

As. 96.866



No. 05-042313- -0. 03-0000

Fecha: 2009-02-19 16:10:33 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

Señora

**JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 05 042 313 - solicitud de patente de invención a favor de ASTRAZENECA AB.

Respuesta al oficio No. 014904 del 21 de noviembre de 2008

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. 2888 notificado por fijación en lista de fecha 21 de noviembre de 2008.

En primer lugar, estamos presentando un nuevo capítulo reivindicatorio de 1-7 reivindicaciones el cual subsana todas las objeciones por claridad y concisión realizadas por el Señor Examinador, elimina las reivindicaciones referentes a métodos de tratamiento y usos, no amplía la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción. Asimismo, las nuevas reivindicaciones definen claramente la presente invención y cumplen con todos los requisitos de patentabilidad exigidos por la norma comunitaria.

En este sentido queremos poner de manifiesto que las actuales limitaciones se realizan con el único fin de agilizar la aceptación de la presente solicitud y no porque concertemos con la posición del Señor Examinador en cuanto a la amplitud innecesaria del concepto inventivo, que en nuestro juicio era adecuado. Dicho concepto inventivo se ha limitado ahora substancialmente

a compuestos específicos que comparten sustituciones en la posición 5 del anillo de quinazolina.

En segundo lugar, es deseo del solicitante poner de manifiesto que la presente solicitud se relaciona con compuestos que tienen actividad anti tumoral que surgen de la inhibición de una familia particular de enzimas quinasa tirosina, a saber la familia Src.

Como es bien sabido, hay una gran cantidad de solicitudes de patente que han sido publicadas relacionadas con derivados de quinazolina que poseen actividad contra una ó mas de las muchas enzimas quinasa que están involucradas en los procesos de envío de señales intracelulares. No obstante lo anterior, la solicitud en estudio posee derivados de quinazolina que llevan un grupo 2,3-metilenedioxipirid-4-ilamino en la posición 4 del anillo de quinazolina. El Candidato desarrollado en la presente invención es un compuesto de quinazolina que tiene un grupo isopropoxi en la posición 5 del anillo de quinazolina.

Ahora bien, con relación a la objeción de novedad realizada por el señor Examinador es preciso indicar lo siguiente:

En cuánto a la anterioridad WO 95/15758 (D1), si bien es cierto que divulga compuestos que poseen actividad antiproliferativa contra el crecimiento celular anormal, también es cierto, en el respetuoso criterio del solicitante que una persona versada en el arte se daría cuenta de que la actividad de los compuestos se basa en la inhibición del receptor quinasa tirosina CSF-1R. De igual manera, se menciona a la enzima quinasa tirosina no-receptora p56<sup>lck</sup> y que los compuestos son inhibidores débiles de la mitogénesis que induce PDGF, lo cual podría sugerir la inhibición de "otras quinasas tirosina parecidas al Src". Asimismo no se hace alusión a su actividad anti invasiva.

Por otro lado, la definición del grupo Ar en D1 cubre un sistema de anillos heteroarilo monocíclico como la piridina; sin embargo, la definición de los posibles sustituyentes R en el grupo Ar no especifica un grupo alquilenedioxi tal como el grupo metilenedioxi.

Adicionalmente, la definición del grupo Ar en D1 incluye un sistema de anillos heteroarilo bicíclico de 5 a 12 átomos que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. A pesar de esto, la definición de los grupos arilo y heteroarilo bicíclico preferida no especifica un grupo 1,3-piridodioxole (metilenedioxipiridina), aunque si precisa un grupo 1,3-benzodioxole (metilenedioxifenil) y la divulgación de una quinazolina sustituida en la posición 4 con un grupo "1,4-benzodioxan-6-ilamina".

De acuerdo con lo anterior, es posible interpretar la definición más amplia de los compuestos quinazolina en D1 como si abarcaran un grupo 2,3-metilenedioxipirid-4-il (como en la presente invención) así como si hubiera un anillo bicíclico de 5 miembros que tiene dos heteroátomos de O y uno de N. Sin embargo, dichos compuestos no están divulgados, ni indicados dentro de D1 y quedan por fuera de los grupos de compuestos que establece D1 como preferidos.

