease and blastocyte maturation and implantation.

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

(i) evaporations were carried out by rotary evaporation in vacuo and work-up procedures were carried out after removal of residual solids such as drying agents by filtration, unless otherwise stated magnesium sulphate was used as a drying agent for organic solutions;

(ii) operations were carried out at ambient temperature, that is in the range 18-25°C and under an atmosphere of an inert gas such as argon;

(iii) column chromatography (by the flash procedure) and medium pressure liquid chromatography (MPLC) were performed on Merck Kieselgel silica (Art. 9385) or Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) reversed-phase silica obtained from E. Merck, Darmstadt, Germany;

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

(v) melting points were determined using a Mettler SP62 automatic melting point apparatus, an oil-bath apparatus or a Koffler hot plate apparatus.

(vi) the structure of the compound of the invention was confirmed by nuclear (generally proton) magnetic resonance (NMR) and mass spectral techniques; proton magnetic

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 February 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/16352 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 405/12**,
405/14, A61K 31/517, A61P 35/00

Marie, Paul [FR/FR]; Z.I. La Pompelle, Boîte Postale
1050, F-51689 Reims Cedex 2 (FR).

(21) International Application Number: PCT/GB01/03649

(74) Agent: **TAIT, Brian, Steele**; AstraZeneca, Global Intel-
lectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG (GB).

(22) International Filing Date: 15 August 2001 (15.08.2001)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KH, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00402320.6 21 August 2000 (21.08.2000) EP
01401006.0 19 April 2001 (19.04.2001) EP

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

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

(71) Applicant (*for MG only*): **ASTRAZENECA UK LIM-
ITED** [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN
(GB).

(72) Inventors; and

Published:

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **HENNEQUIN,
Laurent, Francois, Andre** [FR/FR]; Z.I. La Pompelle,
Boîte Postale 1050, F-51689 Reims Cedex 2 (FR). **PLE,
Patrick** [FR/FR]; Z.I. La Pompelle, Boîte Postale 1050,
F-51689 Reims Cedex 2 (FR). **LAMBERT, Christine**,

— with international search report

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

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention concerns quinazoline derivatives of Formula (I) wherein each of m, R¹, n, R² and R³ 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 anti-invasive agent in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

WO 02/16352 A1

396 397

(Lutz *et al.*, Biochem. and Biophys. Res. Comm., 1998, 243, 503-8). As further human tumour tissues are tested for the Src family of non-receptor tyrosine kinases it is expected that its widespread prevalence will be established.

It is further known that the predominant role of c-Src non-receptor tyrosine kinase is to regulate the assembly of focal adhesion complexes through interaction with a number of cytoplasmic proteins including, for example, focal adhesion kinase and paxillin. In addition c-Src is coupled to signalling pathways that regulate the actin cytoskeleton which facilitates cell motility. Likewise, important roles are played by the c-Src, c-Yes and c-Fyn non-receptor tyrosine kinases in integrin mediated signalling and in disrupting cadherin-dependent cell-cell junctions (Owens *et al.*, Molecular Biology of the Cell, 2000, 11, 51-64 and Klinghoffer *et al.*, EMBO Journal, 1999, 18, 2459-2471). Cellular motility is necessarily required for a localised tumour to progress through the stages of dissemination into the blood stream, invasion of other tissues and initiation of metastatic tumour growth. For example, colon tumour progression from localised to disseminated, invasive metastatic disease has been correlated with c-Src non-receptor tyrosine kinase activity (Brunton *et al.*, Oncogene, 1997, 14, 283-293, Fincham *et al.*, EMBO J, 1998, 17, 81-92 and Verbeek *et al.*, Exp. Cell Research, 1999, 248, 531-537).

Accordingly it has been recognised that an inhibitor of such non-receptor tyrosine kinases should be of value as a selective inhibitor of the motility of tumour cells and as a selective inhibitor of the dissemination and invasiveness of mammalian cancer cells leading to inhibition of metastatic tumour growth. In particular an inhibitor of such non-receptor tyrosine kinases should be of value as an anti-invasive agent for use in the containment and/or treatment of solid tumour disease.

We have now found that surprisingly certain 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 non-receptor tyrosine-specific protein kinases that are involved in the signal transduction steps which lead to the invasiveness and migratory ability of metastasising tumour cells. In particular, it is believed that the compounds of the present invention provide an anti-tumour effect by way of inhibition of the Src family of non-receptor tyrosine kinases, for example by inhibition of one or more of c-Src, c-Yes and c-Fyn.

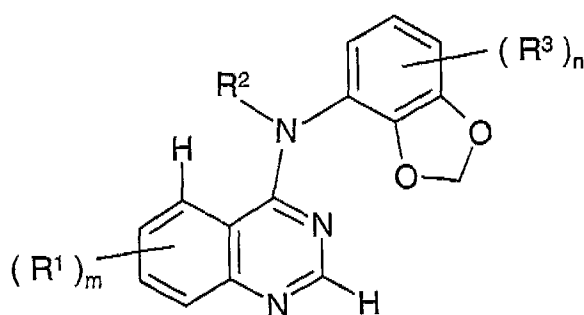
397 398

It is also known that c-Src non-receptor tyrosine kinase enzyme is involved in the control of osteoclast-driven bone resorption (Soriano *et al.*, Cell, 1991, 64, 693-702; Boyce *et al.*, J. Clin. Invest., 1992, 90, 1622-1627; Yoneda *et al.*, J. Clin. Invest., 1993, 91, 2791-2795 and Missbach *et al.*, Bone, 1999, 24, 437-49). An inhibitor of c-Src non-receptor tyrosine
5 kinase is therefore of value in the prevention and treatment of bone diseases such as osteoporosis, Paget's disease, metastatic disease in bone and tumour-induced hypercalcaemia.

The compounds of the present invention are also useful in inhibiting the uncontrolled cellular proliferation which arises from various non-malignant diseases such as inflammatory
10 diseases (for example rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease), fibrotic diseases (for example hepatic cirrhosis and lung fibrosis), glomerulonephritis, multiple sclerosis, psoriasis, hypersensitivity reactions of the skin, blood vessel diseases (for example atherosclerosis and restenosis), allergic asthma, insulin-dependent diabetes, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy.

15 Generally the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity against the Src family of non-receptor tyrosine kinases, for example by inhibition of c-Src and/or c-Yes, whilst possessing less potent inhibitory activity against other tyrosine kinase enzymes such as the receptor tyrosine kinases, for example EGF receptor tyrosine kinase and/or VEGF receptor tyrosine kinase. Furthermore, certain compounds of the present
20 invention possess substantially better potency against the Src family of non-receptor tyrosine kinases, for example c-Src and/or c-Yes, than against VEGF receptor tyrosine kinase. Such compounds possess sufficient potency against the Src family of non-receptor tyrosine kinases, for example c-Src and/or c-Yes, that they may be used in an amount sufficient to inhibit, for example, c-Src and/or c-Yes whilst demonstrating little activity against VEGF receptor
25 tyrosine kinase.

