

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

31
PATENTE DE INVENCION

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-59497

**TITULO: COMPLEJOS DE E-2-METOXI-N-(3-(4-(3-METIL-4-(6-METILPIRIDIN-3-ILOXI)FENILAMINO)QUINAZOLIN-6-IL)ALIL)ACETAMIDA, SU
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN Y USO.**

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, junio 17 de 2005

OLARTE RAISBECK

23

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05059437 00000000
Fecha (AMD) : 2005-06-17 17:25:18
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

19-07-05

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC
Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.
Teléfono: **Fax:**
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2003/005783 Fecha Diciembre 8, 2003
Publicación Internacional No. WO 2004/056802 Fecha Julio 8, 2004

6
**Título (54) COMPLEJOS DE E-2-METOXI-N-(3-{4-[3-METIL-4-(6-METILPIRIDIN-3-ILOXI)FENILAMINO]QUINAZOLIN-6-IL}ALIL)ACETAMIDA, SU
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION Y USO.**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, A61K 31/505

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Diciembre 19, 2002	60/434,700

9 **Comprobante de pago No. 41,734** **Fecha Junio 15, 2005**

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05-048.657 (adjunto copia simple)

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.762.747 Bta T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 85059497 00000000

Folios: 115

Fecha (AMD): 2005-06-17 17:25:16

Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 44.734
FECHA : JUNIO 15 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

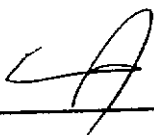
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36227742	15/06/2005	3,987,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2003/005783**ZHENG JANE LI**

Eastern Point Road, Groton,
Conneticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

JASON ALBERT LEONARD

Eastern Point Road, Groton,
Conneticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

ANDREW VINCENT TRASK

28 Brackyn Road, Cambridge
CB1 3PQ
Reino Unido
Nacionalidad: Estadounidense

JOHN CHARLES KATH

Eastern Point Road, Groton,
Conneticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

DANIEL TYLER RICHTER

Eastern Point Road, Groton,
Conneticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

CARL BRIAN THOMPSON

Eastern Point Road, Groton,
Conneticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

JOEL MORRIS

Eastern Point Road, Groton,
Conneticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.
Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 8. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlén Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

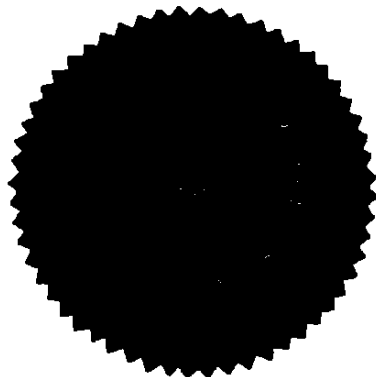
domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in

NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc., having its principal place of business located in Groton, Connecticut, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado

New York

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Echam In Surrey

This 14

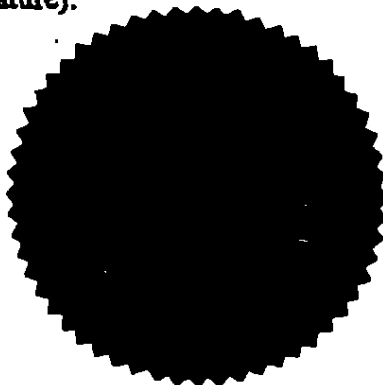
Day Of

July
2003

KENNETH GREENWOOD

NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Groswood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/stamp de

5. at London/L Londres
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G210435**

9. Stamp: timbre:
10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPLEJOS DE E-2-METOXI-N-(3-(4-[3-METIL-4-(6-METILPIRIDIN-3-ILOXI)FENILAMINO]QUINAZOLIN-6-IL)ALIL)ACETAMIDA**, SU PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION Y USO, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Zheng Jane LI, 28 de abril de 2005, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Zheng Jane LI

(Fdo) Jason Albert Leonard, 4 de mayo de 2005, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Jason Albert LEONARD

Cambridge, UK 16 de abril de 2005 (Fdo) Andrew Vicent Trask
Lugar, fecha y firma - Andrew Vicent TRASK

(Fdo) John Charles Kath, 28 de abril de 2005, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - John Charles KATH

28 de abril de 2005 (Fdo) Daniel Tyler Richter, Groton CT, USA
Lugar, fecha y firma - Daniel Tyler RICHTER

13 de mayo de 2005 (Fdo) Carl Brian Thompson, Durham, NC, USA
Lugar, fecha y firma - Carl Brian THOMPSON

28 de abril de 2005 (Fdo) Joel Morris, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Joel MORRIS

Por el presente certifico que este es el documento original.
Sami Swadek (20/may/05)

Suscrito y jurado ante mí, el 20 de mayo de 2005.
(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington
Distrito Capital, cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009,
según consta en su correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de Columbia
Se certificó
5. En Washington D.C.
6. El 20 de mayo de 2005
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 141989
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman.



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

2. This public document has been signed by _____

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA**

ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE

4. bears the seal/stamp of **DISTRICT OF COLUMBIA**

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.

20

MAY

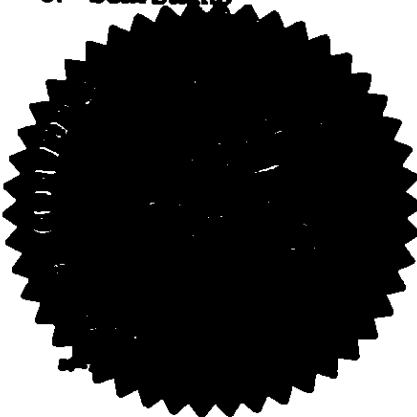
2005

6. the _____ day of _____

7. by *Secretary of the District of Columbia*

8. No. **141989**

9. Seal/Stamp



10. Signature

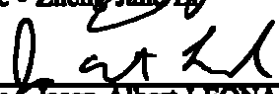
SHERRYL L. NEWMAN
Sherryl L. Newman

ASSIGNMENT

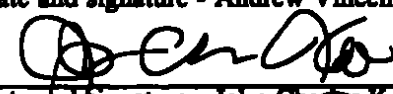
For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement in COMPLEXES OF 2-METHOXY-N-(3-{4-[3-METHYL-4-(6-METHYL-PYRIDIN-3-YLOXY)-PHENYLAMINO]-QUINAZOLIN-6-YL}-ALLYL)-ACETAMIDE, THEIR METHOD OF PRODUCTION, AND USE so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this


Place, date and signature - Zheng Jane LI APR 28 2005 Groton, Connecticut, USA


Place, date and signature - Jason Albert LEONARD May 4, 2005 Concord, New Hampshire USA


Place, date and signature - Andrew Vincent TRASK Cambridge, UK. 16 April 2005.


Place, date and signature - John Charles KATH APR 28 2005 Groton, Connecticut, USA


Place, date and signature - Daniel Tyler RICHTER APR 28 2005 Groton, Connecticut, USA


Place, date and signature - Carl Brian THOMPSON 13 May 05 Durham, UK, USA


Place, date and signature - Joel MORRIS APR 28 2005 Groton, Connecticut, USA

3008 1/2 1/2

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SCHWARTZ
5-20-05

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
20 day of MAY, 2005, a Notary Public
in and for the State of Washington

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
Adm. Commission Expires June 14, 2009

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 July 2004 (08.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/056802 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/12,
A61K 31/505

THOMPSON, Carl, Brian [US/US]; 10 Parkwood Drive,
Pawcatuck, CT 06340 (US). MORRIS, Joel [US/US];
Pfizer Global Research and Development, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/005783

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date: 8 December 2003 (08.12.2003)

(25) Filing Language: English

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

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/434,700 19 December 2002 (19.12.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

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

(72) Inventors; and

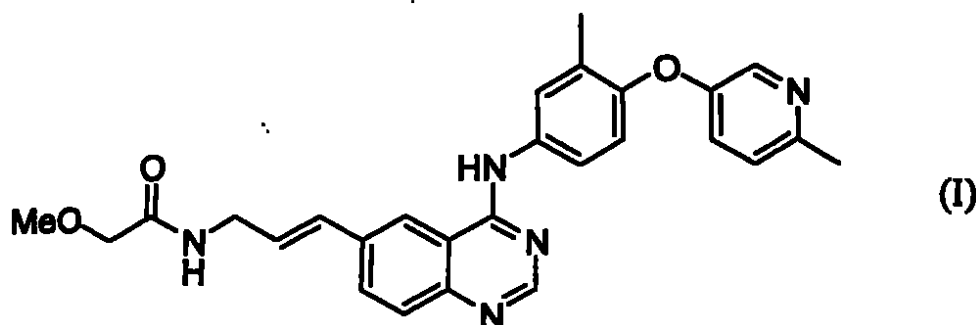
(75) Inventors/Applicants (for US only): LI, Zheng, Jane
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US). LEONARD,
Jason, Albert [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). TRASK, Andrew, Vincent [US/GB]; 28 Bracklyn
Road, Cambridge CB1 3PQ (GB). KATH, John, Charles
[US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). RICHTER,
Daniel, Tyler [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment,, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

Published:

— 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: COMPLEXES OF E-2-METHOXY-N-(3-[4-[3-METHYL-4-(6-METHYL-PYRIDIN-3-YLOXY)-PHENYLAMINO]-
QUINAZOLIN-6-YL]-ALLYL)-ACETAMIDE, THEIR METHOD OF PRODUCTION, AND USE



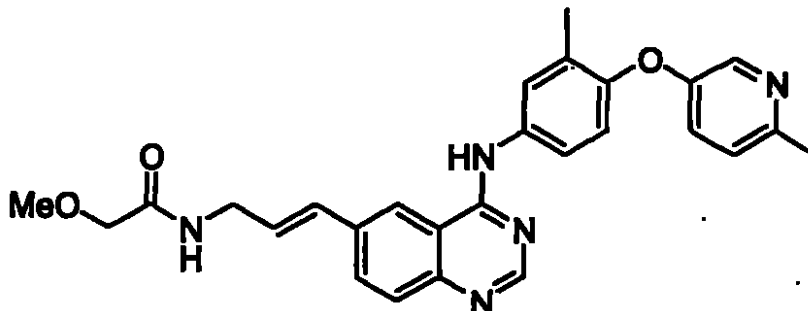
(57) Abstract: The invention relates to complexes of E-2-Methoxy-N-(3-[4-[3-methyl-4-(6-methylpyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-acetamide having the following formula I: The invention also relates to pharmaceutical compositions containing the complexes of formula I. The invention further relates to methods of treating hyperproliferative diseases, such as cancers, in mammals, especially humans by administering the above complexes and to methods of preparing the above complexes.

**COMPLEXES OF E-2-METHOXY-N-(3-(4-(3-METHYL-4-(6-METHYL-PYRIDIN-3-YLOXY)-
PHENYLAMINO)-QUINAZOLIN-6-YL)-ALLYL)-ACETAMIDE, THEIR METHOD OF
PRODUCTION, AND USE**

5

Background of the Invention

This invention relates to complexes of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide having the formula I:



formula I.

10

Formula I in its free base form is described in International Publication No. WO01/98277 published December 27, 2001, the disclosure of which is hereby incorporated herein by reference in its entirety. The foregoing application is assigned in common with the present application. The free base of formula I is useful in the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancers.

15

Succinate and malonate salt forms, including the sesquisuccinate and di-malonate salt forms of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide were disclosed in U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/340885, filed December 12, 2001.

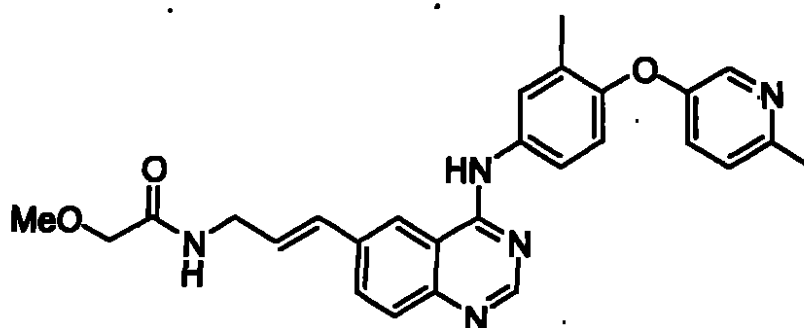
20

The present invention further relates to particular complexes of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing these complexes. The complexes of the present invention are useful in the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancers, in mammals, especially humans. The invention also relates to methods of administering these complexes to treat hyperproliferative diseases.

25

Summary of the Invention

The present invention relates to complexes of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide having the following formula I:



formula I.

Examples of such complexes include the maleate (including the dimaleate), hydrochloride (including monohydrochloride), succinate (including the sesquisuccinate and monosuccinate), malonate (including the dimalonate), phosphate (including monophosphate), fumarate (including monofumarate), hemiedisylate, tartrates (including both racemic and optically active forms), camsylate (including both racemic and optically active forms), besylate, esylate, nitrate, and citraconate (including dicitraconate) complexes of formula I.

The present invention also relates to a complex formed by contacting *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide with an acid or an reactive equivalent of said acid, wherein said acid is at least one member selected from the group consisting of maleic acid, hydrochloric acid, and phosphoric acid.

The present invention also relates to a method for the inhibition of abnormal cell growth in a mammal comprising administering to said mammal an amount of the above mentioned complex that is effective in inhibiting abnormal cell growth.

The present invention also relates to a method for treating a mammal having a disease (such as cancer) characterized by an overexpression of erbB2, comprising administering to the mammal the above-mentioned complex in an amount that is effective in treating the disease.

The present invention also relates to a method for inducing cell death comprising exposing a cell which overexpresses erbB2 to an effective amount of the above-mentioned complex.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising an amount of an above-mentioned complex effective to treat a hyperproliferative disorder in a mammal, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Brief Description of the Several Views of the Drawing(s)

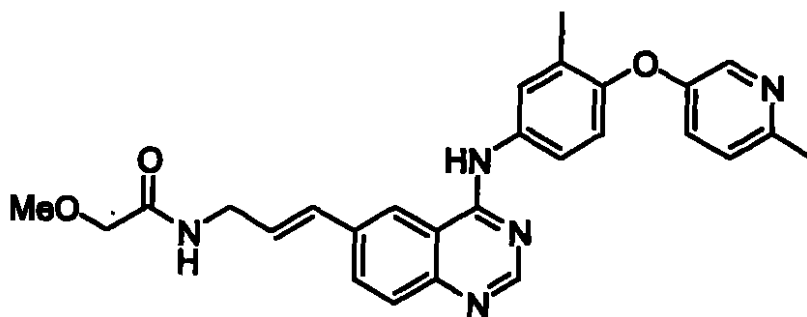
Figure 1 is a X-ray powder diffraction spectrum of the *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide monohydrochloride which was prepared and isolated according to Example 5.

Figure 2 is a X-ray powder diffraction spectrum of the E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide dimaleate which was prepared and isolated according to Example 6.

Figure 3 is a X-ray powder diffraction spectrum of the E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide monophosphate (monohydrate) described in Example 7.

Detailed Description of the Invention

The present invention relates to complexes of E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide having the following formula I:



formula I.

Examples of such complexes include the maleate (including the dimaleate), hydrochloride (including monohydrochloride), succinate (including the sesquisuccinate and monosuccinate), malonate (including the dimalonate), phosphate (including monophosphate), fumarate (including monofumarate), hemiediate, tartrate (including both racemic and optically active forms), camsylate (including both racemic and optically active forms), besylate, esylate, nitrate, and citraconate (including dicitraconate) complexes of formula I.

In one preferred embodiment the invention relates to hydrochloride, maleate and phosphate complexes of E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide.

In one particularly preferred embodiment, the hydrochloride complex is a monohydrochloride complex, the maleate complex is a dimaleate complex and the phosphate complex is a monophosphate complex.

In a preferred embodiment, the dimaleate, the monohydrochloride and the monophosphate complexes are substantially salts.

In one embodiment, the presently disclosed monohydrochloride, monophosphate and dimaleate complexes of E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide are amorphous and in one embodiment (preferred), crystalline, i.e., substantially free of amorphous material (i.e., at least 90% crystalline, and in one embodiment, at least 95% crystalline, and in one embodiment at least

99% crystalline). Such crystalline materials can provide more reproducible dosing results. They have optimum properties of aqueous solubility, chemical and physical stability and bioavailability for pharmaceutical compositions. Generally they have relatively higher solubility and bioavailability than the starting E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide from which they are prepared. The stability of these materials may also alleviate potential problems associated with weight changes of active ingredients during manufacture of capsules or tablets.