Así, no hay divulgación alguna dentro de los 67 compuestos divulgados en los ejemplos, de derivados de quinazolina que estén sustituidos en la posición 4 con un grupo 2,3-metilenedioxianilino (es decir un grupo 1,3-benzodioxol-4-ilamina), mucho menos con un grupo 2,3-metilenedioxipirid-4-ilamino; así como en la posición 5. El grupo más grande de compuestos es el de compuestos 6,7-dimetoxiquinazolina y también se encuentra uno de 6,7-mimetilquinazolina. No obstante, no hay ninguna divulgación de derivados de quinazolina que estén sustituidos en la 5 posición o en la 5 y 7 posición.

En consecuencia, respetuosamente solicitamos al Señor Examinador que ponga en consideración el hecho de que ninguno de los compuestos que están divulgados en D1 está comprendido dentro del alcance de la presente invención. Está por demás mencionar que con la cancelación de las reivindicaciones originales 1 y 10 en el nuevo capítulo reivindicatorio, se hace mucho más claro el hecho de que no hay solapamiento alguno del alcance de D1 y el alcance restringido de la presente solicitud, puesto que no hay grupos en la definición del grupo R<sub>7</sub> en D1 (el sustituyente en la posición

7 en el anillo de quinazolina) que correspondan con ninguno de los grupos heterociclicolalcoxi específicos (como el 2-pirrolidin-1-iletoxy) ubicados en la posición 7 en el anillo de quinazolina de la presente invención; debido a que  $R_7$  en D1 puede ser un grupo alcoxi o aralcoxy, por ejemplo. La definición de los grupos aralcoxi preferidos menciona benziloxi y fenetoxi en donde el grupo aril es un grupo fenil, pero no se hace mención de un grupo heteroaril o heterociclílo como una alternativa a dicho grupo fenil.

Por otro lado es necesario mencionar que una característica clave de la divulgación de WO 97/03069 (D2) es el grupo en la posición 4 en el grupo quinolina o quinazolina en el compuestos de formula (I). Sin embargo, la definición de los sustituyentes de  $R^4$  en el grupo U no define un grupo alquilenedioxi tal como un grupo metilenedioxi. Además U puede ser un sistema de anillos bicíclico de 5 a 10 miembros en donde uno ó mas de los átomos de carbono son opcionamente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. No obstante, ni 1,3-benzodioxole (metilenedioxifenil) ni 1,3-piridodioxole (metilenedioxipiridina) se menciona específicamente como un grupo U bicíclico apropiado. Por lo tanto, considera el solicitante que no hay una base clara en D2 que respalde un solapamiento del alcance de D2 y el alcance original de la presente solicitud. Particularmente en el hecho de que no hay un grupo en la presente definición que corresponda con el grupo  $R^6$  complejo de D2 (puesto que el grupo obligatorio  $R^3$  de la presente invención es un simple sustituyente como el cloro ó bromo).

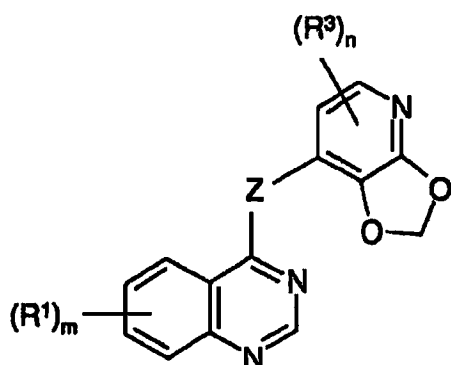
Dado lo anterior, consideramos que los compuestos reivindicados en la presente solicitud no están específicamente divulgados en D2 ni son variantes estructuralmente obvias de aquellos compuestos divulgados en dicha anterioridad.

En conclusión, los compuestos reclamados se constituyen como un diseño diferencial novedoso logrado por los inventores de la presente solicitud.