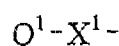
According to one aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I



I

wherein **m** is 0, 1, 2 or 3;

each **R¹** group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, isocyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, formyl, 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)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (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, (3-6C)alkenoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

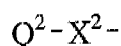


wherein **X¹** is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, N(R⁴), CO, CH(OR⁴), CON(R⁴), N(R⁴)CO, SO₂N(R⁴), N(R⁴)SO₂, OC(R⁴)₂, SC(R⁴)₂ and N(R⁴)C(R⁴)₂, wherein R⁴ is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q¹ is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, or (R¹)_m is (1-3C)alkylenedioxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R¹ substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, CH=CH and C≡C wherein R⁵ is hydrogen or (1-6C)alkyl or, when the inserted group is N(R⁵), R⁵ may also be (2-6C)alkanoyl,

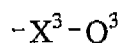
and wherein any CH₂=CH- or HC≡C- group within a R¹ substituent optionally bears at the terminal CH₂= or HC≡ position a substituent selected from halogeno, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,

amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or from a group of the formula :



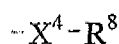
wherein X^2 is a direct bond or is selected from CO and $N(R^6)CO$, wherein R^6 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^2 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (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, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



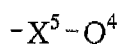
wherein X^3 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2 , $N(R^7)$, CO, $CH(OR^7)$, $CON(R^7)$, $N(R^7)CO$, $SO_2N(R^7)$, $N(R^7)SO_2$, $C(R^7)_2O$, $C(R^7)_2S$ and $N(R^7)C(R^7)_2$, wherein R^7 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^3 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, 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)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (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, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



400 401

wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and $N(R^9)$, wherein R^9 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^8 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(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, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl,
 5 or from a group of the formula :



wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, $N(R^{10})$ and CO, wherein R^{10} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same
 10 or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

R^2 is hydrogen or (1-6C)alkyl;

15 n is 0, 1, 2 or 3; and

R^3 is halogeno, trifluoromethyl, 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)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl,
 20 N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (3-6C)alkenoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X^6 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{12})$, wherein R^{12} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{11} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :

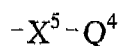


wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, $N(R^{13})$, CO, CH(OR¹³), CON(R¹³), $N(R^{13})$ CO, SO₂ $N(R^{13})$, $N(R^{13})$ SO₂, C(R¹³)₂O, C(R¹³)₂S and $N(R^{13})C(R^{13})_2$,

402

wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and $N(R^9)$, wherein R^9 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^8 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(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, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl,

5 or from a group of the formula :



wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, $N(R^{10})$ and CO, wherein R^{10} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same
10 or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

R^2 is hydrogen or (1-6C)alkyl;

15 n is 0, 1, 2 or 3; and

R^3 is halogeno, trifluoromethyl, 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)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl,
20 N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, (3-6C)alkenoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :

25 $-X^6-R^{11}$

wherein X^6 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{12})$, wherein R^{12} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{11} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :

30 $-X^7-Q^5$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, $N(R^{13})$, CO, CH(OR¹³), CON(R¹³), $N(R^{13})$ CO, SO₂ $N(R^{13})$, $N(R^{13})$ SO₂, C(R¹³)₂O, C(R¹³)₂S and $N(R^{13})C(R^{13})_2$,

wherein R^{13} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^5 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy, and any heterocyclyl group within Q^5 optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents, 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 also (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-[(1-6C)alkyl]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 asymmetric carbon atoms, the invention includes in its definition any such optically active or racemic form 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.

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

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 to Q^5) when it is aryl or for the aryl group within a 'Q' group is, for example, phenyl or naphthyl, preferably phenyl.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 or Q^3) when it is (3-7C)cycloalkyl or for the (3-7C)cycloalkyl group within a 'Q' group is, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or bicyclo[2.2.1]heptyl and a suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 or Q^3) when it is (3-7C)cycloalkenyl or for

403
404

the (3-7C)cycloalkenyl group within a 'Q' group is, for example, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl or cycloheptenyl.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 to Q^5) when it is heteroaryl or for the heteroaryl group within a 'Q' group is, for example, an aromatic 5- or 6-membered
5 monocyclic ring or a 9- or 10-membered bicyclic ring with up to five ring heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, for example furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazenyl, benzofuranyl, indolyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, indazolyl, benzofurazanyl,
10 quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl or naphthyridinyl.

A suitable value for any one of the 'Q' groups (Q^1 to Q^5) when it is heterocyclyl or for the heterocyclyl group within a 'Q' group is, for example, a non-aromatic saturated or partially saturated 3 to 10 membered monocyclic or bicyclic ring with up to five heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, for example oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl,
15 tetrahydropyranyl, oxepanyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, 1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl or tetrahydropyrimidinyl, preferably tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazinyl, piperidinyl or piperazinyl. A suitable value for such a
20 group which bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents is, for example, 2-oxopyrrolidinyl, 2-thioxopyrrolidinyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2-thioxoimidazolidinyl, 2-oxopiperidinyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2,5-dioxoimidazolidinyl or 2,6-dioxopiperidinyl.

A suitable value for a 'Q' group when it is heteroaryl-(1-6C)alkyl is, for example, heteroarylmethyl, 2-heteroarylethyl and 3-heteroarylpropyl. The invention comprises
25 corresponding suitable values for 'Q' groups when, for example, rather than a heteroaryl-(1-6C)alkyl group, an aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl group is present.

In structural Formula I there is a hydrogen atom at each of the 2- and 5-positions on the quinazoline ring. It is to be understood thereby that the R^1 substituents may only be
30 located at the 6-, 7- or 8-positions on the quinazoline ring i.e. that the 2- and 5-positions remain unsubstituted. It is further to be understood that the R^3 group that may be present on the 2,3-methylenedioxyphenyl group within structural Formula I may be located on the phenyl ring or on the methylene group within the 2,3-methylenedioxy group. Preferably, any R^3

404 405

group that is present on the 2,3-methylenedioxyphenyl group within structural Formula I is located on the phenyl ring thereof.