In one embodiment, the hydrochloride, dimaleate, and monophosphate are crystalline materials that exhibit an X-ray powder diffraction spectrum having characteristic peaks expressed in degrees (2 θ) and relative intensities (RI) as disclosed in Examples 3, 4 and 5 respectively.

The dimaleate, monophosphate and monohydrochloride complexes of E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide are chemically stable and are non-hygroscopic, which may alleviate potential problems associated with weight changes of the active ingredient during the manufacture of capsules or tablets.

The present invention also relates to a complex formed by contacting E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide with an acid or a reactive equivalent of said acid, wherein said acid is at least one member selected from the group consisting of maleic acid, hydrochloric acid, and phosphoric acid.

In one embodiment, wherein the acid is maleic acid, the complex is E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide maleate and preferably E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide dimaleate.

In one embodiment, wherein the acid is hydrochloric acid, the complex is E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide hydrochloride and preferably E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide monohydrochloride.

In one embodiment, wherein the acid is phosphoric acid, the complex is E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide phosphate and preferably E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide monophosphate.

The present invention also relates to a method for the inhibition of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of the aforementioned complexes of E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide, that is effective in inhibiting abnormal cell growth.

In one embodiment the abnormal cell growth treated is cancer.

In one embodiment of the present the cancer is selected is selected from lung cancer, non small cell lung (NSCL) cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, gastric cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), colorectal cancer (CRC), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers. In another embodiment of said method, said abnormal cell growth is a benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy or retinoids.

In a preferred embodiment of the present invention, cancer is selected from breast cancer, colon cancer, ovarian cancer, non small cell lung (NSCL) cancer, colorectal cancer (CRC), prostate cancer, bladder cancer, renal cancer, gastric cancer, endometrial cancer, head and neck cancer, and esophageal cancer.

In a more preferred embodiment of the present invention, the cancer is selected from renal cell carcinoma, gastric cancer, colon cancer, breast cancer, and ovarian cancer.

In a more preferred embodiment, the said cancer is selected from colon cancer, breast cancer or ovarian cancer.

Another embodiment of the present invention relates to method for the inhibition of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of the complex of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide that is effective in inhibiting abnormal cell growth in combination with an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, radiation, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens.

In a preferred embodiment, the complex is combined with a cytotoxic.

In one preferred embodiment of the present invention the cytotoxic is Taxol® (paclitaxel).

The present invention further relates to a method for the inhibition of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of the

complex of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide, that is effective in inhibiting abnormal cell growth in combination with a compound selected from the group consisting of Cyclophosphamide, 5-Fluorouracil, Floxuridine, Gemcitabine, Vinblastine, Vincristine, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Tamoxifen, Methylprednisolone, Cisplatin, Carboplatin, CPT- 11, gemcitabine, paclitaxel, and docetaxel.

In one preferred embodiment, the above compound is selected from the group consisting Tamoxifen, Cisplatin, Carboplatin, paclitaxel and docetaxel.

The invention further relates to a pharmaceutical composition for the inhibition of abnormal cell growth in a mammal comprising an amount of the complex of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide, that is effective in inhibiting abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier.

In one embodiment, the pharmaceutical composition further comprises an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, anti-hormones, and anti-androgens.

The invention also relates to a method for treating a mammal having a disease characterized by an overexpression of erbB2, comprising administering to the mammal, the complex of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide in an amount that is effective in treating said disease characterized by the overexpression of erbB2.

In a preferred embodiment, the disease is cancer.

The invention also relates to a method inducing cell death comprising exposing a cell which overexpresses erbB2 to an effective amount of the complex of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide. In one embodiment the cell is a cancer cell in a mammal, preferably a human.

The present invention relates to a method inducing cell death comprising exposing a cell which overexpresses erbB2 to an effective amount of the complex of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide, and said method further comprises exposing the cell to a growth inhibitory agent.

In one preferred embodiment the cell is exposed to a chemotherapeutic agent or radiation.

The invention further relates to a method of treating cancer in a human, wherein the cancer expresses the erbB2 receptor, comprising administering to the human a therapeutically effective amount of the complex of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide that has reduced affinity for the erbB1 receptor. In one preferred embodiment of the present invention the

cancer is not characterized by overexpression of erbB1 receptor. In another preferred embodiment the cancer is characterized by overexpression of the erbB1 and erbB2 receptor.

This invention also relates to a method for the treatment of a disorder associated with angiogenesis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal the
 5 complex of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-ecstamide, or solvate or prodrug thereof, that is effective in treating said disorder. Such disorders include cancerous tumors such as melanoma; ocular disorders such as age-related macular degeneration, presumed ocular histoplasmosis syndrome, and retinal neovascularization from proliferative diabetic retinopathy; rheumatoid arthritis; bone loss
 10 disorders such as osteoporosis, Paget's disease, humoral hypercalcemia of malignancy, hypercalcemia from tumors metastatic to bone, and osteoporosis induced by glucocorticoid treatment; coronary restenosis; and certain microbial infections including those associated with microbial pathogens selected from adenovirus, hantaviruses, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia spp.*, *Bordetella pertussis*, and group A *Streptococcus*.

15 "Complex", as used herein, unless otherwise indicated, refers to an acid-base pair that has a defined stoichiometry and contains ionized, unionized and/or partially charged base and acid species, wherein the extent of proton transfer from acid (proton donor) to the base (proton acceptor) can vary in proportions from none, partial, to all. All complexes can be termed with the suffix "ate" or "ide" to represent a complex of a specific acid whose name
 20 ends in "ic". For example, a complex of a basic compound with succinic acid wherein the mole ratio of succinic acid to the basic compound is 1.5 is named as a "sesquisuccinate" of the basic compound. One of ordinary skill in the art will appreciate that the above definition of "complex" includes salt wherein the extent of proton transfer from the acid to the base is substantially in full proportion (i.e., complete proton transfer).

25 "Substantially salt" as used herein, refers to a complex, wherein the extent of proton transfer from the acid to the base is at least about 90%, and in one embodiment, at least about 95%, and in one embodiment, at least about 99%.

"Reactive equivalent of a material" as used herein, refers to any compound or chemical composition other than the material itself, which reacts like the material itself under
 30 the reaction conditions. Thus reactive equivalents of carboxylic acids will include acid-producing derivatives such as anhydrides, acyl halides, and mixtures thereof unless specifically stated otherwise. One of ordinary skill in the art that will recognize that the phrase "synthon" is a synonym for "reactive equivalent".

"Abnormal cell growth", as used herein, unless otherwise indicated, refers to cell
 35 growth that is independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition). This includes the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors) expressing an activated Ras oncogene; (2) tumor cells in which the Ras protein is activated as a result of oncogenic

2)

mutation in another gene; (3) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant Ras activation occurs; and (4) any tumors that proliferate by virtue of farnesyl protein transferase.

5 The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined immediately above.

10 The term "a compound that has reduced affinity for the erbB1 receptor", as used herein, unless otherwise indicated, means wherein the compound is an erbB2 inhibitor and has a range of selectivities for erbB2 receptor over the erbB1 receptor between 50-1500, i.e., the compound is from 50 to 1500 times more selective for the erbB2 receptor over the erbB1 receptor. In a preferred embodiment the erbB2 inhibitor has a range of selectivities for erbB2 over erbB1 between 60-1200. In a more preferred embodiment the erbB2 inhibitor has a range of selectivities for erbB2 over erbB1 between 80-1000. In an even more preferred embodiment the erbB2 inhibitor has a range of selectivities for erbB2 over erbB1 between 80-500. In a most preferred embodiment the erbB2 inhibitor has a range of selectivities for erbB2 over erbB1 between 100-300. In the most preferred embodiment the erbB2 inhibitor has a range of selectivities for erbB2 over erbB1 between 110-200. The selectivity of the erbB2 inhibitor over the erbB1 inhibitor is measured using the whole cell (intact) assay described below.

25 Each of the documents referred to herein is incorporated by reference in its entirety, for all purposes. Except in the Examples, or where otherwise explicitly indicated, all numerical quantities in this description specifying amounts of materials, degree of crystallinity, degree of proton transfer from acid to base in the description of "complex" hereinabove, reaction and process conditions (such temperature, time, pressure), and the like are to be understood to be modified by the word "about".

30 The *in vitro* activity of the complexes of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide may be determined by the following procedure.

35 The *in vitro* activity of the complexes of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide as erbB kinase inhibitors in intact cells may be determined by the following procedure. Cells, for example 3T3 cells transfected with human EGFR (Cohen et al. J. Virology 67:5303, 1993) or with chimeric EGFR/erbB2 kinase (EGFR extracellular/erbB2 intracellular, Fazloli et al. Mol. Cell. Biol. 11: 2040, 1991) are plated in 96-well plates at 12,000 cells per well in 100 μ l medium (Dulbecco's Minimum Essential Medium (DMEM) with 5% fetal calf serum, 1% pen/streptomycin, 1% L-

-9-

glutamine) and incubated at 37° C, 5% CO₂. Test compounds are solubilized in DMSO at a concentration of 10 mM, and tested at final concentrations of 0, 0.3 μM, 1 μM, 0.3 μM, 0.1 μM and 10 μM in the medium. The cells are incubated at 37° C for 2 h. EGF (40 ng/ml final) is added to each well and cells incubate at room temperature for 15 min followed by aspiration of medium, then 100 μl/well cold fixative (50% ethanol/50% acetone containing 200 micromolar sodium orthovanadate) is added. The plate is incubated for 30 min at room temperature followed by washing with wash buffer (0.5% Tween 20 in phosphate buffered saline). Blocking buffer (3% bovine serum albumin, 0.05% Tween 20, 200 μM sodium orthovanadate in phosphate buffered saline, 100 μl/well) is added followed by incubation for 2 hours at room temperature followed by two washes with wash buffer. PY54 monoclonal anti-phosphotyrosine antibody directly conjugated to horseradish peroxidase (50 μl/well, 1 μg/ml in blocking buffer) or blocked conjugate (1 μg/ml with 1 mM phosphotyrosine in blocking buffer, to check specificity) is added and the plates incubated for 2 hours at room temperature. The plate wells are then washed 4 times with wash buffer. The colorimetric signal is developed by addition of TMB Microwell Peroxidase Substrate (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD), 50 μl per well, and stopped by the addition of 0.09 M sulfuric acid, 50 μl per well. Absorbance at 450 nm represents phosphotyrosine content of proteins. The increase in signal in EGF-treated cells over control (non-EGF treated) represents the activity of the EGFR or EGFR/chimera respectively. The potency of an inhibitor is determined by measurement of the concentration of compound needed to inhibit the increase in phosphotyrosine by 50% (IC₅₀) in each cell line. The selectivity of the compounds for erbB2 vs. EGFR is determined by comparison of the IC₅₀ for the EGFR transfectant vs. that for the erbB2/EGFR chimera transfectant. Thus, for example, a compound with an IC₅₀ of 100 nM for the EGFR transfectant and 10 nM for the erbB2/EGFR chimera transfectant is considered 10-fold selective for erbB2 kinase.

Administration of the compounds of the present invention (hereinafter the "active compound(s)") can be effected by any method that enables delivery of the compounds to the site of action. These methods include oral routes, intraduodenal routes, parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion), topical, and rectal administration.

The amount of the active compound administered will be dependent on the subject being treated, the severity of the disorder or condition, the rate of administration and the judgement of the prescribing physician. However, an effective dosage is in the range of about 0.001 to about 100 mg per kg body weight per day, preferably about 1 to about 35 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.05 to about 7 g/day, preferably about 0.2 to about 2.5 g/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger

doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The active compound may be applied as a sole therapy or may involve one or more other anti-tumor substances, for example those selected from, for example, mitotic inhibitors, for example vinblastine; alkylating agents, for example cis-platin, carboplatin and cyclophosphamide; anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred anti-metabolites 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; growth factor inhibitors; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleomycin; enzymes, for example interferon; and anti-hormones, for example anti-estrogens such as Nolvadex™ (tamoxifen) or, for example anti-androgens such as Casodex™ (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.

The pharmaceutical composition may, for example, be in a form suitable for oral administration as a tablet, capsule, pill, powder, sustained release formulations, solution, suspension, for parenteral injection as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository. The pharmaceutical composition may be in unit dosage forms suitable for single administration of precise dosages. The pharmaceutical composition will include a conventional pharmaceutical carrier or excipient and a compound according to the invention as an active ingredient. In addition, it may include other medicinal or pharmaceutical agents, carriers, adjuvants, etc.

Exemplary parenteral administration forms include solutions or suspensions of active compounds in sterile aqueous solutions, for example, aqueous propylene glycol or dextrose solutions. Such dosage forms can be suitably buffered, if desired.

Suitable pharmaceutical carriers include inert diluents or fillers, water and various organic solvents. The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus for oral administration, tablets containing various excipients, such as citric acid may be employed together with various disintegrants such as starch, alginic acid and certain complex silicates and with binding agents such as sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials, therefore, include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or emulsions are desired for oral administration the active compound therein may be combined with various sweetening or

flavoring agents, coloring matters or dyes and, if desired, emulsifying agents or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin, or combinations thereof.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a specific amount of active compound are known, or will be apparent, to those skilled in this art. For examples, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975).

The examples and preparations provided below further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations. In the following examples molecules with a single chiral center, unless otherwise noted, exist as a racemic mixture. Those molecules with two or more chiral centers, unless otherwise noted, exist as a racemic mixture of diastereomers. Single enantiomers/diastereomers may be obtained by methods known to those skilled in the art.

Where HPLC chromatography is referred to in the preparations and examples below, the general conditions used, unless otherwise indicated, are as follows. The column used is a ZORBAXTM RXC18 column (manufactured by Hewlett Packard) of 150 mm distance and 4.6 mm interior diameter. The samples are run on a Hewlett Packard-1100 system. A gradient solvent method is used running 100 percent ammonium acetate / acetic acid buffer (0.2 M) to 100 percent acetonitrile over 10 minutes. The system then proceeds on a wash cycle with 100 percent acetonitrile for 1.5 minutes and then 100 percent buffer solution for 3 minutes. The flow rate over this period is a constant 3 mL/ minute.

In the following examples and preparations, "Et" means ethyl, "AC" means acetyl, "Me" means methyl, "ETOAC" or "ETOAc" means ethyl acetate, "THF" means tetrahydrofuran, and "Bu" means butyl.

The spectra in FIGS. 1-3 were recorded using a Bruker¹ D5000 diffractometer equipped with copper radiation; fixed slits (1.0,1.0,0.6mm), and a Kevex solid state detector. Data was collected from 3.0 to 40.0 degrees in two theta using a step size of 0.04 degrees and a step time of 1.0 seconds.

The experimental conditions under which the powder X-ray diffraction was conducted are as follows: Cu anode; wavelength 1: 1.54056 angstrom; wavelength 2: 1.54439 angstrom (Relative Intensity: 0.500); range # 1 - coupled: 3.000 to 40.000; step size: 0.040; step time: 1.00; smoothing width: 0.300; and threshold: 1.0.

For single crystal X-ray analysis, data collection was done through a Bruker CCD diffractometer. Cu anode; wavelength 1.54178 angstrom; room temperature;

The following details pertain to data analysis: Atomic scattering factors were taken the International Tables for X-ray Crystallography (Vol. IV, pp. 55, 99, 149 Birmingham: Kynoch Press, 1974). All crystallographic calculations were facilitated by the SHELXTL system G. M. Sheldrick, SHELXTL, User Manual, Nicolet Instrument Co., 1981). A trial
5 structure was obtained by direct methods.

Calculation of PXRD pattern from single crystal data: To compare the results between a single crystal and a powder sample, a powder X-ray pattern based on the single crystal structural data can be calculated. The calculation can be done using SHELXTL Plus computer program, Reference Manual by Siemens Analytical X-ray Instrument, Chapter 10, p.
10 179-181, 1990. The single crystal structural data provide the cell dimensions, space group and atomic positions of a crystal form. These parameters are used as the basis to calculate a perfect powder pattern of that crystal form. Comparing the calculated PXRD pattern and the experimental pattern will confirm whether a powder sample corresponds to an assigned single crystal structure. This procedure has been performed on the crystal forms of azithromycin, A,
15 D, F, G and J. The results are displayed in the overlaid powder X-ray diffraction patterns with the lower pattern as the calculated from single crystal data and the upper one as a representative experimental pattern. A match between the two patterns indicates the agreement between powder sample and the corresponding single crystal structure.