2806  
270

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I



en donde:-

Z es NH;

m es 2 y el primer grupo R<sup>1</sup> se localiza en la posición 5 y se selecciona de isopropoxi y tetrahidropiran-4-iloxi, y el segundo grupo R<sup>1</sup> se localiza en la posición 7 y se selecciona de 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]etoxi, 3-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]propoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-isobutirilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi, 3-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]propoxi, 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi, 3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]propoxi, 2-[4-(2-dimetilaminoacetil)piperazin-1-il]etoxi y 3-[4-(2-dimetilaminoacetil)piperazin-1-il]propoxi; y

n es 1 y el grupo R<sup>3</sup> se localiza en la posición 5 del grupo 2,3-metilendioxipiridin-4-ilo y se selecciona de cloro y bromo; o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

2. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:-

Z es NH;

m es 2 y el primer grupo R<sup>1</sup> se localiza en la posición 5 y se selecciona de isopropoxi y tetrahidropiran-4-iloxi, y el segundo grupo R<sup>1</sup>

2377  
2371

se localiza en la posición 7 y se selecciona de 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]etoxi, 3-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]propoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-isobutirilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-isobutirilpiperazin-1-il)propoxi, 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]etoxi y 3-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]propoxi; y

n es 1 y el grupo  $R^3$  se localiza en la posición 5 del grupo 2,3-metilendioxipiridin-4-ilo y se selecciona de cloro y bromo; o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

3. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:-

Z es NH;

m es 2 y el primer grupo  $R^1$  se localiza en la posición 5 y se selecciona de isopropoxi y tetrahidropiran-4-ilo, y el segundo grupo  $R^1$  se localiza en la posición 7 y se selecciona de 2-pirrolidin-1-iletoxi, 2-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-piperidinoetoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi, 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi y 2-[4-(2-dimetilaminoacetil)piperazin-1-il]etoxi; y

n es 1 y el grupo  $R^3$  se localiza en la posición 5 del grupo 2,3-metilendioxipiridin-4-ilo y es un grupo cloro; o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

4. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:-

Z es NH;

m es 2 y el primer grupo  $R^1$  es un grupo 5-isopropoxi y el segundo grupo  $R^1$  se localiza en la posición 7 y se selecciona de 2-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]etoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi y 2-[4-(2-

272  
272  
8

hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi; y

n es 1 y el grupo R<sup>3</sup> se localiza en la posición 5 del grupo 2,3-metilendioxipiridin-4-ilo y es un grupo cloro;

o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

5. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:-

7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-7-{2-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il]etoxi}-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-7-[2-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-7-[3-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il)propoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-7-(2-morfolinoetoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina y

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-7-(3-morfolinopropoxi)-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina;

o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

6. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:-

7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)etoxi]-4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-5-isopropoxiquinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-5-isopropoxi-7-(2-piperazin-1-iletoxi)quinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-7-{2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etoxi}-5-isopropoxiquinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-5-isopropoxi-7-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-5-isopropoxi-7-(2-piperidinoetoxi)quinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-5-isopropoxi-7-(2-morfolinoetoxi)quinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-5-isopropoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina,

4-(5-cloro-2,3-metilendioxipirid-4-ilamino)-5-isopropoxi-7-[2-(4-prop-2-

(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 Classification<sup>7</sup>: 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, Mareside, Alderley Park, Macclesfield,  
Cheshire SK10 4TG (GB).

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

(25) Filing Language: English

(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

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

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

WO 02/16352 A1

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention concerns quinazoline derivatives of Formula (I) wherein each of m, R<sup>1</sup>, n, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> 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.

275  
225

(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.

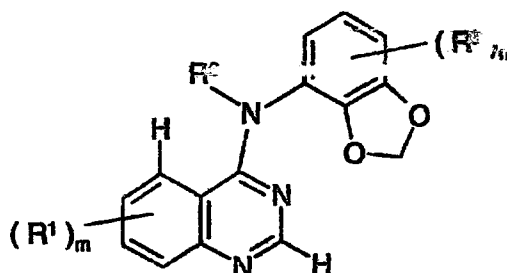
276  
276

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.