Suitable values for any of the 'R' groups (R^1 to R^{13}) or for various groups within an R^1 or R^3 substituent include:-

- | | | |
|----|---|---|
| 5 | for halogeno | fluoro, chloro, bromo and iodo; |
| | for (1-6C)alkyl: | methyl, ethyl, propyl, isopropyl and <u>tert</u> -butyl; |
| | for (2-8C)alkenyl: | vinyl, isopropenyl, allyl and but-2-enyl; |
| | for (2-8C)alkynyl: | ethynyl, 2-propynyl and but-2-ynyl; |
| | for (1-6C)alkoxy: | methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy; |
| 10 | for (2-6C)alkenyloxy: | vinylloxy and allyloxy; |
| | for (2-6C)alkynyloxy: | ethynyloxy and 2-propynyloxy; |
| | for (1-6C)alkylthio: | methylthio, ethylthio and propylthio; |
| | for (1-6C)alkylsulphinyl: | methylsulphinyl and ethylsulphinyl; |
| | for (1-6C)alkylsulphonyl: | methylsulphonyl and ethylsulphonyl; |
| 15 | for (1-6C)alkylamino: | methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino and butylamino; |
| | for di-[(1-6C)alkyl]amino: | dimethylamino, diethylamino, <u>N</u> -ethyl- <u>N</u> -methylamino and diisopropylamino; |
| | for (1-6C)alkoxycarbonyl: | methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and <u>tert</u> -butoxycarbonyl; |
| 20 | for <u>N</u> -(1-6C)alkylcarbamoyl: | <u>N</u> -methylcarbamoyl, <u>N</u> -ethylcarbamoyl and <u>N</u> -propylcarbamoyl; |
| | for <u>N,N</u> -di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl: | <u>N,N</u> -dimethylcarbamoyl, <u>N</u> -ethyl- <u>N</u> -methylcarbamoyl and <u>N,N</u> -diethylcarbamoyl; |
| 25 | for (2-6C)alkanoyl: | acetyl and propionyl; |
| | for (2-6C)alkanoyloxy: | acetoxyl and propionyloxy; |
| | for (2-6C)alkanoylamino: | acetamido and propionamido; |
| | for <u>N</u> -(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino: | <u>N</u> -methylacetamido and <u>N</u> -methylpropionamido; |
| | for <u>N</u> -(1-6C)alkylsulphamoyl: | <u>N</u> -methylsulphamoyl and <u>N</u> -ethylsulphamoyl; |
| 30 | for <u>N,N</u> -di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl: | <u>N,N</u> -dimethylsulphamoyl; |
| | for (1-6C)alkanesulphonylamino: | methanesulphonylamino and ethanesulphonylamino; |
| | for <u>N</u> -(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino: | <u>N</u> -methylmethanesulphonylamino and <u>N</u> -methylethanesulphonylamino; |

and ethanol for the less powerful reducing agents such as sodium triacetoxyborohydride and sodium cyanoborohydride. The reaction is performed at a temperature in the range, for example, 10 to 80°C, conveniently at or near ambient temperature.

(g) For the production of those compounds of the Formula I wherein R¹ is an amino-hydroxy-disubstituted (1-6C)alkoxy group (such as 2-hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylpropoxy or 3-[N-allyl-N-methylamino]-2-hydroxypropoxy), the reaction of a compound of the Formula I wherein the R¹ group contains an epoxy-substituted (1-6C)alkoxy group with a heterocyclyl compound or an appropriate amine.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert diluent or carrier as defined hereinbefore and at a temperature in the range 10 to 150°C, preferably at or near ambient temperature.

(h) For the production of those compounds of the Formula I wherein an R¹ group contains a hydroxy group, the cleavage of the corresponding compound of the Formula I wherein the R¹ group contains a protected hydroxy group.

Suitable protecting groups for a hydroxy group are, for example, any of the protecting groups disclosed hereinbefore. Suitable methods for the cleavage of such hydroxy protecting groups are also disclosed hereinbefore. In particular, a suitable protecting group is a lower alkanoyl group such as an acetyl group which may be cleaved under conventional reaction conditions such as under base-catalysed conditions, for example in the presence of ammonia.

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.

Biological Assays

The following assays can be used to measure the effects of the compounds of the present invention as c-Src tyrosine kinase inhibitors, as inhibitors in vitro of the proliferation of c-Src transfected fibroblast cells, as inhibitors in vitro of the migration of A549 human lung tumour cells and as inhibitors in vivo of the growth in nude mice of xenografts of A549 tissue.

(a) In Vitro Enzyme Assay

The ability of test compounds to inhibit the phosphorylation of a tyrosine containing polypeptide substrate by the enzyme c-Src kinase was assessed using a conventional Elisa assay.

406 407

A substrate solution [100µl of a 20µg/ml solution of the polyamino acid Poly(Glu, Tyr) 4:1 (Sigma Catalogue No. P0275) in phosphate buffered saline (PBS) containing 0.2mg/ml of sodium azide] was added to each well of a number of Nunc 96-well immunoplates (Catalogue No. 439454) and the plates were sealed and stored at 4°C for 5 16 hours. The excess of substrate solution was discarded, and aliquots of Bovine Serum Albumin (BSA; 150µl of a 5% solution in PBS) were transferred into each substrate-coated assay well and incubated for 1 hour at ambient temperature to block non specific binding. The assay plate wells were washed in turn with PBS containing 0.05% v/v Tween 20 (PBST) and with Hepes pH7.4 buffer (50mM, 300µl/well) before being blotted dry.

10 Each test compound was dissolved in dimethyl sulphoxide and diluted with distilled water to give a series of dilutions (from 100µM to 0.001µM). Portions (25µl) of each dilution of test compound were transferred to wells in the washed assay plates. "Total" control wells contained diluted DMSO instead of compound. Aliquots (25µl) of an aqueous magnesium chloride solution (80mM) containing adenosine-5'-triphosphate (ATP; 40µM) was added to 15 all test wells except the "blank" control wells which contained magnesium chloride without ATP.

Active human c-Src kinase (recombinant enzyme expressed in Sf9 insect cells; obtained from Upstate Biotechnology Inc. product 14-117) was diluted immediately prior to use by a factor of 1:10,000 with an enzyme diluent which comprised 100mM Hepes pH7.4 20 buffer, 0.2mM sodium orthovanadate, 2mM dithiothreitol and 0.02% BSA. To start the reactions, aliquots (50µl) of freshly diluted enzyme were added to each well and the plates were incubated at ambient temperature for 20 minutes. The supernatant liquid in each well was discarded and the wells were washed twice with PBST. Mouse IgG anti-phosphotyrosine antibody (Upstate Biotechnology Inc. product 05-321; 100µl) was diluted by a factor of 25 1:6000 with PBST containing 0.5% w/v BSA and added to each well. The plates were incubated for 1 hour at ambient temperature. The supernatant liquid was discarded and each well was washed with PBST (x4). Horse radish peroxidase (HRP)-linked sheep anti-mouse Ig antibody (Amersham Catalogue No. NXA 931; 100µl) was diluted by a factor of 1:500 with PBST containing 0.5% w/v BSA and added to each well. The plates were incubated for 30 1 hour at ambient temperature. The supernatant liquid was discarded and the wells were washed with PBST (x4).