Example 1

20 Free base of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide

The free base of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide is prepared according Example 182 (LMRS: 470.1, HPLC RT:5.05) using procedure G described in PCT Publication WO 01/98277, the
25 disclosure of which is hereby incorporated herein by reference in its entirety. Procedure G WO 01/98277, is shown below.

Method G: Synthesis of *E*-N-(3-(4-[3-Chloro-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide (7):

E-(3-(4-[3-chloro-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-carbamic acid tert-butyl ester: To a solution of 7.53 mL of a 65% weight toluene
30 solution of sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride (Red-Al, 24.2 mmol) in 80 mL of tetrahydrofuran at 0°C was added 5.0 g of (3-(4-[3-chloro-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-prop-2-ynyl)-carbamic acid tert-butyl ester as a solid. The reaction was stirred at 0°C for 2 hours, quenched with 10% aqueous potassium carbonate and extracted with ethyl acetate. The combined organics were dried and evaporated. The
35 crude material was purified on 115 g of silica gel, eluting with 80% ethyl acetate/ hexanes to afford 4.42 g of *E*-(3-(4-[3-chloro-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-

allyl)-carbamic acid tert-butyl ester. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.66 (s, 1), 8.24 (m, 1), 8.03 (m, 2), 7.77-7.65 (m, 3), 7.13 (m, 2), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 1), 6.54 (d, 1), 6.35 (m, 1), 4.9 (m, 1), 3.90 (m, 2), 2.52 (s, 3), 1.46 (s, 9).

***E*-[6-(3-amino-propenyl)-quinazolin-4-yl]-[3-chloro-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenyl]-amine.** To a solution of 4.42 g of *E*-(3-[4-[3-chloro-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-carbamic acid tert-butyl ester in 21 mL of tetrahydrofuran was added 21 mL of 2 N hydrochloric acid. The mixture was heated at 60°C for 3 hours, cooled to room temperature and basified with 10% aqueous potassium carbonate. Methylene chloride was added to the aqueous mixture and a solid precipitated. The solid was filtered and dried to yield 2.88 g of *E*-[6-(3-amino-propenyl)-quinazolin-4-yl]-[3-chloro-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenyl]-amine. ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 8.62 (s, 1), 8.53 (m, 1), 8.26 (m, 2), 7.99 (m, 1), 7.89 (m, 1), 7.77 (m, 1), 7.30 (m, 3), 6.87 (m, 2), 3.44 (m, 2), 2.47 (s, 3).

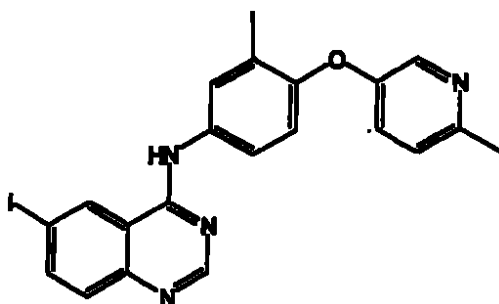
***E*-N-(3-[4-[3-Chloro-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-acetamide.** A mixture of 14.4 μL (0.25 mmol) of acetic acid and 40.3 mg (0.33 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide in 2 mL of methylene chloride were stirred for 10 minutes and treated with 100.3 mg of *E*-[6-(3-amino-propenyl)-quinazolin-4-yl]-[3-chloro-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenyl]-amine. The reaction was allowed to stir at room temperature overnight. The precipitate which formed was filtered and chromatographed on silica gel, eluting with 6-10% methanol/chloroform to afford 106 mg of the title compound; m.p. 254-256°C; ^1H NMR (d_6 DMSO): δ 9.88 (s, 1), 8.58 (s, 1), 8.48 (m, 1), 8.20 (m, 3), 7.95 (m, 1), 7.83 (m, 1), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1), 7.24 (m, 2), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 1), 6.61 (d, $J = 16.2$ Hz, 1), 6.48 (m, 1), 3.90 (m, 2).

Example 2

Free base of *E*-2-Methoxy-N-(3-[4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-acetamide

The following procedure for preparing the free base of *E*-2-Methoxy-N-(3-[4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-acetamide is disclosed in U.S. Provisional Application Serial No. 60/334647, filed November 30, 2001:

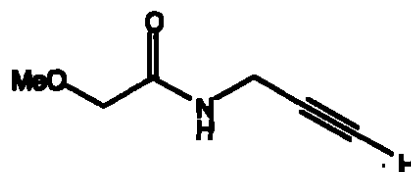
Synthesis of 6-Iodo-3-methyl-4-(6-methyl-pyridine-3-yloxy)-phenylamino]-quinazoline:



A 3 neck round bottom flask was fitted with a mechanical stirrer and kept under N₂. The flask was charged with the 6-iodo-4-chloroquinazoline (10.0 g, 34.43 mol) and dry THF (35 ml). Thereafter, 3-methyl-4-(6-methyl-pyridine-3-yloxy)-phenylamine (7.38 g, 34.43 mmol) and dry THF (45 ml) were added and the yellow suspension was heated to reflux. After 15 minutes most of the reactants went into solution and a fine yellow suspension was obtained. After 25 min, the internal temperature of the reaction mixture was 56°C, and precipitation of the desired product started. Heating was continued for a further 2 hours and the reaction mixture was allowed to cool to room temperature while remaining in the oil bath. Yellow crystals were collected by filtration, washed with cold (0°C) THF (1 x 10 ml) and dried at 50°C, p < 200 mbar. The title compound was obtained as light yellow crystals (15.75g, 98%). R_f = 0.45 (EtOAc/MeOH = 9/1). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 11.40 (br, s, 1H, NH), 9.29 (d, J = Hz, 1H, H-2), 8.91 (s, 1H, H-2'), 8.36-8.32 (m, 2H, H-7, H-8), 7.74-7.73 (m, 2H, H-4', H-5), 7.62 (dd, J₁ = 8.7Hz, J₂ = 2.6Hz, 1H, H-5'), 7.49-7.46 (m, 2H, H-6', H-5), 7.06 (d, J = 8.7Hz, 1H, H-2'), 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (CDCl₃ + D₂O-DMSO, 75 MHz): δ = 159.51, 153.63, 153.17, 152.82, 152.70, 145.28, 141.37, 138.01, 134.75, 134.65, 131.05, 129.10, 128.74, 128.77, 124.86, 124.43, 120.41, 116.98, 94.89, 23.54, 17.67.

The title compound had a t_R (min) of 12.13 under the following RP-HPLC conditions: Symmetry Shield RP18, 75 x 4.6 mm; Flow 1.0 mL / min; 205/210/220/ 245 nm; Temp. 25°C; Injection Volume: 10 µL of a ca. 0.5% solution in ACN/H₂O 9/1; Eluent B: ACN, C: 0.01 mmol NH₄OAc in H₂O pH = 6.0; and Gradient: 0 min: B = 30%, C = 70 %; and 20 min: B = 65%, C = 15 %.

Synthesis of 2-Methoxy-acetic acid propargylamide:



A solution of methoxy acetyl chloride (12.5 ml, 0.137 mol, 1.2 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (45 ml) kept under N₂ was cooled to -40°C. A solution of propargylamine (7.98 ml, 0.125 mol, 1.0 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (40 ml) was added over 45 minutes keeping the temperature less than -25°C. After 15 minutes triethylamine (17.4 ml, 0.125 mol, 1.0 equiv.) was added over 45 minutes keeping the temperature less than -25°C. The reaction mixture was warmed to room temperature. TLC after 3 hours showed conversion complete. The reaction mixture was quenched with H₂O (50 ml) and the organic phase was washed with half-saturated NaCl solution, filtered through cotton wool and concentrated at a temperature of 40°C and pressure of greater than 850 mbar. The crude compound was purified by short path distillation (boiling point of 49°C and p of 0.09 mbar). The title compound was obtained as a colorless liquid (7.84 g, 50 %) which crystallized upon standing.

-15-

$R_f = 0.36$ (heptane/EtOAc = 7/3).

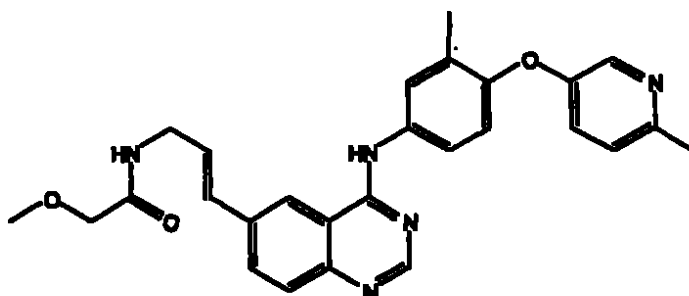
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6.72$ (br, s, 1H, N-H), 4.09 (dd, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3.92 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OMe}$), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 2.24 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, alkyne CH).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 169.14$ (C=O), 79.11 (C-2'), 71.63 (C-2), 71.41 (C-3'),
5 59.04 (OCH_3), 28.26 (C-1').

Gas chromatography was used to determine the t_R (min) of 8.42 under the conditions shown in the table below.

Column	DB-5 (30 m x 0.32 mm, 0.25 μm film thickness)
Injector	Split, Initial Temp. 250°C
Split ratio	60.243 :1
Split flow	108.3 ml/min, gas type: hydrogen
Oven	80°C, 1 min, 10°C/min, 280°C, 10 min
Inject-Temp	250°C
Detector (FID)	Detector Temp. 250°C
Detector flow	H_2 : 40.0 ml/min, air: 450 ml/min
Makeup flow	N_2 : 45.0 ml/min

Preparation of 6-(*N*-Methoxyacetyl-3-amino-propen-1-yl)-4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridine-3-yloxy)-phenylamino]-quinazoline (which is *E*-2-Methoxy-*N*-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide)
Using Suzuki Coupling Reaction:



2-methyl-2-butene (0.59 ml, 5.60 mmol, 2.8 equiv.) was added over 1 hour to a cold
15 (0-5°C) solution of $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ complex (1.0 M sol, 3.0 ml, 3.0 mmol, 1.5 equiv.) kept under N_2 .
The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 minutes followed by the addition of
2-Methoxy-acetic acid propargylamide (255 mg, 2 mmol, 1.0 equiv.) dissolved in dry THF (1
ml) over 15 minutes. The ice-bath was removed and the reaction mixture was warmed to
room temperature over 20 minutes. The reaction mixture was then heated at 35°C for 1 hour.
20 K_2CO_3 (0.55 g, 4 mmol, 2.0 equiv.) dissolved in degassed H_2O (1.2 ml) was added over 30
minutes to the reaction mixture. During the addition of the first half gas evolution was
observed which seized during further addition. 6-Iodo-3-methyl-4-(6-methyl-pyridine-3-yloxy)-

phenylamino]-quinazoline (1.41 g, 3 mmol, 1.5 equiv.) was added in three portions giving a yellow suspension. PPh₃ (21 mg, 0.08 mmol, 4 mol%) and Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 0.02 mmol, 1 mol%) were added each in one portion and the reaction mixture was heated to reflux (85-88°C). After about 30 minutes a yellow solution was obtained and the reaction was monitored by HPLC assay. After 18 hours the reaction mixture was cooled to room temperature followed by the addition of half-saturated NaCl solution (10 ml) and EtOAc (10 ml). The organic phase was separated, washed with H₂O (5 ml) and concentrated at 50°C and a pressure of less than 200 mbar. Purification by plug filtration, SiO₂, EtOAc/MeOH = 9/1. The title compound was obtained as light yellow crystals (0.55 g, 59 %). R_f = 0.16 (EtOAc/MeOH = 9/1). ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ = 8.71 (s, 1H, H-2), 8.25 (d, J=1.7 Hz, 1H, H-8), 7.90 (s, 1H, H-7), 7.82 (s, 1H, NH), 7.79 (s, 1H, H-5), 7.66 (d, J=2.5 Hz, 1H, H-4'), 7.54 (dd, J₁=8.7 Hz, J₂=2.8 Hz, 1H, H-5'), 7.15-7.07 (m, 2H, H-5', H-6'), 6.91 (d, J=8.7 Hz, 1H, H-2'), 6.83 (bt, 1H, NH), 6.65 (d, J=15.9 Hz, 1H, H-9), 6.34 and 6.29 (dt, J₁=15.9 Hz, J₂=8.1 Hz, 1H, H-10), 4.14 (dt, J=6.1 Hz, 2H, CH₂OMe), 3.97 (s, 2H, CH₂NH), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 169.76 (C=O), 157.90, 154.93, 152.367, 152.23, 150.90, 149.74, 139.34, 134.73, 134.63, 131.16, 130.77, 130.36, 128.85, 129.98, 125.47, 124.66, 123.65, 121.32, 119.51, 119.13, 116.39, 71.96, 59.26, 40.84, 23.57, 16.41.

Using reverse phase high performance liquid chromatography t_R (min) was found to be 6.02 for the title compound under the conditions shown in the following table.

Symmetry	Shield	75 x 4.6 mm
RP18		
Flow		1.0 mL / min
Wavelength		205/210/220/245 nm
Temp.		25°C
Injection Volume		10 µL of a ca. 0.5% solution in ACN/H ₂ O 9/1
Eluent B		ACN
Eluent C		0.01 mmol NH ₄ OAc in H ₂ O pH = 6.0
Gradient 0 min		B = 30%, C = 70 %
Gradient 20 min		B = 85%, C = 15 %

Example 3

Free base of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide:

The free base form of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide can also be prepared by neutralization of the corresponding dimesylate salt.

The dimesylate salt is prepared as follows:

To 87.33 grams of the free base form *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-8-yl)-allyl)-acetamide (prepared according to Example 1 above) in 400 mL of EtOH and 100 ml of CH₂Cl₂ at room temp was added dropwise a soln of 19.17 mL (2.05) equivs of methanesulfonic acid (CH₃SO₃H) in 100 ml of acetonitrile. The mixture was slurried at room temperature for 15 minutes then the methylene chloride (~100 ml) was removed. An additional 600 mL of acetonitrile was added to complete crystallization and the mixture slurried for 2 hours. The crystals were filtered under a nitrogen atmosphere and washed with 100 ml of acetonitrile. The dimesylate salt (94.48 grams) was produced in 88 % yield.

The dimesylate salt produced according to the method of the preceding paragraph (90 g) was dissolved in water (~550 mL). Chloroform was added (~500 mL) to the solution followed by 1N NaOH until a white suspension/precipitate was observed (pH ~13-14). The addition of chloroform before NaOH reduced gumming as the precipitate formed. The mixture was transferred to a separatory funnel (2 L) and the free base was extracted with three portions of chloroform (~300 mL). The extracts were combined (~1.3 L), washed with water (~500 mL), dried with anhydrous magnesium sulfate, and then filtered. The chloroform filtrate was concentrated *in vacuo* to provide a yellow amorphous solid/oil. This material was reslurried in ethyl acetate overnight resulting in a white solid. This material was then filtered, washed with cold ethyl acetate, and then dried in a vacuum oven at 45°C to yield a white crystalline solid (~59 g). The free base was characterized by polarizing light microscopy (PLM), powder X-ray diffraction (PXRD), and differential scanning calorimetry (DSC). It is in the form of a needle, and displays three endothermic events by DSC (DSC melting points: 125°C, 160°C, and 167°C)

Example 4

Synthesis of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-8-yl)-allyl)-acetamide monohydrochloride:

A solution of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-8-yl)-allyl)-acetamide in isopropyl alcohol was prepared by dissolving 500mg *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-8-yl)-allyl)-acetamide, using the procedure of Example 1, 2 or 3 in 50 mL isopropanol with stirring. The solution was heated to 75°C. Then, concentrated hydrochloric acid (1.1 equivalents; 115mg) was diluted with 6 mL of isopropanol. The diluted HCl solution was added drop-wise to the hot free base solution with stirring. After complete addition, heat was removed from solution and a microcrystalline precipitate emerged upon cooling to ambient temperature over about three hours. The thick yellow slurry was stirred one day and filtered. The fine yellow powder was collected by vacuum filtration and dried under vacuum. The yield was approximately 79%.