Generally the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity  
15 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.

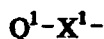
According to one aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I



I

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

each  $R^1$  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 :



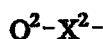
wherein  $X^1$  is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>4</sup>), CO, CH(OR<sup>4</sup>), CON(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>), N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>, OC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, SC(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> and N(R<sup>4</sup>)C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, wherein R<sup>4</sup> is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q<sup>1</sup> 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 (R<sup>1</sup>)<sub>m</sub> is (1-3C)alkylenedioxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R<sup>1</sup> substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>5</sup>), CO, CH(OR<sup>5</sup>), CON(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)CO, SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>), N(R<sup>5</sup>)SO<sub>2</sub>, CH=CH and C≡C wherein R<sup>5</sup> is hydrogen or (1-6C)alkyl or, when the inserted group is N(R<sup>5</sup>), R<sup>5</sup> may also be (2-6C)alkanoyl,

and wherein any CH<sub>2</sub>=CH- or HC≡C- group within a R<sup>1</sup> substituent optionally bears at the terminal CH<sub>2</sub>= or HC≡ position a substituent selected from halogeno, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl,

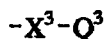
278  
278

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 :



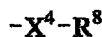
wherein  $X^2$  is a direct bond or is selected from CO and  $N(R^6)CO$ , wherein  $R^6$  is hydrogen or (1-6C)alkyl, and  $Q^2$  is aryl, aryl-(1-6C)alkyl, heteroaryl, heteroaryl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

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,

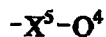
and wherein any aryl, heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on  $R^1$  optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (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 :



279  
279

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, SO<sub>2</sub>,  $N(R^{13})$ , CO, CH(OR<sup>13</sup>), CON(R<sup>13</sup>),  $N(R^{13})$ CO, SO<sub>2</sub> $N(R^{13})$ ,  $N(R^{13})$ SO<sub>2</sub>, C(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>O, C(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>S and  $N(R^{13})C(R^{13})_2$ ,

280  
280

wherein R<sup>13</sup> is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q<sup>5</sup> 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<sup>5</sup> 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<sup>1</sup> to Q<sup>5</sup>) 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<sup>1</sup> or Q<sup>3</sup>) 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<sup>1</sup> or Q<sup>3</sup>) when it is (3-7C)cycloalkenyl or for

3. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein each of  $R^2$ ,  $n$  and  $R^3$  has any of the meanings defined in claim 1,

$m$  is 2 and each  $R^1$  group, which may be the same or different, is located at the 6- and/or 7-positions and is selected from hydroxy, amino, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetamido, propionamido, benzyloxy, 2-pyrrol-1-ylethoxy, 3-pyrrol-1-ylpropoxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 3-imidazol-1-ylpropoxy, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propoxy, 2-pyridylmethoxy, 3-pyridylmethoxy, 4-pyridylmethoxy, 2-tetrahydropyran-4-ylethoxy, 3-tetrahydropyran-4-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-pyrrolidin-1-ylbutoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 4-morpholinobutoxy, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, 4-piperidinobutoxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, 3-piperidin-3-ylpropoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 3-piperidin-4-ylpropoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 4-piperazin-1-ylbutoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy or 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a  $R^1$  substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

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 a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino, dimethylamino, diethylamino, diisopropylamino, N-ethyl-N-methylamino, N-isopropyl-N-methylamino, N-isobutyl-N-methylamino, N-allyl-N-methylamino, acetoxo, acetamido, N-methylacetamido, 2-pyridyloxy, 3-pyridyloxy and 4-pyridyloxy,

and wherein any phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, triazolyl, pyridyl 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 fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl,

methyl, ethyl, N-methylcarbamoyl, N,N-dimethylcarbamoyl, methoxy, methoxymethyl and morpholinomethyl, and a pyrrolidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl or homopiperazin-1-yl group within a R<sup>1</sup> substituent is optionally N-substituted with methyl, ethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, cyanomethyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 5 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperazin-1-ylethyl or 3-piperazin-1-ylpropyl, the last 8 of which substituents each optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and methoxy,

10 and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2 oxo substituents.

4. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein each of m, R<sup>1</sup>, n and R<sup>3</sup> has any of the 15 meanings defined in claim 1, and R<sup>2</sup> is hydrogen.

5. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein each of m, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> has any of the meanings defined in claim 1,

20 n is 1 or 2 and the R<sup>3</sup> groups, which may be the same or different, are located at the 5- and/or 6-positions of the 2,3-methylenedioxyphenyl group and are selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl and (1-6C)alkoxy.

6. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1, or a 25 pharmaceutically-acceptable salt thereof, wherein each of m, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> has any of the meanings defined in claim 1 and n is 0.

7. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein :  
m is 1 or 2 and each R<sup>1</sup> group, which may be the same or different, is located at the 30 6- and/or 7-positions and is selected from hydroxy, amino, methyl, ethyl, propyl, butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetamido, propionamido, 2-imidazol-1-ylethoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 4-pyrrolidin-1-ylbutoxy,

283  
283

- pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy,  
3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 4-morpholinobutoxy,  
2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-  
4-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, 4-piperidinobutoxy,  
5 piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy,  
2-piperidin-3-ylethoxy, 3-piperidin-3-ylpropoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy,  
3-piperidin-4-ylpropoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy,  
2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 4-piperazin-1-ylbutoxy,  
2-homopiperazin-1-ylethoxy and 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,  
10 and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R<sup>1</sup> substituent  
are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH,  
CH=CH and C≡C,  
and wherein any CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within a R<sup>1</sup> substituent optionally bears on each  
said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy,  
15 methylsulphonyl, methylamino, dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-N-methylamino,  
N-isopropyl-N-methylamino, N-methyl-N-propylamino and acetoxy;  
and wherein any heteroaryl or heterocyclyl group within a substituent on R<sup>1</sup> optionally  
bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro,  
trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, methyl, ethyl, methoxy, N-methylcarbamoyl and  
20 N,N-dimethylcarbamoyl and a pyrrolidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl or  
homopiperazin-1-yl group within a R<sup>1</sup> substituent is optionally N-substituted with  
2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, cyanomethyl, 2-aminoethyl,  
3-aminopropyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-dimethylaminoethyl,  
3-dimethylaminopropyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 2-morpholinoethyl,  
25 3-morpholinopropyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 2-piperazin-1-ylethyl or  
3-piperazin-1-ylpropyl, the last 8 of which substituents each optionally bears 1 or 2  
substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, methyl and  
methoxy,  
and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R<sup>1</sup> optionally bears 1 or 2  
30 oxo substituents;  
R<sup>2</sup> is hydrogen;

284  
286

n is 0 or 1 and the R<sup>3</sup> group, if present, is located at the 5- or 6-position of the 2,3-methylenedioxyphenyl group and is selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, cyano, hydroxy, methyl, ethyl, vinyl, allyl, ethynyl, methoxy and ethoxy; or a pharmaceutically-acceptable acid-addition salt thereof.

5

8. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 wherein :

m is 2 and each R<sup>1</sup> group, which may be the same or different, is located at the 6- and/or 7-positions and is selected from hydroxy, amino, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, acetamido, propionamido, benzyloxy, 2-pyrrol-1-ylethoxy, 3-pyrrol-1-ylpropoxy, 2-imidazol-1-ylethoxy, 3-imidazol-1-ylpropoxy, 2-(1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,3-triazol-1-yl)propoxy, 2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethoxy, 3-(1,2,4-triazol-1-yl)propoxy, 2-pyridylmethoxy, 3-pyridylmethoxy, 4-pyridylmethoxy, 2-tetrahydropyran-4-ylethoxy, 3-tetrahydropyran-4-ylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, 15 4-pyrrolidin-1-ylbutoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 4-morpholinobutoxy, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, 4-piperidinobutoxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 20 2-piperidin-3-ylethoxy, 3-piperidin-3-ylpropoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 3-piperidin-4-ylpropoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 4-piperazin-1-ylbutoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy or 3-homopiperazin-1-ylpropoxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R<sup>1</sup> substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, CH=CH and C≡C,