A PCSB capsule (Sigma Catalogue No. P4922) was dissolved in distilled water (100ml) to provide phosphate-citrate pH5 buffer (50mM) containing 0.03% sodium perborate. An aliquot (50ml) of this buffer was mixed with a 50mg tablet of 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS; Boehringer Catalogue No. 1204 521). Aliquots (100µl) of the resultant solution were added to each well. The plates were incubated for 20 to 60 minutes at ambient temperature until the optical density value of the "total" control wells, measured at 405nm using a plate reading spectrophotometer, was approximately 1.0. "Blank" (no ATP) and "total" (no compound) control values were used to determine the dilution range of test compound which gave 50% inhibition of enzyme activity.

10 (b) In Vitro c-Src transfected NIH 3T3 (c-src 3T3) Fibroblast Proliferation Assay

This assay determined the ability of a test compound to inhibit the proliferation of National Institute of Health (NIH) mouse 3T3 fibroblast cells that had been stably-transfected with an activating mutant (Y530F) of human c-Src.

Using a similar procedure to that described by Shalloway *et al.*, Cell, 1987, 49, 65-73, NIH 3T3 cells were transfected with an activating mutant (Y530F) of human c-Src. The resultant c-Src 3T3 cells were typically seeded at 1.5×10^4 cells per well into 96-well tissue-culture-treated clear assay plates (Costar) each containing an assay medium comprising Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Sigma) plus 0.5% foetal calf serum (FCS), 2mM glutamine, 100 units/ml penicillin and 0.1mg/ml streptomycin in 0.9% aqueous sodium chloride solution. The plates were incubated overnight at 37°C in a humidified (7.5% CO₂ : 95% air) incubator.

Test compounds were solubilised in DMSO to form a 10mM stock solution. Aliquots of the stock solution were diluted with the DMEM medium described above and added to appropriate wells. Serial dilutions were made to give a range of test concentrations. Control wells to which test compound was not added were included on each plate. The plates were incubated overnight at 37°C in a humidified (7.5% CO₂ : 95% air) incubator.

BrdU labelling reagent (Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229) was diluted by a factor of 1:100 in DMEM medium containing 0.5% FCS and aliquots (20µl) were added to each well to give a final concentration of 10µM. The plates were incubated at 37°C for 2 hours. The medium was decanted. A denaturing solution (FixDenat solution, Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229; 50µl) was added to each well and the plates were placed on a plate shaker at ambient temperature for 45 minutes. The supernatant was decanted and

the wells were washed with PBS (200µl per well). Anti-BrdU-Peroxidase solution (Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229) was diluted by a factor of 1:100 in PBS containing 1% BSA and 0.025% dried skimmed milk (Marvel (registered trade mark), Premier Beverages, Stafford, GB) and an aliquot (100µl) of the resultant solution was added to each well. The plates were placed on a plate shaker at ambient temperature for 90 minutes. The wells were washed with PBS (x5) to ensure removal of non bound antibody conjugate. The plates were blotted dry and tetramethylbenzidine substrate solution (Boehringer Mannheim Catalogue No. 647 229; 100µl) was added to each well. The plates were gently agitated on a plate shaker while the colour developed during a 10 to 20 minute period. The absorbance of the wells was measured at 690nm. The extent of inhibition of cellular proliferation at a range of concentrations of each test compound was determined and an anti-proliferative IC₅₀ value was derived.

(c) In Vitro Microdroplet Migration Assay

This assay determines the ability of a test compound to inhibit the migration of adherent mammalian cell lines, for example the human tumour cell line A549.

RPMI medium(Sigma) containing 10% FCS, 1% L-glutamine and 0.3% agarose (Difco Catalogue No. 0142-01) was warmed to 37°C in a water bath. A stock 2% aqueous agar solution was autoclaved and stored at 42°C. An aliquot (1.5 ml) of the agar solution was added to RPMI medium (10 ml) immediately prior to its use. A549 cells (Accession No. ATCC CCL185) were suspended at a concentration of 2×10^7 cells/ml in the medium and maintained at a temperature of 37°C.

A droplet (2µl) of the cell/agarose mixture was transferred by pipette into the centre of each well of a number of 96-well, flat bottomed non-tissue-culture-treated microtitre plate (Bibby Sterilin Catalogue No. 642000). The plates were placed briefly on ice to speed the gelling of the agarose-containing droplets. Aliquots (90µl) of medium which had been cooled to 4°C were transferred into each well, taking care not to disturb the microdroplets. Test compounds were diluted from a 10mM stock solution in DMSO using RPMI medium as described above. Aliquots (10µl) of the diluted test compounds were transferred to the wells, again taking care not to disturb the microdroplets. The plates were incubated at 37°C in a humidified (7.5% CO₂ : 95% air) incubator for about 48 hours.

410
409

Migration was assessed visually and the distance of migration was measured back to the edge of the agar droplet. A migratory inhibitory IC_{50} was derived by plotting the mean migration measurement against test compound concentration.

(d) In Vivo A549 Xenograft Growth Assay

5 This test measures the ability of compounds to inhibit the growth of the A549 human carcinoma grown as a tumour in athymic nude mice (Alderley Park nu/nu strain). A total of about 5×10^6 A549 cells in matrigel (Beckton Dickinson Catalogue No. 40234) were injected subcutaneously into the left flank of each test mouse and the resultant tumours were allowed to grow for about 14 days. Tumour size was measured twice weekly using callipers and a
10 theoretical volume was calculated. Animals were selected to provide control and treatment groups of approximately equal average tumour volume. Test compounds were prepared as a ball-milled suspension in 1% polysorbate vehicle and dosed orally once daily for a period of about 28 days. The effect on tumour growth was assessed.

Although the pharmacological properties of the compounds of the Formula I vary with
15 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), (c) and (d):-

- Test (a):- IC_{50} in the range, for example, 0.001 - 10 μM ;
Test (b):- IC_{50} in the range, for example, 0.01 - 20 μM ;
20 Test (c):- activity in the range, for example, 0.01-25 μM ;
Test (d):- activity in the range, for example, 1-200 mg/kg/day;.

No physiologically-unacceptable toxicity was observed in Test (d) 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
25 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.

30 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).

5 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
10 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
15 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.

20 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
25 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.