3/

The hydrochloride salt was determined to be an anhydrous monohydrochloride salt by combustion analysis. The compound exhibited a melting endotherm at 222°C by DSC at a heating rate of 5°C/min.. Its PXRD pattern is shown in Fig 1. Characteristic X-ray powder diffraction peaks (2-theta (±0.1°) [% relative intensity]): 4.6 [100], 9.3 [20.9], 11.4 [10.6], 15.6 [3.4], 16.4 [2.8], 17.1 [11.8], 18.4 [34.8], 18.8 [5.9], 20.1 [3.8], 20.4 [8.6], 22.6 [8.2], 23.0 [5.1], 24.0 [3.3], 25.4 [2.7], 25.8 [3.7], 27.5 [10.7], and 28.3 [3.2].

Example 5

Synthesis of E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide dimaleate:

10 A solution of maleic acid was prepared by dissolving 2.2 equivalents of maleic acid in 7:3 (v/v) CHCl₃/EtOH. E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide (prepared according to Example 1, 2 or 3 above) was dissolved in 70:30 CHCl₃/EtOH (v/v), and added drop-wise to the maleic acid solution with stirring. After about 2 days, white crystalline powder precipitated.

15 By polarized light microscopy, the dimaleate crystals had a needle habit with strong birefringence. On hot-stage polarizing light microscope (PLM), the crystals melted/decomposed at ~170°C. The DSC thermogram showed an endotherm at ~170°C immediately followed by an exotherm. The endotherm and exotherm correspond with the melt/decomposition events seen by hot-stage PLM. Hygroscopicity: 0.6% (by weight) at 90% relative humidity. The PXRD is shown in Figure 2. Characteristic X-ray powder diffraction peaks (2-theta (±0.1°), [% relative intensity]): 4.6 [20.4], 6.0 [41.9], 7.2 [13.1], 9.4 [33], 9.7 [32], 11.2 [27.7], 12.0 [5.2], 14.1 [20], 14.2 [53], 15.5 [83.7], 15.7 [51.2], 16.4 [55], 16.7 [93.4], 19.3 [5], 19.6 [21.9], 20.2 [22.9], 20.4 [16.2], 20.8 [15.5], 21.2 [37.6], 22.4 [22.7], 22.6 [68.7], 23.2 [49.2], 23.4 [62.5], 23.8 [18.8], 24.5 [8.7], 24.8 [34.3], 25.2 [100], 25.7 [18.4], 26.4 [11.5], 26.9 [29.5], 27.1 [10.8], 27.4 [57.4], 27.7 [14.3], 27.9 [29.2], 28.4 [9.4], 28.6 [22.4], 29.2 [24], 29.6 [16.9], 29.9 [17.2], 30.7 [13.9], and 31.4 [23.7]. Calculated X-ray diffraction peaks (from single crystal) (2-theta (±0.1°), [% relative intensity]): 4.7 [21], 6.0 [34.6], 7.2 [16.3], 9.5 [32.3], 9.7 [25.9], 11.3 [32], 12.1 [1.7], 14.0 [20.3], 14.2 [37.8], 15.6 [37.5], 15.8 [42.1], 16.4 [59.7], 16.8 [100], 19.3 [15.9], 19.7 [22.9], 20.2 [22.9], 20.5 [16.5], 20.8 [16.8], 21.3 [58.8], 22.4 [29.5], 22.6 [75.9], 23.3 [48.3], 23.5 [55.7], 23.9 [18.4], 24.6 [18.1], 24.8 [30.3], 25.3 [94.5], 25.8 [14.6], 26.5 [5.1], 26.9 [22.4], 27.1 [20.8], 27.5 [48.4], 27.8 [22.8], 28.0 [23.2], 28.3 [10], 28.7 [15.4], 29.3 [16.3], 29.7 [8.6], 29.9 [8.7], 30.8 [8.3], and 31.5 [11.6].

Single crystal x-ray data are shown in Table 3.

Table 3- Single crystal x-ray data for *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide dimaleate

Dimaleate	
Empirical formula	$C_{27}H_{29}N_5O_5 \cdot 2(C_4H_3O_4)$
Formula weight	701.68
Crystal size (mm)	0.03 x 0.04 x 0.20
Space group	P-1 triclinic
Unit cell dimensions	a = 4.7763 (4) Å b = 19.0308 (14) Å c = 19.1520 (14) Å $\alpha = 100.4^\circ$ $\beta = 90.2^\circ$ $\gamma = 95.3^\circ$
Z (per formula)	2
Density (g/cm ³)	1.367
R	0.0648

Example 6

6 Synthesis of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide monophosphate:

The monophosphate was prepared as the following. A free base solution was made by dissolving 5.022 grams of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide, made according to the method of Example 1,
 10 2 or 3 in 300 mL of ethanol and heated to 35°C to a clear solution. One equivalent mole of phosphoric acid (87%, 0.77 mL) was diluted with 20 mL of ethanol. The acid solution was added to the free base ethanol solution drop-wise with stirring and heat (~45 to 55°C). Yellow precipitate appeared immediately. The slurry became thick with time, 50 mL of ethyl acetate was added and the slurry was let cool to ambient temperature. The yellow crystalline powder
 15 was collected by filtration and dried under vacuum for 2 hours. The yield of the monophosphate product was about 84%. The monophosphate may contain 1-3% water.

A powder x-ray diffraction pattern of the monophosphate (monohydrate) is shown in Figure 3. Characteristic X-ray powder diffraction peaks of the monophosphate (monohydrate) (2-theta (±0.1°), [% relative intensity]): 4.9 [100], 6.5 [2.7], 10.8 [2.6], 13.1 [3], 14.3 [2], 14.9
 20 [4.8], 15.5 [25.1], 16.3 [2.5], 16.7 [2.9], 17.2 [4.5], 17.9 [2.1], 19.9 [17.3], 20.6 [8.2], 21.7 [4.5], 22.1 [2], 22.8 [2.4], 23.7 [3.1], 24.3 [1.9], 25.0 [8.7], 26.0 [3], 26.5 [3.9], 27.5 [2.2], 28.3 [1.8], 29.1 [2.1], 30.1 [2.2], 35.5 [1.6], and 37.7 [1.6].

Example 7

Synthesis of E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide dicitraconate:

A THF free base solution was prepared by dissolving 104 mg of E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide, prepared according to the method of Example 1, 2 or 3 in 5 mL of THF with stirring to a clear solution. The citraconic acid solution was prepared by dissolving 64 mg of citraconic acid (approximately 2.2 equivalents) in 1 mL of THF. The citraconic acid solution was added to the free base solution dropwise with stirring. Upon completion of the addition, no precipitate was noted. The solvent volume was reduced under a nitrogen jet, and then allowed to stir while capped. After approximately 15 minutes, trace precipitation occurred. After one hour, the solution turned into thick slurry and the slurry was allowed to stir overnight. The precipitate was then isolated using a 0.45 µm Nylon-66 membrane filter by vacuum filtration. The solids produced were rinsed with several milliliters of THF, and allowed to dry under nitrogen. The yield was approximately 62%.

Based on combustion analysis, the product was E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide dicitraconate.

Example 8

Synthesis of E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide monomaleate:

E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide (1 gram), prepared according to the method of either Example 1, 2 or 3 was dissolved in 25mL hot THF. Maleic acid of (571mg; 2 molar equivalents of the free base) was added to the free base solution. The mixture was stirred overnight, during which time solids precipitated. With addition of 25mL additional THF, the slurry was stirred an additional day and the solids were collected by vacuum filtration to yield the monomaleate complex as the product.

The material was indicated to be crystalline by powder X-ray diffraction.

Example 9

Synthesis of E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide monofumarate:

E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide (2 grams), prepared according to the method of Example 1, 2 or 3 was dissolved in a refluxing 16:1 (v/v) mixture of ethyl acetate (160 mL)/ dichloromethane (10 mL). A solution of fumaric acid was prepared by dissolving 2 equivalents (1 gram) of fumaric acid in hot ethanol (12 mL). This acid solution was added hot to the refluxing free base solution. The resulting mixture was stirred and refluxed for approximately ten minutes, and then cooled

to room temperature. Hexane (~100 mL) was added until the reaction mixture turned cloudy. The mixture was then ultrasonicated until crystals were noted. The reaction mixture was heated to approximately 70°C and stirred overnight to produce a slurry. The solids were then collected via cold filtration to give the product.

5 The fumarate was a monofumarate hemipentahydrate (2.5 H₂O) as determined by elemental analysis.

Example 10

Synthesis of E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide hemiedisylate:

10 The E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide edisylate complex was synthesized by dissolving 0.5 equivalents of 1,2 ethanedisulfonic acid in 80:20 methyl ethyl ketone (MEK)/methanol (MeOH) (v/v). The E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide free base, prepared according to the method of Example 1, 2
15 or 3 was dissolved in approximately 80:40 MEK/MeOH (v/v), and added dropwise to the 1,2-ethanedisulfonic acid solution with stirring. Initially, an oil was formed which later crystallized into solid powders.

The material was determined to be an anhydrous hemiedisylate by elemental analysis.

20

Example 11

Synthesis of E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide tartrate:

Several racemic E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide tartrates were produced. The synthesis of the
25 monotartrate hemihydrate and hemitartrate hemihydrate were produced started with the production of amorphous material. This material was synthesized by dissolving 3 grams E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide free base in 20:3 (v/v) ethanol (EtOH)/dichloromethane (~50 mL). A solution of D,L-tartaric acid was prepared by dissolving 2 grams of D,L-tartaric acid in 10 mL water. The
30 two solutions were combined and stirred at room temperature for ~30 minutes. The solvent was reduced to yield the amorphous material.

Example 12

Synthesis of E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide camsylates:

35 Both the racemic and (+) -10-camphorsulfonic acid complexes of E-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide were synthesized.

35

The (+)-10-camphorsulfonic acid complex was synthesized by dissolving 2 grams of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide free base, prepared according to the method of Example 1, 2 or 3 in 5:2 (v/v) EtOH/Dichloromethane. The (+)-10-camphorsulfonic acid solution was produced by dissolving 1 gram of (+)-10-camphorsulfonic acid in 5 mL EtOH. The acid solution was added to the free base solution at room temperature with stirring. The reaction mixture was stirred for twenty minutes at room temperature, and the solvent volume was then reduced to yield a crude solid. A portion of the crude solid produced was dissolved in hot EtOAc. Hexanes were added until cloudy, and then the mixture was cooled to room temperature. The solution was ultrasonicated until a precipitate was noted, and then allowed to slurry at room temperature overnight. The material was isolated by filtration to yield a yellow solid.

The balance of the crude solid mentioned above was dissolved in hot EtOAc (75 mL). The solution was cooled and the seed crystals of the aforementioned yellow solid were added. The reaction mixture was then heated to ~75°C and slurried overnight. The mixture was cooled to RT, filtered and rinsed with EtOAc to produce (+)-of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide camsylate.

The racemic camsylate complex was synthesized by dissolving 1 gram of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide free base, prepared according to the method of either Example 1 or 2 in refluxing EtOAc. The acid solution was produced by dissolving 1 gram of (±)-10-camphorsulfonic acid in 15 mL of EtOAc. The acid solution was added to the refluxing free base solution. The solution was allowed to reflux overnight, and then isolated by filtration. The solids were then washed with EtOAc and dried to yield racemic *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide camsylate. Both the racemic and the (+)-camsylate samples were hygroscopic to the point of deliquescence.

Example 13

Synthesis of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide monobenylate:

The *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide monobenylate was prepared as the following. The *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide free base, prepared according to the method of either Example 1, 2 or 3 was dissolved 500 mg in THF. Benzenesulfonic acid (168mg, 1 molar equivalent) was added to the free base solution. Diethyl ether was then added dropwise to the solution until cloudiness was observed. After overnight stirring, the precipitate oiled out on the sides of the flask. The oily material was scraped free and allowed to stir for an additional day. Crystalline material was collected after two days.

The monobesylate had a melting onset at 135°C by DSC, and a peak m.p. of 137°C. The material was evaluated for hygroscopicity in relative humidity chambers. After 16 hours in the 75% RH chamber there was no significant water sorption. The 94% RH chamber caused a 6.7% weight increase after the same time period, and deliquescence was observed after 16 hours in a 100% relative humidity chamber.

Example 14

Synthesis of E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide diethylate:

E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide free base, prepared according to the method of either Example 1, 2 or 3 (3.00 grams) was dissolved in 40mL ethanol and 8mL methylene chloride. 2.05 molar equivalents of ethanesulfonic acid, dissolved in 10mL ethanol, was added to the solution of free base. The solution was concentrated and taken up in a minimal volume of ethanol, then ethyl acetate was added as a nonsolvent until precipitation occurred. The slurry was stirred at ambient temperature over 48 hours and isolated as E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide diethylate.

The diethylate complex was crystalline by PXRD. DSC showed a clean melting onset at 148°C and a peak at 149.5°C. Hygroscopicity: 45% (by weight) at 90% relative humidity.

Example 15

Synthesis of E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide dinitrate:

E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide free base (100 mg), prepared according to the method of either Example 1, 2 or 3 was dissolved in THF and 2 molar equivalents nitric acid was added. A light yellow solid precipitated and was isolated as the product.

The sample of E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide dinitrate was found to be crystalline by PXRD. Its DSC thermogram exhibited a sharp exotherm at the onset temperature of 148°C, and had a peak temperature of 151°C. Hygroscopicity: ~7% (by weight) at 90% relative humidity.

While the invention has been explained in relation to its preferred embodiments, it is to be understood that various modifications thereof will become apparent to those skilled in the art upon reading the specification. Therefore, it is to be understood that the invention disclosed herein is intended to cover such modifications as fall within the scope of the appended claims.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A complex selected from *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide hydrochloride, *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide maleate, or *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide phosphate.
2. The complex of claim 1, wherein said complex is crystalline.
3. The complex of claim 1, wherein said complex is amorphous.
4. The complex of claim 1, wherein said complex is a dimaleate.
5. The complex of claim 4, wherein the dimaleate exhibits an X-ray powder diffraction spectrum having characteristic peaks expressed in degrees (2 θ) at approximately:

2 θ
6.0
25.2
27.1
27.7
31.4
6. The complex of claim 1, wherein said complex is a monohydrochloride.
7. The complex of claim 6, wherein the monohydrochloride exhibits an X-ray powder diffraction spectrum having characteristic peaks expressed in degrees (2 θ) at approximately:

2 θ
4.6
9.3
17.1
18.4
27.5
8. The complex of claim 1, wherein said complex is a monophosphate.

38
30

-25-

9. The complex of claim 8, wherein the monophosphate exhibits an X-ray powder diffraction spectrum having characteristic peaks expressed in degrees (2 θ) at approximately:

2 θ
4.9
15.5
19.9
20.6
25.0

10. A method for the inhibition of abnormal cell growth in a mammal comprising
5 administering to said mammal an amount of a compound of claim 1 that is effective in inhibiting abnormal cell growth.

11. A method according to claim 10, wherein said abnormal cell growth is cancer.

12. A method for the inhibition of abnormal cell growth in a mammal which
comprises administering to said mammal an amount of a compound of claim 1 that is effective
10 in inhibiting abnormal cell growth in combination with an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, radiation, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens.

13. A pharmaceutical composition comprising an amount of a compound
15 according to claim 1 effective to treat a hyperproliferative disorder in a mammal, and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. A complex formed by contacting *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-
pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-8-yl}-allyl)-acetamide with an acid or an reactive
equivalent of said acid, wherein said acid is at least one member selected from the group
20 consisting of maleic acid, hydrochloric acid, and phosphoric acid.