and wherein any CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group within a R<sup>1</sup> substituent optionally bears on each said CH<sub>2</sub> or CH<sub>3</sub> group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, methylsulphonyl, methylamino, dimethylamino, diethylamino, diisopropylamino, 25 N-ethyl-N-methylamino, N-isopropyl-N-methylamino, N-isobutyl-N-methylamino, N-allyl-N-methylamino, acetoxy, acetamido, N-methylacetamido, 2-pyridyloxy, 3-pyridyloxy and 4-pyridyloxy,

30

286

**El problema planteado** en esta solicitud es la necesidad de compuestos con actividad antineoplásica útiles para tratar el cáncer metastático invasivo y contención y tratamiento de enfermedad de tumor sólido.

**Para solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona compuestos derivados de quinazolina con actividad inhibidora contra la familia Src de tirosina cinasas de no receptor que impiden la motilidad, diseminación e invasividad de las células cancerosas siendo menos susceptibles al metabolismo hepático y por lo tanto otorgando seguridad en terapia antineoplásica de combinación.

**Clasificación Internacional de Patentes (IPC.):** A61K 31/517, A61P 35/00

### 3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2002/11/04

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

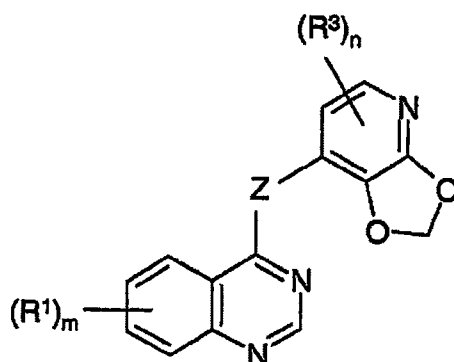
| Nº             | Documento   | Título                                                                                  | Fecha de publicación* |
|----------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D <sub>1</sub> | WO 0216352  | QUINAZOLINE DERIVATIVES                                                                 | 2002/02/28            |
| D <sub>2</sub> | WO 95/15758 | ARYL AND HETEROARYL QUINAZOLINE COMPOUNDS WHICH INHIBIT CSF-1R RECEPTOR TYROSINE KINASE | 15/06/1995            |

### 4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

#### 4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

Reivindicaciones 1 – 6: Derivados de quinazolina de la fórmula general (I).



Reivindicación 7: Composición que comprende un compuesto (I) con un diluyente o vehículo.

**D1 enseña** derivados de fórmula (I) y su uso como agentes anti-invasivos en enfermedad de tumor sólido mediante efecto anti-tumor por inhibición de la familia Src de tirosina quinasas no-receptor tal como inhibición de uno o más c-Src, c-Yes y c-Fyn.

**D2 enseña** (ver folio 239) la modulación y/o inhibición de las señales celulares, proliferación y respuesta celular inflamatoria, el control anormal del crecimiento celular y la reproducción celular. El uso de los arilos mono y bicíclicos o compuestos de quinazolina heteroarílicos en la inhibición de la proliferación celular incluidos los compuestos que son útiles como inhibidores de proteína quinasa.