According to a further aspect of the invention there is provided a quinazoline
30 derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

As stated above, it is known that the predominant role of c-Src non-receptor tyrosine kinase is to regulate cell motility which is necessarily required for a localised tumour to

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of solid tumour disease 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

5 pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

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 non-receptor tyrosine kinases
10 such as c-Src kinase that are involved in the signal transduction steps which lead to the invasiveness and migratory ability of metastasising 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 non-receptor tyrosine kinases such as c-Src kinase that are involved in the signal transduction
15 steps which lead to the invasiveness and migratory ability of metastasising 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 aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as
20 defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a c-Src kinase inhibitory effect.

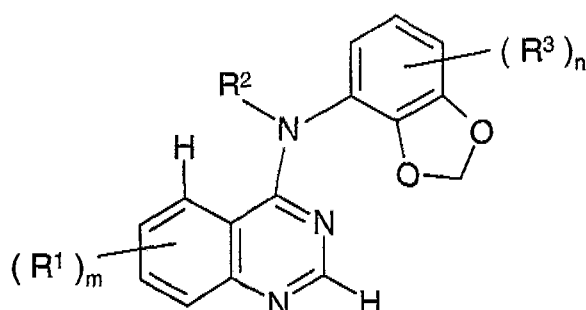
According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a c-Src kinase inhibitory effect which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a
25 pharmaceutically-acceptable salt thereof, as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

The anti-invasive 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 :-

- 30 (i) other anti-invasion agents (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);
(ii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide,

CLAIMS

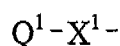
1. A quinazoline derivative of the Formula I



I

5 wherein m is 0, 1, 2 or 3;

each R^1 group, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, isocyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, formyl, 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)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (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, (3-6C)alkenoylamino, N -(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, N -(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, N -(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N -di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N -(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



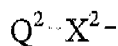
wherein X^1 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO₂, N(R⁴), CO, CH(OR⁴), CON(R⁴), N(R⁴)CO, SO₂N(R⁴), N(R⁴)SO₂, OC(R⁴)₂, SC(R⁴)₂ and N(R⁴)C(R⁴)₂, wherein R⁴ is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q¹ is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl, or (R¹)_m is (1-3C)alkylenedioxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R¹ substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO₂, N(R⁵), CO, CH(OR⁵), CON(R⁵), N(R⁵)CO, SO₂N(R⁵), N(R⁵)SO₂, CH=CH and C≡C wherein R⁵ is hydrogen or (1-6C)alkyl or, when the inserted group is N(R⁵), R⁵ may also be (2-6C)alkanoyl,

414
413

and wherein any $\text{CH}_2=\text{CH}-$ or $\text{HC}\equiv\text{C}-$ group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal $\text{CH}_2=$ or $\text{HC}\equiv$ position a substituent selected from halogeno, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or

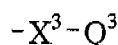
5 from a group of the formula :



wherein X^2 is a direct bond or is selected from CO and $\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}$, wherein R^6 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^2 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

10 and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,

15 (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



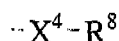
20 wherein X^3 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2 , $\text{N}(\text{R}^7)$, CO, $\text{CH}(\text{OR}^7)$, $\text{CON}(\text{R}^7)$, $\text{N}(\text{R}^7)\text{CO}$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)$, $\text{N}(\text{R}^7)\text{SO}_2$, $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}$, $\text{C}(\text{R}^7)_2\text{S}$ and $\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^7)_2$, wherein R^7 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^3 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

25 and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, 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)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (1-6C)alkylamino,

30 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, N-(1-6C)alkylsulphamoyl,

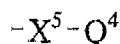
415
414

N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-
(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X^4 is a direct bond or is selected from O and N(R^9), wherein R^9 is hydrogen or

- 5 (1-6C)alkyl, and R^8 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(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, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :



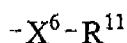
- 10 wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, N(R^{10}) and CO, wherein R^{10} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl which optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy,

- 15 and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents;

R^2 is hydrogen or (1-6C)alkyl;

n is 0, 1, 2 or 3; and

- R^3 is halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl,
20 (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulphinyl, (1-6C)alkylsulphonyl, (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, (3-6C)alkenoylamino, N-(1-6C)alkyl-
25 (3-6C)alkenoylamino, (3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino, N-(1-6C)alkylsulphamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulphamoyl, (1-6C)alkanesulphonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulphonylamino, or from a group of the formula :



wherein X^6 is a direct bond or is selected from O and N(R^{12}), wherein R^{12} is hydrogen or

- 30 (1-6C)alkyl, and R^{11} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, or from a group of the formula :

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075

Bogotá, D.C., (29 de Enero de 2008).

Abogado

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO.

ASUNTO	Radicación	04095936
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	2757
	Folios	040

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/GB03/01306
Fecha de Presentación Internal.	26 de Marzo de 2003.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

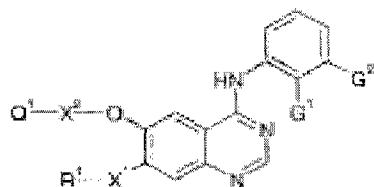
- 1.1. Descripción: Folios: 98 a 294 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 295 a 318 (como se radicó inicialmente)
Folios: 367 a 386 Modificado.
- 1.3. Prioridad: Folio 1 (28 de Marzo de 2002, GB0207323.7).
(24 de Diciembre de 2002, GB0230086.1).
(28 de Enero de 2003, GB0301916.3).
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 362 a 366.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Derivados de 4-Anilino quinazolina como agentes antiproliferativos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Derivados de quinazolina.

Reivindicaciones 1– 17 : Compuesto de la fórmula (I):



Reivindicación 18 : Proceso para prepararlo.
 Reivindicación 19 : Composición farmacéutica.
 Reivindicaciones 20-22 : Un compuesto de fórmula B.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que tengan una potente actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor EGFR y/o, erbB2, útiles en el tratamiento y prevención de tumores benignos o malignos que afectan cualquier tejido tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma y además tumores sólidos como cánceres óseos, de la vejiga, mama, colorectal, endometriales gástricos, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis y/o cáncer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/517, A61P35/00, C07D239/94.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- Teniendo en cuenta la definición de materia que realiza el interesado en los folios (367 a 386) acerca de los compuestos de la fórmula general (I), esta Dependencia se permite señalar al observar los datos reportados en los folios (210 y 211) encontramos que estos son muy generales, y no se especifica sobre que compuestos de todos los reivindicados se realizaron las pruebas en mención.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-22 no encuentran sustento dentro del aparte descriptivo de la solicitud

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Para las reivindicaciones 1-9,11,13-15, 18, 21. en los sustituyentes de R¹,X²,Q¹, Q² se encuentran los términos " el término "(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, hidroxi(1-6C)alcoxi, (2-8C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, (1-6C)alquilsulfonilo,(3-7C)cicloalquilo, (1-6C) alcoxicarbonil(1-6C)alquilo " entre

otros los cuales no son claros , debido a un orden gramatical incorrecto en la traducción. Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva.