1/3

FIG. 1

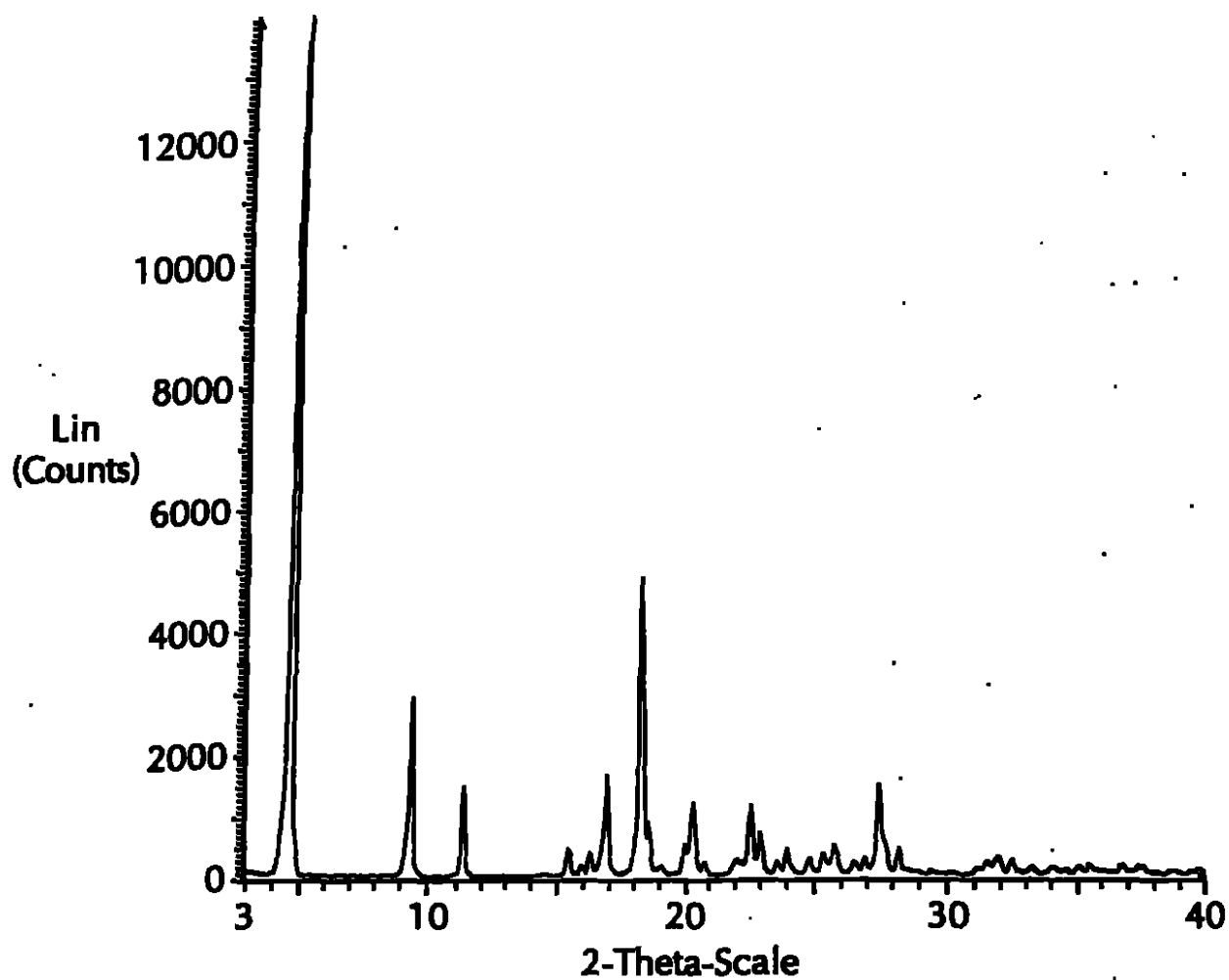
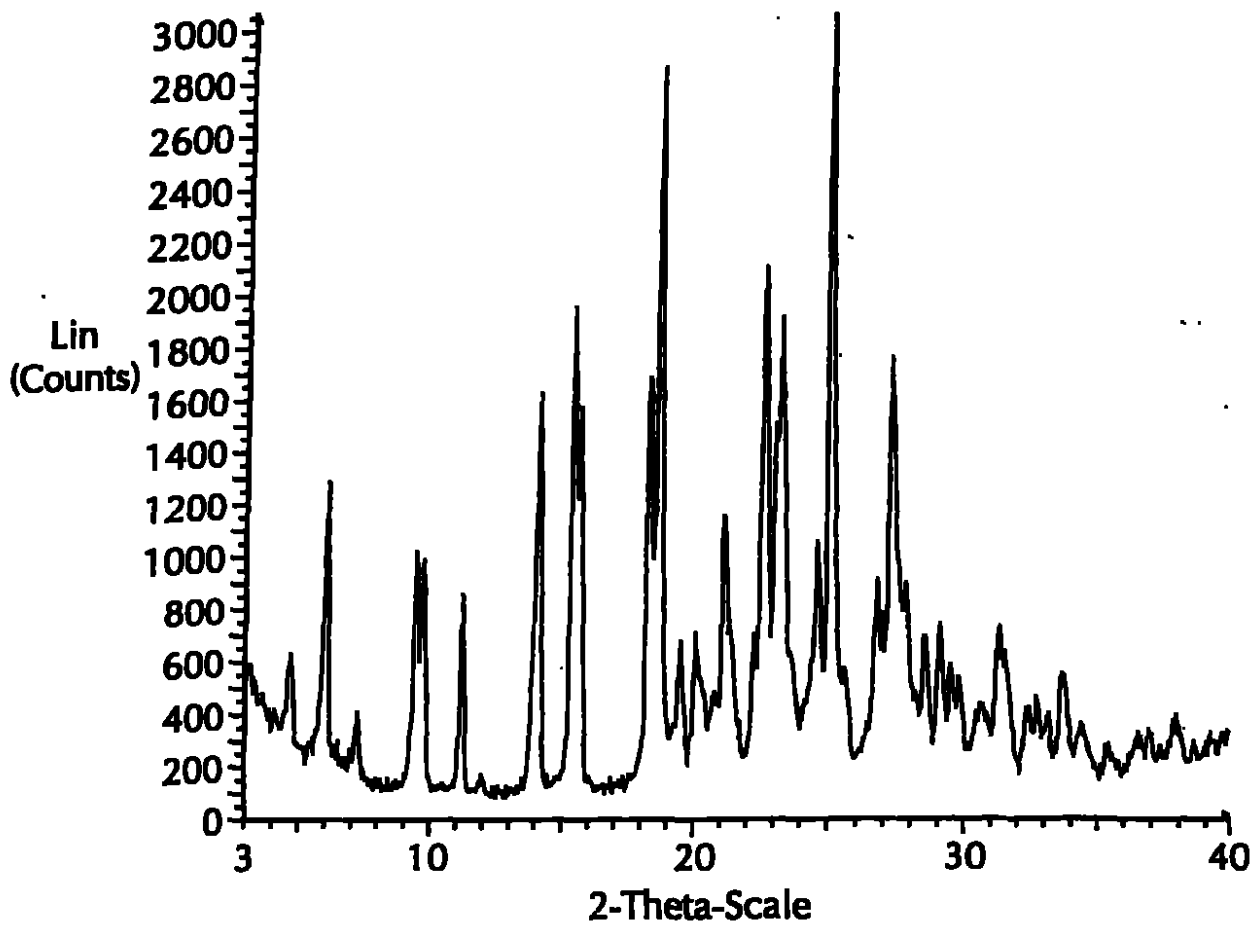
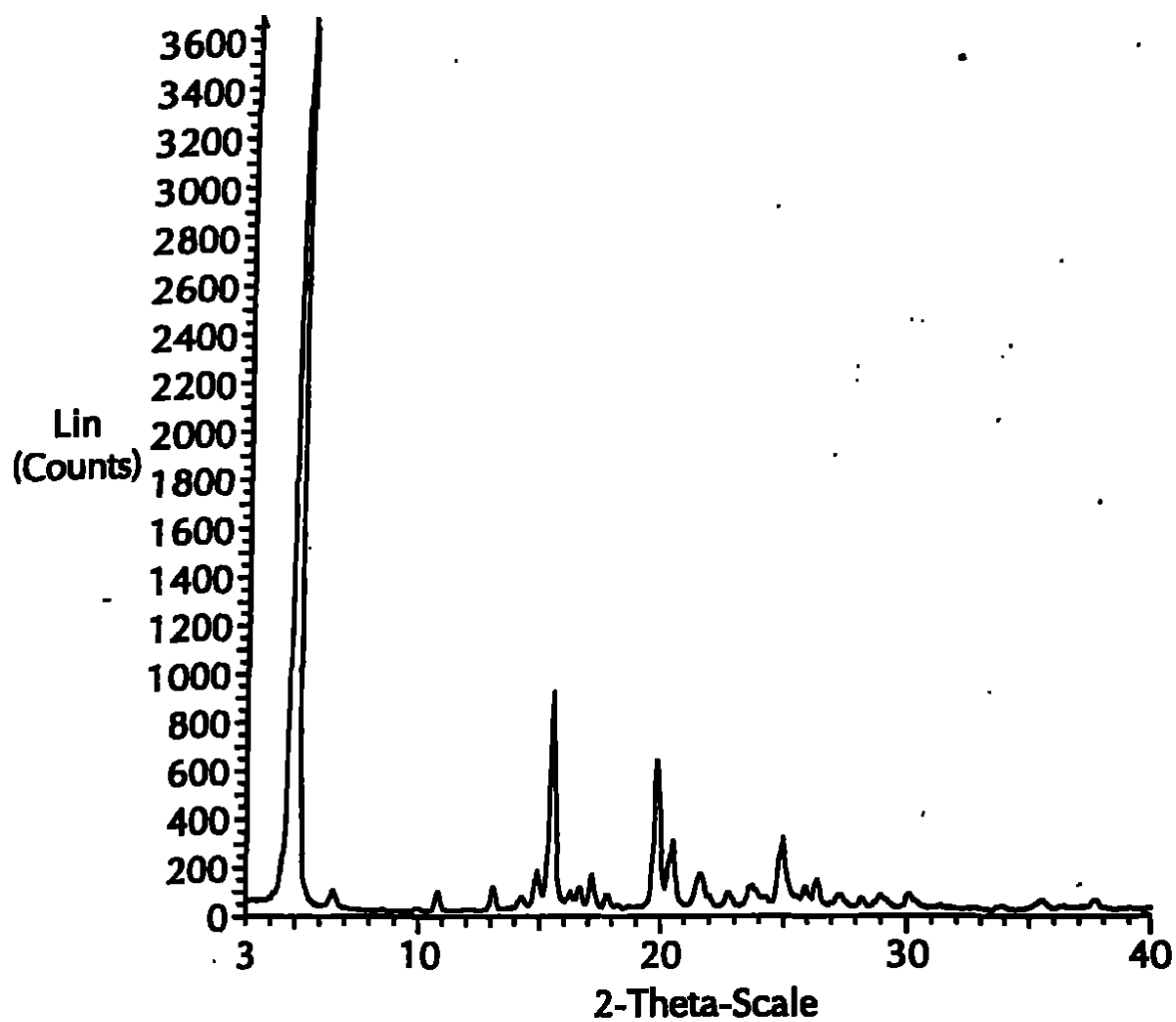


FIG. 2



3/3

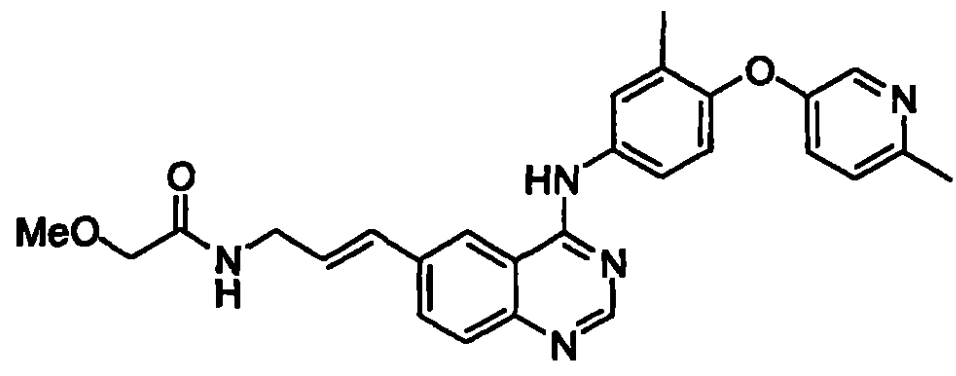
FIG. 3

**COMPLEJOS DE E-2-METOXI-N-(3-{4-[3-METIL-4-(6-METILPIRIDIN-3-
ILOXI)FENILAMINO]QUINAZOLIN-6-IL}ALIL)ACETAMIDA, SU
PROCEDIMIENTO DE PRODUCCIÓN Y USO**

5

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a complejos de E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida que tienen fórmula I:



10

fórmula I

La fórmula I en su forma de base libre se describe en la publicación internacional nº WO01/98277, publicada el 27 de diciembre de 2001, cuya descripción se incorpora por la presente a la presente memoria como referencia en su totalidad. La solicitud anterior es de cesión común con la presente solicitud. La base libre de fórmula I es útil en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cánceres.

Las formas de sal succinato y malonato, incluyendo las formas de sal sesquisuccinato y dimalonato de E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida se describieron en la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº de serie 60/340885, presentada el 12 de

20

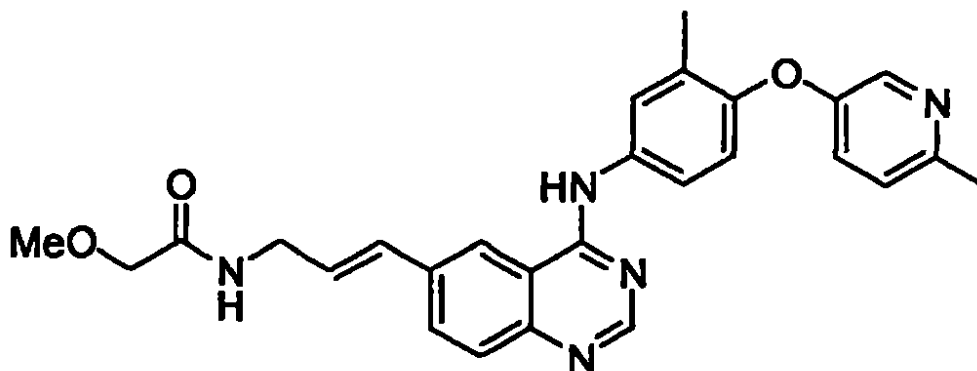
diciembre de 2001.

La presente invención se refiere además a complejos particulares de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen estos complejos. Los complejos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cánceres en mamíferos, especialmente seres humanos. La invención se refiere también a procedimientos de administración de estos complejos para tratar enfermedades hiperproliferativas.

10

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a complejos de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida que tienen la siguiente fórmula I:



15

fórmula I

Los ejemplos de dichos complejos incluyen los complejos maleato (incluyendo dimaleato), clorhidrato (incluyendo monoclóridrato), succinato (incluyendo sesquisuccinato y monosuccinato), malonato (incluyendo dimalonato), fosfato (incluyendo monofosfato), fumarato (incluyendo

20

monofumarato), hemledisilato, tartratos (incluyendo tanto las formas racémicas como ópticamente activas), camsilato (incluyendo tanto las formas racémicas como ópticamente activas), besilato, esilato, nitrato y citraconato (incluyendo dicitraconato) de fórmula I.

5 La presente invención se refiere también a un complejo formado poniendo en contacto *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida con un ácido o un equivalente reactivo de dicho ácido, siendo dicho ácido al menos un miembro seleccionado del grupo constituido por ácido maleico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

10 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad del complejo anteriormente citado que es eficaz en la inhibición del crecimiento celular anormal.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para tratar
15 un mamífero que tiene una enfermedad (tal como cáncer) caracterizada por una sobreexpresión de erbB2, que comprende administrar al mamífero el complejo anteriormente citado en una cantidad que es eficaz en el tratamiento de la enfermedad.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para inducir
20 la muerte celular, que comprende exponer una célula que sobreexpresa erbB2 a una cantidad eficaz del complejo anteriormente citado.

La presente invención se refiere también a una composición
farmacéutica que comprende una cantidad de un complejo anteriormente citado
eficaz para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, y un vehículo
25 farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

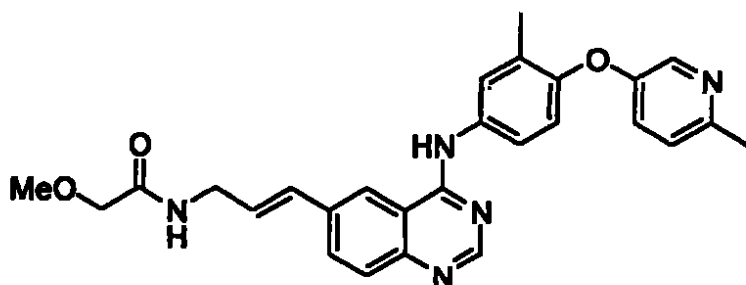
La Figura 1 es un espectro de difracción de rayos X en polvo del monoclóridato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, que se preparó y aisló según el ejemplo 5.

La Figura 2 es un espectro de difracción de rayos X en polvo del dimaleato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}alil)acetamida, que se preparó y aisló según el ejemplo 6.