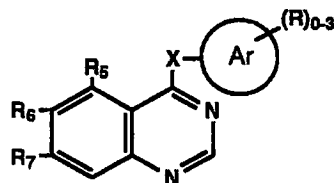


TABLA 1

| SOLICITUD                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ANTERIORIDAD (D <sub>1</sub> )<br>Folios 270-275 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (I)                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | (1)                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (R <sub>1</sub> ) <sub>m</sub><br>=2  | Posiciones 5 y 7<br>1) Isopropoxi y tetrahidopira-4-iloxi<br>2) 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il] etoxi, 3-[(3RS,4SR)-3,4-metilendioxipirrolidin-1-il] propoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-(4-alilpiperazin-1-il)etoxi, 3-(4-alilpiperazin-1-il)propoxi, 2-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il) etoxi, 3-(4-prop-2-inilpiperazin-1-il) propoxi, 2-(4-acetilpiperazin-1-il) etoxi, 3-(4-acetilpiperazin-1-il) propoxi, 2-(4-isobutirilpiperazin-1-il) etoxi, 3-(4-isobutirilpiperazin-1-il) propoxi, 2-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il] etoxi, 3-[4-(2-hidroxietil) piperazin-1-il] propoxi, 2-[4-(2,2,2-trifluoroetil) piperazin-1-il] etoxi, 3-[4-(2,2,2-trifluoroetil) piperazin-1-il] propoxi, 2[4-(2-dimetilaminoacetil) piperazin-1-il] etoxi, 3-[4-(2-dimetilaminoacetil) piperazin-1-il] propoxi | (R <sub>1</sub> ) <sub>m</sub><br>m= 2           | Posiciones 5, 6 y/o 7<br>Isopropoxi, 2-tetrahidopira-4-iletoxi, 3-tetrahidopira-4-ilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, 2, 3-metilendioxifenil seleccionado de F, Cl, trifluorometil, ciano, hidroxil, metil, etil, vinil, alil, etinil, metoxi y etoxi, 2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, |
| Z                                     | NH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | NR <sup>2</sup>                                  | NH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| (R <sub>3</sub> ) <sub>n</sub><br>n=1 | 2,3-metilendioxipiridin-4-ilo seleccionado de Cl y Br                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | (R <sub>3</sub> ) <sub>n</sub><br>n= 0-3         | Grupo heterociclicil o heterociclicil- (1-6) alquil con 1 o 2 sustituyentes halógeno, alquil, alquenil, oxo o tioxo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

La única **diferencia con D<sub>1</sub>** es que esta solicitud **posee un heteroátomo (N) en el fenilo** pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ya que la descripción no aporta datos que muestren un sustento del efecto farmacológico comparado con D<sub>1</sub> y además insertar un N en el grupo 2,3 metilendioxi-anilino es un caso de isosterismo, por lo tanto realizar este reemplazo sería obvio y la molécula quedaría siendo esencialmente la misma.

**De esta forma el efecto técnico** logrado por esta diferencia es compuestos derivados de quinazolina con actividad inhibidora contra la familia Src de tirosina cinasas de no receptor que impiden la motilidad, diseminación e invasividad de las células cancerosas

Por lo tanto **el problema técnico objetivo** de la invención podría redefinirse en: "como lograr derivados de quinazolina alternativos para el tratamiento del cáncer".

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de compuestos y composiciones para un experto en la materia que conozca el estado de la técnica ya que además del isosterismo **D<sub>2</sub> sugería previamente** que Ar puede ser Arilo mono o bicíclico o heteroarilo sustituido por lo tanto ya se sugería la inclusión de un heteroátomo en el anillo fenilo por lo tanto haría una combinación de éstos documentos llegando de tal manera a la propuesta de la presente solicitud.

En conclusión no se considera que la presente solicitud posea nivel inventivo.

## 5. Conclusión:

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

| N°             | Documento N° | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----------------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D <sub>1</sub> | WO 0216352   | 1-7                        | NIVEL INVENTIVO      |
| D <sub>2</sub> | WO 95/15758  | 1-7                        | NIVEL INVENTIVO      |

## 6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Se omite la reivindicación 18 correspondiente al proceso por lo tanto se considera subsanada dicha objeción.
- Se restringen las opciones para la fórmula markush para ajustar en cuanto a la afectación por novedad con respecto a **WO 95/15758** pero sin embargo se observa que no tiene nivel inventivo con respecto a **WO 0216352** y **WO 95/15758** juntos o **WO 0216352** solo.