- Las reivindicaciones 1-4,14-15 , no son claras ni concisas ya que resultan amplias y especulativas en el sentido que existen múltiples posibilidades de sustitución a nivel del compuesto de fórmula I para Q1 cuando se habla “....de un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 10 miembros que contiene hasta 5 heteroátomos Por este motivo la característica esencial de las moléculas que corresponden a la estructura de la fórmula (I) no es representativa. Se le requiere al interesado definir o especificar las sustituciones como por ejemplo si es piperidina, morfolino etc..) y que son relevantes para la invención .

4. Determinación del Estado de la Técnica

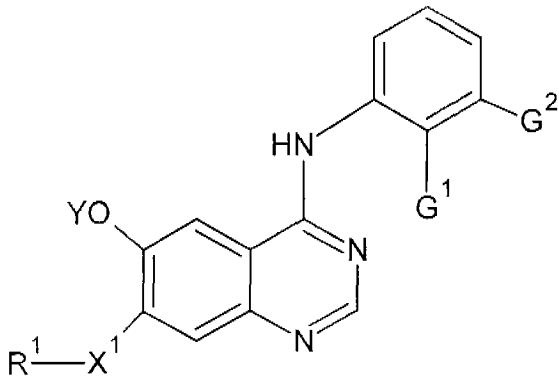
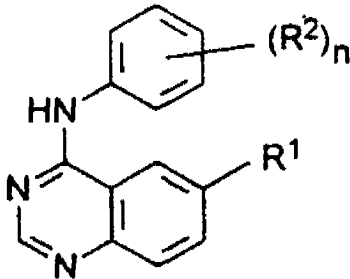
Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 28 de Marzo de 2002, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

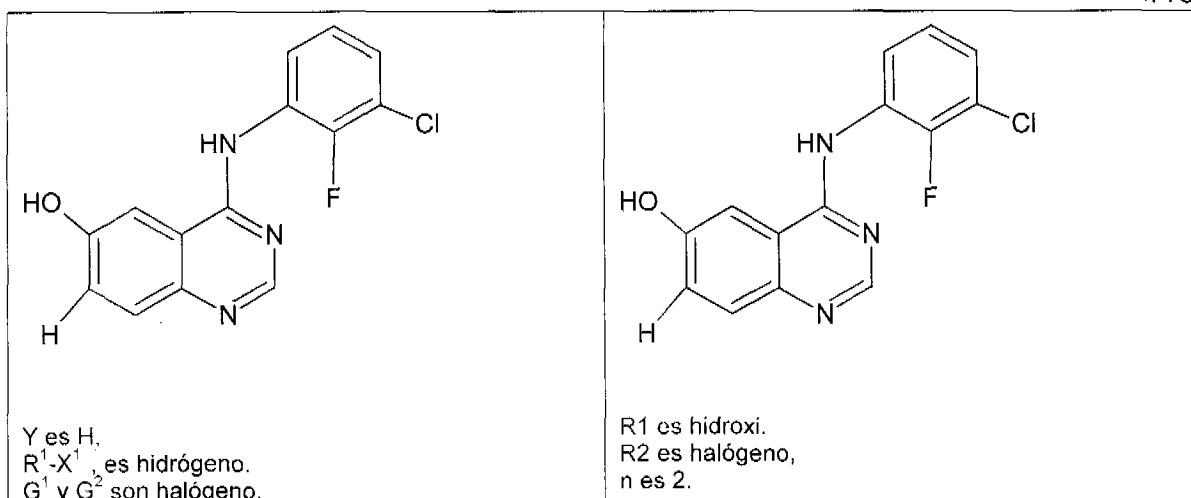
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9633977	QUINAZOLINE DERIVATES	31 de Octubre de 1996.
D2	WO0216352	QUINAZOLINE DERIVATES	28 de Febrero de 2002.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

Para las reivindicaciones 20-22.

SOLICITUD	D1
	



Este compuesto intermediario específico de la anterioridad D1 (Folio 354, líneas 12-13 y Folio 355 líneas 1-13) es igual a los compuestos intermediarios de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado en 20-22 era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

5.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento del estado de la técnica más cercano es D1 (Folios 353-356 y Folios 387-394) que enseña compuestos derivados de quinazolina caracterizados por tener propiedades inhibitorias sobre la tirosina cinasa de receptor clase I, útiles en el tratamiento de desórdenes proliferativos como el cáncer como por ejemplo leucemia, colon, recto, estómago, ovario, páncreas, ovarios entre otros. (Folio 392, 14-27).

La diferencia con D1 es que en esta solicitud los compuestos derivados de quinazolina se encuentran sustituidos en la posición 6 por grupos heterocicliloxi, y en la anterioridad son compuestos heterociclilalcoxi (Folio 355, líneas 1-10).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a los compuestos reivindicados en comparación con los compuestos del Estado de la Técnica más cercano; porque estos compuestos **no presentan una mayor actividad inhibidora sobre la tirosina cinasa de receptor de EGFR**.

Los resultados obtenidos (Folios 210-211), no muestran una ventaja inesperada o sorprendente sobre los del estado del arte más cercano (D1 Ver folio 391)

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud que consiste en la necesidad de compuestos que tengan una potente actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor EGFR y/o, erbB2, útiles en el tratamiento y prevención de tumores benignos o malignos que afectan cualquier tejido tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma y además tumores sólidos como cánceres óseos, de la vejiga, mama, colorectal, endometriales gástricos, psoriasis, hiperplasia prostática benigna, aterosclerosis y restenosis y/o cáncer, se había solucionado previamente mediante compuestos muy similares derivados de quinazolina sin tener en la posición 6 un grupo heterocicliloxi. De manera que los nuevos compuestos **son una**

alternativa a los compuestos conocidos porque no presentan una mayor actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor de EGFR .

El experto en materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 y D2 (Folios 395-414, que enseña derivados de quinazolina en los que R1 puede estar en las posiciones 6,7,8 caracterizados por tener una potente actividad inhibidora contra la familia de tirosinas cinasas no receptoras útiles en el tratamiento de enfermedades como artritis, cirrosis hepática, psoriasis, arteriosclerosis, con potente actividad antitumoral sobre tumores sólidos) , hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar los grupos de D1 (derivados de quinazolina sustituidos en la posición 6 por un grupo heterociclilalcoxi) mediante la sustitución sobre el anillo de la quinazolina en la posición 6 por un grupo heterocicliloxi, y así lograr los compuestos de quinazolina reivindicados que no parecen **presentar una mayor actividad inhibidora contra la tirosina cinasa de receptor de EGFR .**

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

La composición farmacéutica que contienen el compuesto reivindicado (reivindicación 19), carece de nivel inventivo porque el componente que los caracteriza no es inventivo .