La Figura 3 es un espectro de difracción de rayos X en polvo del monofosfato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}alil)acetamida, (monohidratado), descrito en el ejemplo 7.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a complejos de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida que tienen la siguiente fórmula I:



fórmula I

Los ejemplos de dichos compuestos incluyen complejos de maleato (incluyendo dimaleato), clorhidrato (incluyendo monoclóridato), succinato

(incluyendo sesquisuccinato y monosuccinato), malonato (incluyendo dimalonato), fosfato (incluyendo monofosfato), fumarato (incluyendo monofumarato), hemledisilato, tartratos (incluyendo tanto formas racémicas como ópticamente activas), camsilato (incluyendo tanto formas racémicas como ópticamente activas), besilato, esilato, nitrato y citraconato (incluyendo dicitraconato) de fórmula I.

En una realización preferida, la invención se refiere a complejos de clorhidrato, maleato y fosfato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida.

10 En una realización particularmente preferida, el complejo de clorhidrato es un complejo de monoclorhidrato, el complejo de maleato es un complejo de dimaleato y el complejo de fosfato es un complejo de monofosfato.

En una realización preferida, los complejos de dimaleato, monoclorhidrato y monofosfato son sustancialmente sales.

15 En una realización, los complejos de monoclorhidrato, monofosfato y dimaleato descritos actualmente de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida son amorfos, y en una realización (preferida) cristalinos, concretamente sustancialmente exentos de material amorfo (concretamente al menos 90% cristalinos, y en una
20 realización al menos 95% cristalinos, y en una realización al menos 99% cristalinos). Dichos materiales cristalinos pueden proporcionar resultados de dosificación más reproducibles. Tienen propiedades óptimas de solubilidad acuosa, estabilidad química y física y biodisponibilidad para composiciones farmacéuticas. Generalmente, tienen una solubilidad y biodisponibilidad
25 relativamente mayores que la *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-

lloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida de partida a partir de la que se preparan. La estabilidad de estos materiales puede aliviar también los problemas potenciales asociados a cambios de peso de los ingredientes activos durante la fabricación de cápsulas o comprimidos.

- 5 En una realización, el clorhidrato, dimaleato y monofosfato son materiales cristalinos que exhiben un espectro de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados (2θ) e intensidades relativas (IR) como se describen en los ejemplos 3, 4 y 5, respectivamente.

Los complejos de dimaleato, monofosfato y monoclорhidrato de *E*-2-
10 metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida son químicamente estables y son no higroscópicos, lo que puede aliviar los problemas potenciales asociados a cambios de peso del ingrediente activo durante la fabricación de cápsulas o comprimidos.

La presente invención se refiere también a un complejo formado
15 poniendo en contacto *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida con un ácido o un equivalente reactivo de dicho ácido, siendo dicho ácido al menos un miembro seleccionado del grupo constituido por ácido maleico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

En una realización en la que el ácido es ácido maleico, el complejo es
20 maleato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida y preferiblemente dimaleato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida.

En una realización en la que el ácido es ácido clorhídrico, el complejo es clorhidrato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida, y preferiblemente monoclорhidrato de *E*-2-metoxi-
25 quinazolin-6-il)alil)acetamida, y preferiblemente monoclорhidrato de *E*-2-metoxi-

N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida.

En una realización en la que el ácido es ácido fosfórico, el complejo es fosfato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-quinazolin-6-il}alil)acetamida y preferiblemente monofosfato de *E*-2-metoxi-*N*-
5 (3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de los complejos anteriormente citados de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-
10 quinazolin-6-il}alil)acetamida que es eficaz en la inhibición del crecimiento celular anormal.

En una realización, el crecimiento celular anormal tratado es cáncer.

En una realización de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL), cáncer
15 óseo, cáncer pancreático, cáncer dérmico, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de vagina, carcinoma de
20 vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de sistema endocrino, cáncer de glándula tiroides, cáncer de glándula paratiroides, cáncer de glándula suprarrenal, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de
25 célula renal, carcinoma de pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso

central (SNC), cáncer colorrectal (CRC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma de tallo cerebral, adenoma de pituitaria o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento celular anormal es una enfermedad
5 proliferativa benigna, incluyendo pero sin limitación, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

En una realización preferida de la presente invención, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCL), cáncer colorrectal (CRC), cáncer de
10 próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de esófago.

En una realización más preferida de la presente invención, el cáncer se selecciona de carcinoma de célula renal, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer de ovario

15 En una realización más preferida, dicho cáncer se selecciona de cáncer de colon, cáncer de mama o cáncer de ovario.

Otra realización de la presente invención se refiere al procedimiento para la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad del complejo de E-2-metoxi-N-(3-{4-
20 [3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida que es eficaz en la inhibición del crecimiento celular anormal en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas,
25 inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica,

anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

En una realización preferida, el complejo se combina con un citotóxico.

En una realización preferida de la presente invención, el citotóxico es Taxol® (paclitaxel).

5 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad del complejo de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida que es eficaz en la inhibición del crecimiento celular anormal en combinación con un
10 compuesto seleccionado del grupo constituido por ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, floxuridina, gemcitabina, vinblastina, vincristina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, tamoxifeno, metilprednisolona, cisplatino, carboplatino, CPT-11, gemcitabina, paclitaxel y docetaxel.

En una realización preferida, el compuesto anterior se selecciona del
15 grupo constituido por tamoxifeno, cisplatino, carboplatino, paclitaxel y docetaxel.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica para la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad del complejo de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-
20 iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida que es eficaz en la inhibición del crecimiento celular anormal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición farmacéutica comprende además un agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de
25 factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de

topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas y antiandrógenos.

La invención se refiere también a un procedimiento para tratar un mamífero que tiene una enfermedad caracterizada por la sobreexpresión de erbB2, que comprende administrar al mamífero el complejo de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida en una cantidad que es eficaz en el tratamiento de dicha enfermedad caracterizada por la sobreexpresión de erbB2.

En una realización preferida, la enfermedad es cáncer.

La invención se refiere también a un procedimiento de inducción de muerte celular que comprende exponer una célula que sobreexpresa erbB2 a una cantidad eficaz del complejo de *E*-2-Metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida. En una realización la célula es una célula cancerígena en un mamífero, preferiblemente un ser humano.

La invención se refiere también a un procedimiento de inducción de muerte celular que comprende exponer una célula que sobreexpresa erbB2 a una cantidad eficaz del complejo de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, y dicho procedimiento comprende además exponer la célula a un agente inhibidor del crecimiento.

En una realización preferida, la célula se expone a un agente quimioterapéutico o radiación.

La invención se refiere además a un procedimiento de tratamiento de cáncer en un ser humano, en el que el cáncer expresa al receptor erbB2, que comprende administrar al ser humano una cantidad terapéuticamente eficaz del

complejo de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-quinazolin-6-il}alil)acetamida que tiene una afinidad reducida por el receptor erbB1. En una realización preferida de la presente invención, el cáncer no se caracteriza por la sobreexpresión del receptor erbB1. En otra realización
5 preferida, el cáncer se caracteriza por la sobreexpresión del receptor erbB1 y erbB2.

Esta invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento de un trastorno asociado a la angiogénesis en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero el complejo de *E*-2-
10 metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, o un solvato o profármaco del mismo, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno. Dichos trastornos incluyen tumores cancerosos tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, síndrome de supuesta histoplasmosis ocular y
15 neovascularización retiniana por retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida ósea tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral por malignidad, hipercalcemia por tumores metastásicos al hueso y osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides; reestenosis coronaria y ciertas infecciones microbianas,
20 incluyendo las asociadas a patógenos microbianos seleccionados de adenovirus, hantavirus, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia spp.*, *Bordetella pertussis* y *Streptococcus* de grupo A.

"Complejo", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, designa un par ácido-base que tiene una estequiometría
25 definida y contiene especies básicas y ácidas ionizadas, no ionizadas y/o

parcialmente cargadas, en las que la extensión de la transferencia de protón desde el ácido (donante de protón) a la base (aceptor de protón) puede variar en proporciones de ninguna, parcial a total. Todos los complejos pueden denominarse con el sufijo "ato" o "uro" para representar un complejo de un
5 ácido específico cuyo nombre termina en "ico". Por ejemplo, un complejo de un compuesto básico con ácido succínico en el que la relación molar de ácido succínico al compuesto básico es 1,5 se denomina un "sesquisuccinato" del compuesto básico. Un experto en la técnica apreciará que la definición anterior de "complejo" incluye sales en las que la extensión de la transferencia de
10 protón desde el ácido hasta la base es sustancialmente de proporción total (concretamente transferencia de protón completa).

"Sustancialmente sal", como se utiliza en la presente memoria, designa un complejo en el que la extensión de la transferencia de protón desde el ácido hasta la base es de al menos aproximadamente 90%, y en una realización al
15 menos aproximadamente 95%, y en una realización al menos aproximadamente 99%.

"Equivalente reactivo de un material", como se utiliza en la presente memoria, designa cualquier compuesto o composición química distinta del material mismo que reacciona como el material mismo en las condiciones de
20 reacción. Por tanto, los equivalentes reactivos de los ácidos carboxílicos incluirán derivados productores de ácido tales como anhídridos, haluros de ácido y mezclas de los mismos, a menos que se indique específicamente en forma. Un experto en la técnica reconocerá que la expresión "sintón" es sinónima de "equivalente reactivo".

25 "Crecimiento celular anormal", como se utiliza en la presente memoria, a

menos que se indique otra cosa, designa el crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo pérdida de la inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogén Ras activado; (2) células tumorales en las que la proteína Ras está activada como resultado de una mutación oncogénica en otro gen; (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que ocurre una activación aberrante de Ras; y (4) cualquier tumor que prolifere en virtud de la farnesil proteína transferasa.

El término "tratar", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, inhibir la progresión o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, designa el acto de tratar como se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

La expresión "un compuesto que tiene una afinidad reducida por el receptor erbB1", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, significa cuando el compuesto es un inhibidor de erbB2 y tiene un intervalo de selectividades por el receptor erbB2 frente al receptor erbB1 entre 50-1500, concretamente el compuesto es de 50 a 1500 veces más selectivo por el receptor erbB2 frente al receptor erbB1. En una realización preferida, el inhibidor de erbB2 tiene un intervalo de selectividades por el receptor erbB2 frente a erbB1 entre 60-1200. En una realización más preferida, el inhibidor de erbB2 tiene un intervalo de selectividades por erbB2 frente a erbB1 entre 80-1000. En una realización aún más preferida, el inhibidor de erbB2 tiene un intervalo de selectividades por erbB2 frente a erbB1 entre 90-

500. En una realización más preferida, el inhibidor de erbB2 tiene un intervalo de selectividades por erbB2 frente a erbB1 entre 100-300. En la realización más preferida, el inhibidor de erbB2 tiene un intervalo de selectividades por erbB2 frente a erbB1 entre 110-200. La selectividad del inhibidor de erbB2 frente al inhibidor de erbB1 se mide utilizando el ensayo de célula entera (intacta) descrito a continuación.

Cada uno de los documentos designados en la presente memoria se incorpora como referencia en su totalidad, para cualquier propósito. Excepto en los ejemplos, o cuando se indique explícitamente otra cosa, todas las cantidades numéricas en esta memoria descriptiva que especifican cantidades de materiales, grado de cristalinidad, grado de transferencia de protón desde el ácido hasta la base en la descripción de "complejo" anteriormente en la presente invención, condiciones de reacción y proceso (tales como temperatura, tiempo, presión) y similares se ha de entender que están modificadas con la palabra "aproximadamente".

La actividad *in vitro* de los complejos de E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida puede determinarse mediante el siguiente procedimiento.

La actividad *in vitro* de los complejos de E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida como inhibidores de erbB quinasa en células intactas puede determinarse mediante el siguiente procedimiento. Se siembran células, por ejemplo células 3T3 transfectadas con EGFR humano (Cohen *et al.*, J. Virology 67: 5303, 1993) o con EGFR/erbB2 quinasa quimérica (EGFR extracelular/erbB2 intracelular, Fazioli *et al.*, Mol. Cell. Biol. 11: 2040, 1991) en placas de cultivo de 96 pocillos a 12.000 células

57
56

por pocillo en 100 μ l de medio (medio esencial mínimo de Dulbecco (DMEM) con 5% de suero bovino fetal, 1% de penicilina/estreptomicina, 1% de L-glutamina) y se incuban a 37°C, 5% de CO₂. Los compuestos de ensayo se solubilizan en DMSO a una concentración 10 mM, y se ensayan a

5 concentraciones finales de 0, 0,3 μ M, 1 μ M, 0,3 μ M, 0,1 μ M y 10 μ M en el medio. Las células se incuban a 37°C durante 2 h. Se añade EGF (40 ng/ml final) a cada pocillo y las células se incuban a temperatura ambiente durante 15 minutos, seguido de aspiración del medio, después se añaden 100 μ l/pocillo de

10 fijador frío (50% de etanol/50% de acetona que contiene ortovanadato de sodio 200 μ M). La placa de cultivo se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente, seguido de lavado con tampón de lavado (0,5% de Tween 20 en solución salina tamponada con fosfato). Se añade tampón de bloqueo (3% de seroalbúmina bovina, 0,05% de Tween 20, ortovanadato de sodio 200 μ M en

15 solución salina tamponada con fosfato, 100 μ l/pocillo), seguido de incubación durante 2 horas a temperatura ambiente, seguido de dos lavados con tampón de lavado. Se añade anticuerpo monoclonal anti-fosfotirosina PY54 conjugado directamente a peroxidasa de rábano picante (50 μ l/pocillo, 1 μ g/ml en tampón de bloqueo) o conjugado bloqueado (1 μ g/ml con fosfotirosina 1 mM en tampón de bloqueo, para comprobar la especificidad), y las placas de cultivo se incuban

20 durante 2 horas a temperatura ambiente. Los pocillos de la placa de cultivo se lavan después 4 veces con tampón de lavado. La señal colorimétrica se revela mediante la adición de sustrato de peroxidasa TMB Microwell (Kirkegaard y Perry, Gaithersburg, MD), 50 μ l por pocillo, y se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico 0,09 M, 50 μ l por pocillo. La absorbancia a 450 nm representa el

25 contenido de fosfotirosina de las proteínas. El aumento de la señal en células

5/5X

tratadas con EGF frente al control (no tratadas con EGF) representa la actividad de EGFR o EGFR/quimera, respectivamente. La potencia de un inhibidor se determina mediante la medida de la concentración de compuesto necesaria para inhibir el aumento de fosfotirosina un 50% (CI₅₀) en cada línea
5 celular. La selectividad de los compuestos por erbB2 frente a EGFR se determina por comparación de la CI₅₀ para el transfectante EGFR frente a la del transfectante quimera erbB2/EGFR. Por tanto, por ejemplo, un compuesto con una CI₅₀ de 100 nM por el transfectante EGFR y 10 nM por el transfectante quimera erbB2/EGFR se considera 10 veces selectiva por la erbB2 quinasa.

10 La administración de los compuestos de la presente invención (en adelante en la presente memoria "los compuestos activos") puede efectuarse mediante cualquier procedimiento que posibilite la liberación de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen la vía oral, vía intraduodenal, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular,
15 intravascular o infusión), administración tópica y rectal.

La cantidad de compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se esté tratando, de la gravedad del trastorno o la afección, de la tasa de administración y del criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a
20 aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis única o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferiblemente aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, niveles de dosificación por
25 debajo del límite inferior del intervalo anteriormente citado pueden ser más que

adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, a condición de que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día.

- 5 El compuesto activo puede aplicarse como terapia única o puede implicar una o más sustancias antitumorales distintas, por ejemplo las seleccionadas, por ejemplo, de inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida; anti-metabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxilurea
- 10 o, por ejemplo, uno de los anti-metabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362, tal como ácido *N*-(5-[*N*-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-*N*-metilamino]-2-tenoil)-*L*-glutámico; inhibidores de factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y anti-
- 15 hormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo, anti-andrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento.
- 20 La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral en forma de un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión; para inyección parenteral, en forma de solución, suspensión o emulsión estéril; para administración tópica en forma de un ungüento o crema o para
- 25 administración rectal en forma de supositorio. La composición farmacéutica

9/9

puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo soluciones acuosas de propilenglicol de dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

10 Los vehículos farmacéuticamente adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos
15 excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, son a menudo muy útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco con propósitos de formación de
20 comprimidos. Pueden emplearse también composiciones sólidas de tipo similar en cápsulas rellenas de gelatina blanda y dura. Los materiales preferidos, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el compuesto activo en estos puede combinarse con
25 diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, material colorante o tintes y, si

se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

Los procedimientos de preparación de diversas composiciones farmacéuticas con una cantidad específica de compuesto activo son conocidos, o resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Para ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª edición (1975).

Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los procedimientos de preparación de dichos compuestos. Ha de entenderse que el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se observe otra cosa, existen en forma de una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se observe otra cosa, existen en forma de una mezcla racémica de diastereoisómeros. Los enantiómeros/diastereoisómeros individuales pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Cuando se indica cromatografía HPLC en las preparaciones y ejemplos a continuación, las condiciones generales utilizadas, a menos que se indique otra cosa, son las siguientes. La columna utilizada es una columna RXC18 ZORBAX™ (fabricada por Hewlett Packard) de 150 mm de longitud y 4,6 mm de diámetro interno. Las muestras se corren en un sistema Hewlett-Packard 1100. Se utiliza un procedimiento de gradiente de disolvente que varía desde

100% de tampón de acetato de amonio/ácido acético (0,2 M) a 100% de acetonitrilo durante 10 minutos. El sistema procede después a un ciclo de lavado con 100% de acetonitrilo durante 1,5 minutos y después 100% de solución tampón durante 3 minutos. El caudal durante este periodo es
5 constante a 3 ml/minuto.

En los siguientes ejemplos y preparaciones, "Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "AcOEt" significa acetato de etilo, "THF" significa tetrahidrofurano y "Bu" significa butilo.

Los espectros en las FIG 1-3 se registraron utilizando un difractómetro
10 Bruker¹ D5000 equipado con radiación de cobre, ranuras fijas (1,0, 1,0, 0,6 mm) y un detector en estado sólido Kevex. Los datos se recogieron de 3,0 a 40,0 grados dos theta utilizando un tamaño de incremento de 0,04 grados y un tiempo de incremento de 1,0 segundos.

Las condiciones experimentales en las que se realizó la difracción de
15 rayos X en polvo son las siguientes: ánodo de Cu, longitud de onda 1: 1,54056 angstrom, longitud de onda 2: 1,54439 angstrom (Intensidad relativa: 0,500), Intervalo nº1 - acoplado: 3,000 a 40,000, tamaño de incremento: 0,040, tiempo de incremento: 1,00, anchura de suavizamiento: 0,300 y umbral: 1,0.

Para el análisis de rayos X de cristal único, la recogida de datos se
20 realizó mediante un difractómetro Bruker CCD. Ánodo de cobre: longitud de onda 1,54178 angstrom, temperatura ambiente.

Los siguientes detalles pertenecen al análisis de datos. Los factores de dispersión atómica se tomaron de las "International Tables for X-ray Crystallography" (vol. IV, pág. 55, 99, 149, Birmingham Kynoch Press, 1974).
25 Todos los cálculos cristalográficos se facilitaron por el sistema SHELXTL, G.M.

Sheldrick, SHELXTL, Manual del usuario, Nicolet Instrument Co., 1981). Se obtuvo una estructura de ensayo mediante procedimientos directos..

Cálculo del patrón PXRD a partir de datos de cristal único: Para comparar los resultados entre un cristal único y una muestra en polvo, puede calcularse un patrón de rayos X en polvo basado en los datos estructurales del cristal único. El cálculo puede realizarse utilizando el programa Informático SHELXTL Plus, Manual de Referencia del instrumento analítico de rayos X de Siemens, capítulo 10, pág. 179-181, 1990. Los datos estructurales de cristal único proporcionan las dimensiones celulares, el grupo espacial y las posiciones atómicas de una forma cristalina. Estos parámetros se utilizan como base para calcular un patrón de polvo perfecto de esa forma cristalina. La comparación del patrón PXRD calculado y el patrón experimental confirmará si una muestra en polvo corresponde a una estructura cristalina única asignada. Este procedimiento se ha realizado en las formas cristalinas de azitromicina A, D, F, G y J. Los resultados se muestran en los patrones de difracción de rayos X en polvo superpuestos, con el patrón inferior como el calculado a partir de los datos de cristal individual y el superior como un patrón experimental representativo. Un cotejo entre los dos patrones indica el acuerdo entre la muestra en polvo y la correspondiente estructura cristalina única.

20

Ejemplo 1

Base libre de E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

La base libre de E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida se prepara según el ejemplo 182

25

(EMBR: 470,1, Tr de HPLC: 5,05) utilizando el procedimiento G descrito en la publicación PCT WO 01/98277, cuya descripción se incorpora por la presente a la presente memoria como referencia en su totalidad. El procedimiento G de WO 01/98277 se muestra a continuación.

5 **Procedimiento G: Síntesis de E-N-(3-{4-[3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida (7):**

Éster *tert*-butílico del ácido E-(3-{4-[3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)carbámico: Se añadieron 5,0 g de éster *tert*-butílico del ácido (3-{4-[3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-
10 quinazolin-6-il}prop-2-inal)carbámico en forma de un sólido a una solución de 7,53 ml de una solución en tolueno al 65% en peso de hidruro de bis-(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (rojo Al, 24,2 mmol) en 90 ml de tetrahidrofurano a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, se inactivó con carbonato de potasio acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos
15 orgánicos combinados se secaron y evaporaron. El material bruto se purificó con 115 g de gel de sílice, eluyendo con 80% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 4,42 g de éster *tert*-butílico del ácido E-(3-{4-[3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)carbámico. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,66 (s, 1), 8,24 (m, 1), 8,03 (m, 2), 7,77-7,65 (m, 3), 7,13 (m, 2), 6,97 (d, J= 8,7
20 Hz, 1), 6,54 (d, 1), 6,35 (m, 1), 4,9 (m, 1), 3,90 (m, 2), 2,52 (s, 3), 1,46 (s, 9).

E-[6-(3-Aminopropenil)quinazolin-4-il]-[3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]amina. Se añadieron 21 ml de ácido clorhídrico 2 N a una solución de 4,42 g de éster *tert*-butílico del ácido E-(3-{4-[3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)carbámico en 21 ml de tetrahidrofurano. La
25 mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y

se alcalinizó con carbonato de potasio acuoso al 10%. Se añadió cloruro de metileno a la mezcla acuosa y precipitó un sólido. El sólido se filtró y se secó, proporcionando 2,98 g de *E*-[6-(3-aminopropenil)quinazolin-4-il]-[3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]amina. ¹H-RMN (d₆ DMSO): δ 8,62 (s, 1H), 8,53 (m, 1),
5 8,26 (m, 2), 7,99 (m, 1), 7,89 (m, 1), 7,77 (m, 1), 7,30 (m, 3), 6,67 (m, 2), 3,44 (m, 2), 2,47 (s, 3).

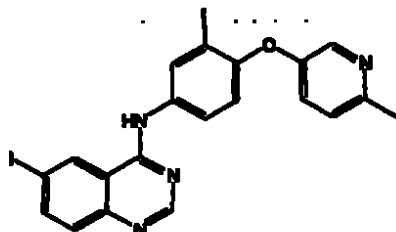
E-*N*-(3-{4-[3-Cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida. Se agitó una mezcla de 14,4 µl (0,25 mmol) de ácido acético y 40,3 mg (0,33 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida en 2 ml de cloruro de
10 metileno durante 10 minutos, y se trató con 100,3 mg de *E*-[6-(3-aminopropenil)quinazolin-4-il]-[3-cloro-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenil]amina. La reacción se permitió agitar a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado que se formó se filtró y se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con 6-10% de metanol/cloroformo, proporcionando 106 mg del compuesto del
15 título: p.f.: 254-256°C; ¹H-RMN (d₆-DMSO): δ 9,88 (s, 1H), 8,58 (s, 1), 8,48 (m, 1), 8,20 (m, 3), 7,95 (m, 1), 7,83 (m, 1), 7,71 (d, J= 8,7 Hz, 1), 7,24 (m, 2), 7,19 (d, J= 8,7 Hz, 1), 6,61 (d, J= 16,2 Hz, 1), 6,48 (m, 1), 3,90 (m, 2).

Ejemplo 2

20 Base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

El siguiente procedimiento para preparar la base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida se describe en la solicitud provisional de EE.UU. nº de serie 60/334647,
25 presentada el 30 de noviembre de 2001:

Síntesis de 6-yodo-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamin]-quinazolina:



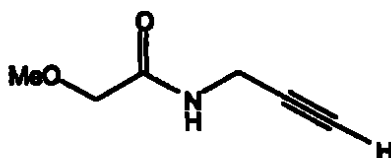
Se ajustó a un matraz de fondo redondo de 3 bocas un agitador
5 mecánico y se mantuvo en atmósfera de N_2 . El matraz se cargó con la 6-yodo-4-cloroquinazolina (10,0 g, 34,43 mmol) y THF seco (35 ml). Después de ello, se añadieron 3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamina (7,38 g, 34,43 mmol) y THF seco (45 ml) y la suspensión amarilla se calentó a reflujo. Después de 15 minutos, la mayoría de los reactivos se disolvió y se obtuvo una fina
10 suspensión amarilla. Después de 25 minutos, la temperatura interna de la mezcla de reacción fue de $56^\circ C$, y empezó la precipitación del producto deseado. Se continuó el calentamiento durante 2 horas adicionales y la mezcla de reacción se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, permaneciendo en el baño de aceite. Se recogieron cristales amarillos mediante filtración, se
15 lavaron con THF frío ($0^\circ C$) (1 x 10 ml) y se secaron a $50^\circ C$, $P < 20$ kPa. El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales amarillo claro (15,75 g, 98%). $R_f = 0,45$ (AcOEt/MeOH = 9/1). ^1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 11,40$ (s a, 1H, NH), 9,29 (d, $J =$ Hz, 1H, H-2), 8,91 (s, 1H, H-2'), 8,36-8,32 (m, 2H, H-7, H-8), 7,74-7,73 (m, 2H, H-4'', H-5), 7,62 (dd, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 1H, H-5''),
20 7,49-7,46 (m, 2H, H-6', H-5), 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H-2'), 2,54 (s, 3H, CH_3), 2,26 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -RMN ($CDCl_3 + D_6$ -DMSO, 75 MHz): $\delta = 159,51$, 153,63, 153,17, 152,82, 152,70, 145,26, 141,37, 138,01, 134,75, 134,65, 131,05,

38
66

129,10, 128,74, 126,77, 124,86, 124,43, 120,41, 116,98, 94,89, 23,54, 17,67.

El compuesto del título tenía un t_R (min) de 12,13 en las siguientes condiciones HPLC-FI: Symmetry Shield RP18, 75 x 4,6 mm, flujo: 1,0 ml/min, 205/210/220/245 nm, temperatura: 25°C, volumen de inyección: 10 μ l de una
5 solución aproximadamente al 0,5% en ACN/H₂O 9/1, eluyente: B: ACN, C: 0,01 mmol de NH₄OAc en H₂O, pH= 6,0 y gradiente: 0 min: B= 30%, C= 70% y 20 min: B= 85%, C= 15%.

Síntesis de propargilamida del ácido 2-metoxiacético:



10 Se enfrió a -40°C una solución de cloruro de metoxiacetilo (12,5 ml, 0,137 mol, 1,2 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (45 ml) mantenido en atmósfera de N₂. Se añadió durante 45 minutos una solución de propargilamina (7,98 ml, 0,125 mol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (40 ml)- manteniendo la temperatura inferior a -25°C. Después de 15 minutos, se añadió trietilamina (17,4 ml, 0,125 mol, 1,0
15 equiv.) durante 45 minutos, manteniendo la temperatura inferior a -25°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La TLC después de 3 horas mostró completada la conversión. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución semisaturada de NaCl, se filtró a través de lana de algodón y se concentró a una temperatura de 40°C
20 y una presión superior a 65 kPa. El compuesto bruto se purificó mediante destilación de recorrido corto (punto de ebullición de 49°C y presión de 0,009 kPa). El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro (7,84 g, 50%) que cristalizó en reposo.

67

$R_f = 0,36$ (heptano/AcOEt= 7/3).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 6,72$ (s a, 1H, N-H), 4,09 (dd, $J_1 = 5,5$ Hz, $J_2 = 2,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3,92 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OMe}$), 3,43 (s, 3H, OCH_3), 2,24 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H, CH de alquino).

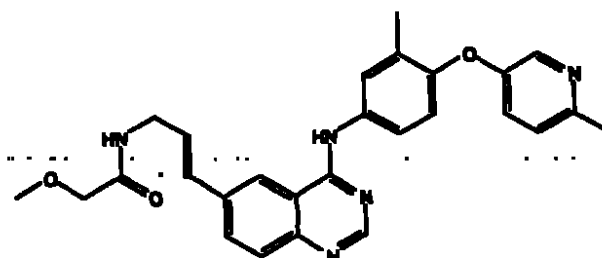
5 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 169,14$ (C=O), 79,11 (C-2'), 71,63 (C-2), 71,41 (C-3'), 59,04 (OCH_3), 28,26 (C-1').

Se utilizó la cromatografía de gases para determinar un t_R (min) de 6,42 en las condiciones mostradas en la tabla siguiente.

Columna	DB-5 (30 m x 0,32 mm, 0,25 μm de espesor de película)
Inyector	División, temperatura inicial 250°C
Relación de separación	60,243:1
Flujo de separación	108,3 ml/min, tipo de gas: hidrógeno
Estufa	60°C, 1 min, 10°C/min, 280°C, 10 min
T. de Inyección	250°C
Detector (FID)	Temperatura de detector 250°C
Flujo de detector	H_2 : 40,0 ml/min, aire: 450 ml/min
Flujo de compensación	N_2 : 45,0 ml/min

10

Preparación de 6-(*N*-metoxiacetil-3-aminopropen-1-Il)-4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-Il)oxi]fenilamino]quinazolina (que es *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-Il)oxi]fenilamino}quinazolin-6-Il)alil)acetamida) utilizando la reacción de acoplamiento de Suzuki:



Se añadió 2-metil-2-butenol (0,59 ml, 5,60 mmol, 2,8 eq.) durante 1 hora a una solución fría (0-5°C) de complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (sol. 1,0 M, 3,0 ml, 3,0 mmol, 1,5 equiv.) mantenida en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 30 minutos, seguido de la adición de propargilamida del ácido 2-metoxiacético (255 mg, 2 mmol, 1,0 equiv.) disuelta en THF seco (1 ml) durante 15 minutos. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó después a 35°C durante 1 hora. Se añadió K_2CO_3 (0,55 g, 4 mmol, 2,0 equiv.) disuelto en H_2O desgasificada (1,2 ml) durante 30 minutos a la mezcla de reacción. Durante la adición de la primera mitad, se observó un desprendimiento de gas que se detuvo durante la adición posterior. Se añadió 6-yodo-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolina (1,41 g, 3 mmol, 1,5 equiv.) en tres porciones, proporcionando una suspensión amarilla. Se añadieron PPh_3 (21 mg, 0,08 mmol, 4% en moles) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4,5 mg, 0,02 mmol, 1% en moles) cada uno de una vez y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (65-68°C). Después de aproximadamente 30 minutos, se obtuvo una solución amarilla y la reacción se controló mediante un ensayo HPLC. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de una solución semisaturada de NaCl (10 ml) y AcOEt (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con H_2O (5 ml) y se concentró a 50°C a

7/8

una presión de menos de 20 kPa. Purificación mediante filtración por tapón, SiO₂, AcOEt/MeOH= 9/1. El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales amarillo claro (0,55 g, 59%). R_f= 0,16 (AcOEt/MeOH= 9/1). ¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz): δ= 8,71 (s, 1H, H-2), 8,25 (d, J= 1,7 Hz, 1H, H-8), 7,90 (s, 1H, H-7), 7,82 (s, 1H, NH), 7,79 (s, 1H, H-5), 7,66 (d, J= 2,5 Hz, 1H, H-4''), 7,54 (dd, J₁= 8,7 Hz, J₂= 2,6 Hz, 1H, H-5''), 7,15-7,07 (m, 2H, H-5', H-6'), 6,91 (d, J= 8,7 Hz, 1H, H-2'), 6,83 (t a, 1H, NH), 6,65 (d, J= 15,9 Hz, 1H, H-9), 6,34 y 6,29 (dt, J₁= 15,9 Hz, J₂= 6,1 Hz, 1H, H-10), 4,14 (dt, J= 6,1 Hz, 2H, CH₂OMe), 3,97 (s, 2H, CH₂NH), 3,45 (s, 3H, OCH₃), 2,53 (s, 3H, CH₃), 2,29 (s, 3H, CH₃). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ= 169,76 (C=O), 157,90, 154,93, 152,367, 152,23, 150,90, 149,74, 139,34, 134,73, 134,63, 131,16, 130,77, 130,36, 128,85, 129,98, 125,47, 124,66, 123,65, 121,32, 119,51, 119,13, 115,39, 71,96, 59,26, 40,84, 23,57, 16,41.