El procedimiento de la reivindicación 18 que consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI que se divulgaba previamente en D1 (Folio 356 como el compuesto de fórmula II, con la diferencia que R1 es un heterociclilalcoxi) con un compuesto de fórmula VII (Folio 356 que se divulgaba previamente en D1 como el compuesto de fórmula III) , en donde Lg es un grupo desplazable seleccionado de halógeno, alcansulfoniloxi y arilsulfoniloxi , en presencia de un solvente como metanol, etanol, o cloruro de metileno, cloroformo ,no está conformado por pasos sorprendentes para el Experto en la Materia . De manera que carece de Nivel Inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

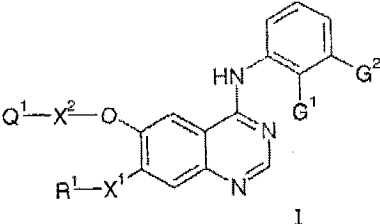
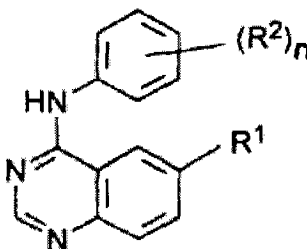
*En cuanto al análisis de novedad que realiza el solicitante en donde enuncia “ **En primer lugar los compuestos de la presente solicitud se caracterizan por ser una 2,3-dihaloanilina y una quinazolina sustituida en la sexta posición por un grupo heterocicliloxi y adicionalmente los compuestos divulgados por D1 son completamente diferentes ya que D1 divulga anilinoquinazolinás que pueden ser sustituidas en la posición 6 por un número de anillos con enlaces alcoxi tal como morfolino propoxi. No se divulga en D1 un grupo heterocicliloxi en la sexta posición del anillo de la quinazolina como lo requieren las presentes reivindicaciones.**”*

*También argumenta que “ **D1 no divulga un compuesto de quinazolina 2,3 dihalogenoanilina la cual está presente en los compuestos reivindicados. Por el contrario en D1 las anilinas preferidas están monosustituidas en la posición***

3 o están disustituidas en las posiciones 2,4- o 3,4 de la anilina No hay divulgación en D1 de una anilina 2,3 disustituida”

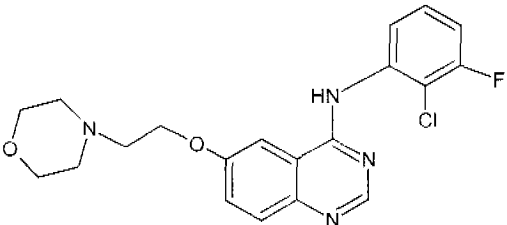
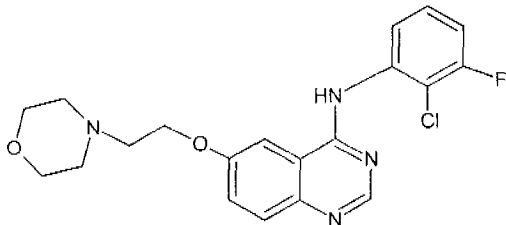
encontramos lo siguiente :

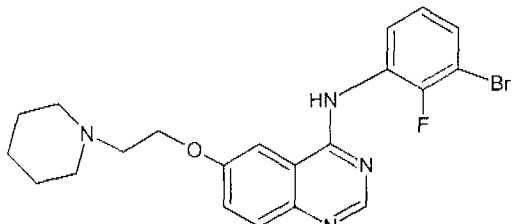
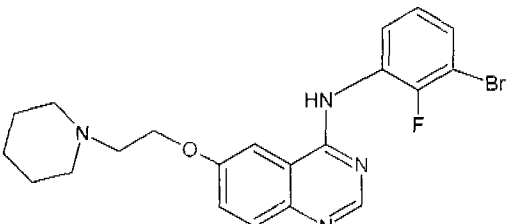
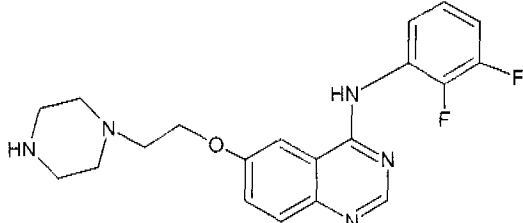
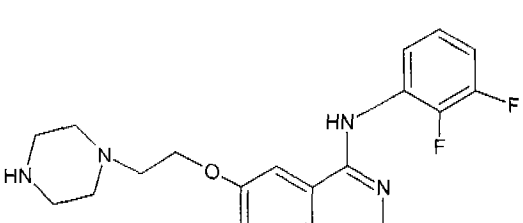
Se elaboró el siguiente cuadro comparativo entre la solicitud en estudio con el estado de la técnica más cercano con sus respectivos sustituyentes.

DOCUMENTOS	SUSTITUCIONES
 1	G¹ y G² son halògeno. R¹-X¹ son hidrógeno. X² es [CR²R³] _m en donde m es un entero de 1-6. y R² y R³ son hidrógeno. Q¹ es heterociclilo .
SOLICITUD EN ESTUDIO.	
 D1	R² es independientemente halògeno . n es 1,2,3. R¹ es piperidino alcoxiC₂-₄ ò es morfolino alcoxiC₂-₄ ò es piperazin alcoxiC₂-₄ .

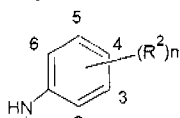
“ Los sustituyentes de la anterioridad D1 se encuentran definidos en los folios (353 en el resumen, Folio 355, reivindicación 1)

Teniendo ya definidos los sustituyentes realizamos los siguientes ejemplos :

SOLICITUD	DOCUMENTO D1
 En donde G¹ y G² son halògeno. R¹-X¹ es hidrógeno. X² es [CR²R³]_m en donde m es 2 y R² y R³ son hidrógeno Q¹ es heterociclilo . (morfolino).	 R2 es independientemente halògeno . n es 2 R1 es morfolino alcoxiC₂-₄ .

 En donde G^1 y G^2 son halógeno. R^1-X^1 es hidrógeno. X^2 es $[CR^2R^3]_m$ en donde m es 2 y R^2 y R^3 son hidrógeno Q^1 es heterociclilo . (piperidina)	 R^2 es independientemente halógeno . n es 2 R^1 es piperidino alcoxiC_{2-4} .
 En donde G^1 y G^2 son halógeno. R^1-X^1 es hidrógeno. X^2 es $[CR^2R^3]_m$ en donde m es 2 y R^2 y R^3 son hidrógeno Q^1 es heterociclilo . (piperazina).	 R^2 es independientemente halógeno . n es 2 R^1 es piperazina alcoxiC_{2-4} .

Al tener en cuenta la reivindicación 1 de la anterioridad WO96/33977 en el anillo de la



anilina el radical R^2 que parte del centro del anillo , indica que este puede estar ubicado en cualquiera de las 5 posiciones libres de este, es decir puede R^2 estar ubicado entre las posiciones 2-6 . Por lo que los compuestos también pueden estar sustituidos en las posiciones 2,3 por halógeno.

El hecho de que después en la reivindicación 2 del mismo documento se prefieran los sustituyentes de R^2 en las posiciones 3; 2,4 o 3,4 , no excluye según lo reivindicado inicialmente que dichos sustituyentes de R^2 no puedan estar en las posiciones 2,3. Además dentro de la misma anterioridad D1 y cuando el solicitante describe los ejemplos que divulga dicho documento , como lo dice claramente este mismo, estos ejemplos ilustran la invención más no son restrictivos para esta.

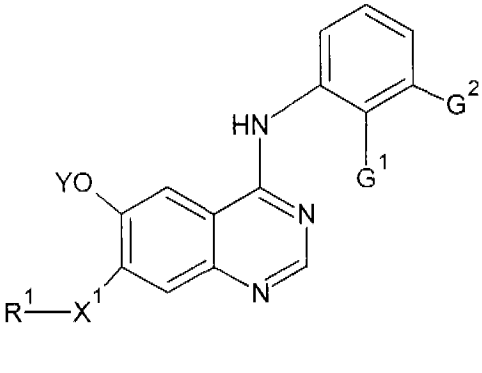
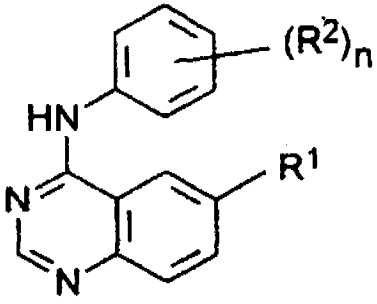
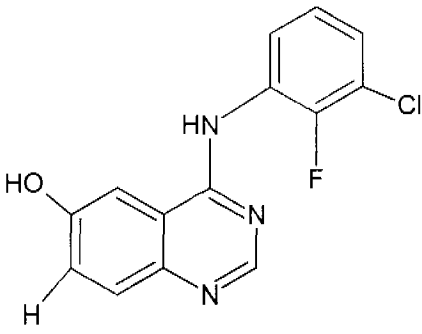
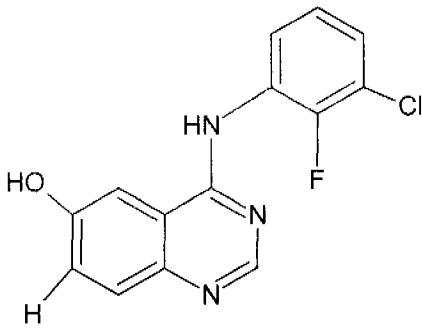
Ahora si es cierto que el capítulo reivindicatorio inicial mostraba que los compuestos en la posición 6 , podían ser heterocicliloxi o también podían ser heterociclilalcoxi, y como lo argumenta el señor solicitante D1 no divulga los primeros , si divulga los segundos y por tal motivo los compuestos 6 heterocicliloxi no se pueden considerar como nuevos.

Como queda demostrado claramente el documento D1 como se encontraba el capítulo reivindicatorio inicial , afectaba la novedad de la solicitud en mención.

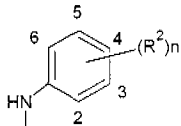
En cuanto a los compuestos de las reivindicaciones 20-22 en los que el solicitante argumenta " **Las reivindicaciones 20-22 son novedosas por las mismas razones ya que estos compuestos se caracterizan por la sustitución 2,3- dihalo en la anilina y un grupo heterocicliloxi en la posición 6 del anillo de la quinazolina**"

Podemos decir lo siguiente .

Se elaboró el siguiente cuadro comparativo entre la solicitud en estudio con el estado de la técnica más cercano con sus respectivos sustituyentes.

SOLICITUD	D1
	
 Y es H, R¹-X¹, es hidrógeno. G¹ y G² son halógeno.	 R1 es hidroxí. R2 es halógeno, n es 2.

Como se explicó anteriormente



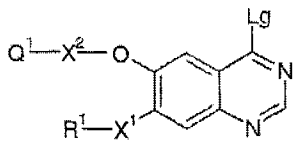
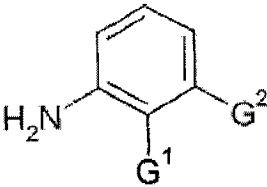
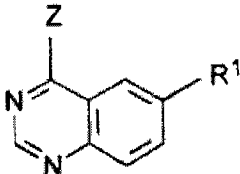
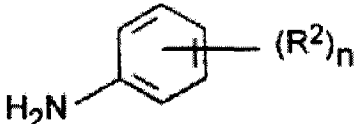
En el anillo de la anilina el radical R^2 que parte del centro del anillo , indica que este puede estar ubicado en cualquiera de las 5 posiciones libres de este, es decir puede R^2 estar ubicado entre las posiciones 2-6 . Por lo que los compuestos también pueden estar sustituidos en las posiciones 2,3 por halógeno.

Ahora en cuanto a lo que argumenta el señor solicitante de que para estos compuestos en la posición 6 del anillo de la quinazolina se encuentra sustituido por un grupo heterocicliloxi, esto no es relevante para los compuestos reivindicados en 20-22 ya que estos son intermediarios de síntesis en los que la posición 6 está sustituida por un grupo hidroxí .

Como queda demostrado claramente el documento D1 afecta los compuestos de síntesis reivindicados en 20-22.

En cuanto al proceso reivindicado en 17 en los que el solicitante argumenta **"D1 no enseña los compuestos de la presente solicitud y por lo tanto, el proceso de la reivindicación 18 es claramente novedoso por sobre lo enseñado en dicha anterioridad."**

Podemos decir lo siguiente .

SOLICITUD	D1
 Compuesto de fórmula VI Se hace reaccionar con un compuesto  formula VII	 compuesto de fórmula II se hace reaccionar con un compuesto de fórmula  Compuesto de fórmula III

Se recalca nuevamente que si bien es cierto que el capítulo reivindicatorio inicial mostraba que los compuestos en la posición 6 , podían ser heterocicliloxi o también podían ser heterociclilalcoxi, y como lo argumenta el señor solicitante D1 no divulga los primeros, si divulga los segundos y por tal motivo no se puede considerar que el proceso para preparar dichos compuestos sea nuevo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9633977	20-22 1-19	Novedad Nivel inventivo.
D2	WO0216352	1-17	Nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA GONZALEZ DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 22/09/2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 167	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
------------------------------------	--