Utilizando cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa, se encontró que el t_R (min) era 6,02 para el compuesto del título en las condiciones mostradas en la siguiente tabla:

Symmetry Shield RP18	75 x 4,8 mm
Flujo	1,0 ml/min
Longitud de onda	205/210/220/245 nm
Temp.	25°C
Volumen de inyección	10 µl de una solución aproximadamente al 0,5% en ACN/H ₂ O 9/1
Eluyente B	ACN
Eluyente C	0,01 mmol de NH ₄ OAc en H ₂ O, pH= 6,0
Gradiente a 0 min	B= 30%, C= 70%

7/20

Gradiente a 20 ml/h	B= 85%, C= 15%
---------------------	----------------

Ejemplo 3

Base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

5 La forma base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida puede prepararse también mediante neutralización de la correspondiente sal dimesilato.

La sal dimesilato se prepara de la siguiente manera:

Se añadió gota a gota una solución de 19,17 ml (2,05 eq.) de ácido
10 metanosulfónico (CH₃SO₃H) en 100 ml de acetonitrilo a 67,33 g de la forma base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida (preparada según el ejemplo 1 anterior) en 400 ml de EtOH y 100 ml de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. La mezcla se suspendió a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se retiró el cloruro de
15 metileno (~100 ml). Se añadieron 600 ml adicionales de acetonitrilo para completar la cristalización y la mezcla se suspendió durante 2 horas. Los cristales se filtraron en atmósfera de nitrógeno y se lavaron con 100 ml de acetonitrilo. La sal dimesilato (94,48 g) se produjo con 99% de rendimiento.

La sal dimesilato producida según el procedimiento del párrafo
20 precedente (90 g) se disolvió en agua (~550 ml). Se añadió cloroformo (~500 ml) a la solución, seguido de NaOH 1 N hasta que se observó una suspensión/precipitado blanco (pH ~13-14). La adición de cloroformo antes de NaOH redujo la formación de goma a medida que se formaba el precipitado. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación (2 l) y la base libre se extrajo
25 con tres porciones de cloroformo (~300 ml). Los extractos se combinaron (~1,3

l), se lavaron con agua (~500 ml), se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y después se filtraron. El filtrado de cloroformo se concentró a vacío, proporcionando un sólido/aceite amorfo amarillo. Este material se resuspendió en acetato de etilo durante una noche, dando como resultado un sólido blanco. Este material se filtró después, se lavó con acetato de etilo frío, y después se secó en una estufa a vacío a 45°C, proporcionando un sólido cristalino blanco (~59 g). La base libre se caracterizó mediante microscopía de luz polarizante (PLM), difracción de rayos X en polvo (PXRD) y calorimetría de barrido diferencial (DSC). Está en forma de agujas y presenta tres eventos endotérmicos por DSC (puntos de fusión de DSC: 125°C, 160°C y 167°C).

Ejemplo 4

Síntesis de monoclórhidrato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

Se preparó una solución de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida en alcohol isopropílico disolviendo 500 mg de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, utilizando el procedimiento del ejemplo 1, 2 ó 3 en 50 ml de isopropanol con agitación. La solución se calentó a 75°C. Después, se diluyó ácido clorhídrico concentrado (1,1 equivalentes, 115 mg) con 6 ml de isopropanol. La solución diluida de HCl se añadió gota a gota a la solución de base libre en caliente con agitación. Después de completar la adición, se retiró el calor de la solución y apareció un precipitado microcristalino tras enfriar a temperatura ambiente durante aproximadamente tres horas. La suspensión densa amarilla se agitó un día y se filtró. El polvo

7/12

amarillo fino se recogió mediante filtración a vacío y se secó a vacío. El rendimiento fue de aproximadamente 79%.

Se determinó que la sal clorhidrato era una sal monoclorhidrato anhidra mediante análisis de combustión. El compuesto exhibió una endotermia de fusión a 222°C por DSC a una velocidad de calentamiento de 5°C/min. Su patrón PXRD se muestra en la Fig. 1. Picos de difracción de rayos X en polvo característicos (2-teta ($\pm 0,1^\circ$) [% de intensidad relativa]): 4,6 [100], 9,3 [20,9], 11,4 [10,6], 15,6 [3,4], 16,4 [2,8], 17,1 [11,8], 18,4 [34,8], 18,8 [5,9], 20,1 [3,8], 20,4 [8,6], 22,6 [8,2], 23,0 [5,1], 24,0 [3,3], 25,4 [2,7], 25,8 [3,7], 27,5 [10,7] y 28,3 [3,2].

Ejemplo 5

Síntesis de dimaleato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

Se preparó una solución de ácido maleico disolviendo 2,2 eq. de ácido maleico en $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 7:3 (v/v). Se disolvió *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida (preparada según el ejemplo 1, 2 ó 3 anterior) en $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 70:30 (v/v), y se añadió gota a gota a la solución de ácido maleico con agitación. Después de aproximadamente 2 días, precipitó un polvo cristalino blanco.

Por microscopía de luz polarizada, los cristales de dimaleato tenían una forma de aguja con una alta birrefringencia. En microscopía de luz polarizante (PLM) en estado fundido, los cristales se fundieron/descompusieron a $\sim 170^\circ\text{C}$. El termograma DSC mostró una endotermia a $\sim 170^\circ\text{C}$ seguida inmediatamente por una exotermia. La endotermia y exotermia corresponden a los eventos de

7/8
23

fusión/descomposición observados con la PLM en estado fundido. Higroscopicidad: 0,6% (en peso) a 90% de humedad relativa. El PXRD se muestra en la Figura 2. Picos de difracción de rayos X en polvo característicos (2-teta ($\pm 0,1^\circ$), [% de Intensidad relativa]): 4,6 [20,4], 6,0 [41,9], 7,2 [13,1], 9,4 [33], 9,7 [32], 11,2 [27,7], 12,0 [5,2], 14,1 [20], 14,2 [53], 15,5 [63,7], 15,7 [51,2], 18,4 [55], 18,7 [93,4], 19,3 [5], 19,6 [21,9], 20,2 [22,9], 20,4 [16,2], 20,8 [15,5], 21,2 [37,6], 22,4 [22,7], 22,8 [68,7], 23,2 [49,2], 23,4 [62,5], 23,8 [18,8], 24,5 [8,7], 24,8 [34,3], 25,2 [100], 25,7 [18,4], 26,4 [11,5], 26,9 [29,5], 27,1 [10,8], 27,4 [57,4], 27,7 [14,3], 27,9 [29,2], 28,4 [9,4], 28,6 [22,4], 29,2 [24], 29,6 [18,9], 29,9 [17,2], 30,7 [13,9] y 31,4 [23,7]. Picos de difracción de rayos X calculados (a partir de un cristal único) (2-teta ($\pm 0,1^\circ$), [% de intensidad relativa]): 4,7 [21], 6,0 [34,5], 7,2 [18,3], 9,5 [32,3], 9,7 [25,9], 11,3 [32], 12,1 [1,7], 14,0 [20,3], 14,2 [37,8], 15,6 [37,5], 15,8 [42,1], 18,4 [59,7], 18,8 [100], 19,3 [15,9], 19,7 [22,9], 20,2 [22,9], 20,5 [16,5], 20,8 [18,6], 21,3 [58,8], 22,4 [29,5], 22,8 [75,9], 23,3 [48,3], 23,5 [55,7], 23,9 [18,4], 24,6 [18,1], 24,8 [30,3], 25,3 [94,5], 25,8 [14,6], 26,5 [5,1], 26,9 [22,4], 27,1 [20,8], 27,5 [48,4], 27,8 [22,8], 28,0 [23,2], 28,3 [10], 28,7 [15,4], 29,3 [16,3], 29,7 [8,6], 29,9 [8,7], 30,8 [8,3] y 31,5 [11,6].

Los datos de rayos X de cristal único se muestran en la Tabla 3.

20 Tabla 3. Datos de rayos X de cristal único para dimaleato de E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

	Dimaleato
Fórmula empírica	$C_{27}H_{28}N_6O_8 \cdot 2(C_4H_5O_4)$
Peso de la fórmula	701,68
Tamaño de cristal (mm)	0,03 x 0,04 x 0,20
Grupo espacial	P-1 triclínico

76
74

Dimensiones de la celda unitaria	$a = 4,7763 (4) \text{ \AA}$
	$b = 19,0308 (14) \text{ \AA}$
	$c = 19,1520 (14) \text{ \AA}$
	$\alpha = 100,4^\circ$
	$\beta = 90,2^\circ$
	$\gamma = 95,3^\circ$
Z (por fórmula)	2
Densidad (g/cm^3)	1,367
R	0,0648

Ejemplo 6

Síntesis de monofosfato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

Se preparó el monofosfato como se indica a continuación. Se realizó una
5 solución de base libre disolviendo 5,022 g de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, realizada según el
procedimiento del ejemplo 1, 2 ó 3, en 300 ml de etanol y se calentó a 35°C
hasta una solución transparente. Se diluyó un mol equivalente de ácido
fosfórico (87%, 0,77 ml) con 20 ml de etanol. La solución ácida se añadió gota
10 a gota a la solución en etanol de base libre con agitación y calor (~45 a 55°C).
Apareció inmediatamente un precipitado amarillo. La suspensión se volvió
densa con el tiempo, se añadieron 50 ml de acetato de etilo y la suspensión se
dejó enfriar a temperatura ambiente. El polvo cristalino amarillo se recogió
mediante filtración y se secó a vacío durante 2 horas. El rendimiento del
15 producto monofosfato fue de aproximadamente 84%. El monofosfato puede
contener 1-3% de agua.

Se muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo del monofosfato
(monohidratado) en la Figura 3. Picos de difracción de rayos X en polvo
característicos del monofosfato (monohidratado) (2-teta ($\pm 0,1^\circ$), [% de
20 intensidad relativa]): 4,9 [100], 6,5 [2,7], 10,8 [2,6], 13,1 [3], 14,3 [2], 14,9 [4,8],
15,5 [25,1], 16,3 [2,5], 16,7 [2,9], 17,2 [4,5], 17,9 [2,1], 19,9 [17,3], 20,6 [8,2],
21,7 [4,5], 22,1 [2], 22,8 [2,4], 23,7 [3,1], 24,3 [1,9], 25,0 [8,7], 26,0 [3], 26,5
[3,9], 27,5 [2,2], 28,3 [1,8], 29,1 [2,1], 30,1 [2,2], 35,5 [1,6] y 37,7 [1,6].

Ejemplo 7

Síntesis de dicitraconato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

- Se preparó una solución de base libre en THF disolviendo 104 mg de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, preparada según el procedimiento del ejemplo 1, 2 ó 3, en 5 ml de THF con agitación hasta una solución transparente. La solución de ácido citracónico se preparó disolviendo 64 mg de ácido citracónico (aproximadamente 2,2 equivalentes) en 1 ml de THF. La solución de ácido citracónico se añadió a la solución de base libre gota a gota con agitación. Tras la terminación de la adición, no se observó precipitado. Se redujo el volumen de disolvente con un chorro de nitrógeno, y después se permitió agitar tapado. Después de aproximadamente 15 minutos, ocurrió una precipitación de trazas. Después de una hora, la solución se volvió una suspensión densa y se permitió agitar la suspensión durante una noche. El precipitado se aisló después utilizando un filtro de membrana de nailon 66 de 0,45 μ m mediante filtración a vacío. Los sólidos producidos se aclararon con varios mililitros de THF, y se permitieron secar en atmósfera de nitrógeno. El rendimiento fue de aproximadamente 62%.
- Basándose en el análisis de combustión, el producto era dicitraconato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida.

Ejemplo 8

- Síntesis de monomalato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-**

79
77

metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida

Se disolvió *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida (1 g), preparada según el procedimiento de cualquier ejemplo 1, 2 ó 3, en 25 ml de THF caliente. Se
5 añadió ácido málico (571 mg, 2 equivalentes molares de la base libre) a la solución de base libre. La mezcla se agitó durante una noche, durante este tiempo precipitaron sólidos. Con la adición de 25 ml de THF adicional, la suspensión se agitó un día adicional y los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío, proporcionando el complejo monomalato en forma de
10 producto.

Se indicó que el material era cristalino mediante difracción de rayos X en polvo.

Ejemplo 9

15 **Síntesis de monofumarato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida**

Se disolvió *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida (2 g), preparada según el procedimiento del ejemplo 1, 2 ó 3, en una mezcla a reflujo de acetato de etilo
20 (106 ml)/diclorometano (10 ml) 16:1 (v/v). Se preparó una solución de ácido fumárico disolviendo 2 equivalentes (1 g) de ácido fumárico en etanol caliente (12 ml). Esta solución ácida se añadió en caliente a la solución de base libre a reflujo. La mezcla resultante se agitó y mantuvo a reflujo durante aproximadamente diez minutos, y después se enfrió a temperatura ambiente.
25 Se añadió hexano (~100 ml) hasta que la mezcla de reacción se volvió turbia.

La mezcla se sometió después a ultrasonidos hasta que se observaron cristales. La mezcla de reacción se calentó aproximadamente a 70°C y se agitó durante una noche produciendo una suspensión. Los sólidos se recogieron después mediante filtración en frío, proporcionando el producto.

- 5 El fumarato era un monofumarato hemipentahidratado (2,5 H₂O) como determina el análisis elemental.

Ejemplo 10

Síntesis de hemiedisilato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-
10 metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

Se sintetizó el complejo de edisilato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-
metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida disolviendo 0,5
equivalentes de ácido 1,2-etanodisulfónico en metiletilcetona (MEK)/metanol
MeOH) 80:20 (v/v). La base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-
15 metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, preparada según el
procedimiento del ejemplo 1, 2 ó 3, se disolvió en aproximadamente 60:40 de
MEK/MeOH (v/v), y se añadió gota a gota a la solución de ácido 1,2-
etanodisulfónico con agitación. Inicialmente, se formó un aceite que cristalizó
después en polvos sólidos.

- 20 Se determinó que el material era un hemiedisilato anhidro por análisis elemental.

Ejemplo 11

Síntesis de tartrato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-
25 iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

8/29

Se produjeron diversos tartratos de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida racémicos. La síntesis del monotartrato hemihidratado y el hemitartrato hemihidratado se produjo empezando con la producción de material amorfo. Este material se sintetizó disolviendo 3 g de base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida en etanol (EtOH)/diclorometano (~50 ml) 20:3 (v/v). Se preparó una solución de ácido D,L-tartárico disolviendo 2 g de ácido D,L-tartárico en 10 ml de agua. Las dos soluciones se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante ~30 minutos. El disolvente se redujo, proporcionando el material amorfo.

Ejemplo 12

Síntesis de camslatos de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

Se sintetizaron tanto los complejos racémicos como el ácido (+)-10-alcanforsulfónico de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida.

El complejo de ácido (+)-10-alcanforsulfónico se sintetizó disolviendo 2 g de base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, preparada según el procedimiento del ejemplo 1, 2 ó 3, en EtOH/diclorometano 5:2 (v/v). La solución de ácido (+)-10-alcanforsulfónico se produjo disolviendo 1 g de ácido (+)-10-alcanforsulfónico en 5 ml de EtOH. La solución ácida se añadió a la solución de base libre a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante veinte minutos a temperatura ambiente, y el volumen de

disolvente se redujo después proporcionando un sólido bruto. Se disolvió una parte del sólido bruto producido en AcOEt caliente. Se añadieron hexanos hasta turbidez, y después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La solución se sometió a ultrasonidos hasta que se observó un precipitado, y después se permitió suspender a temperatura ambiente durante una noche. El material se aisló mediante filtración, proporcionando un sólido amarillo.

El resto de sólido bruto citado anteriormente se disolvió en AcOEt caliente (75 ml). La solución se enfrió y se añadieron los cristales de siembra del sólido amarillo anteriormente citado. La mezcla de reacción se calentó después a -75°C y se suspendió durante una noche. La mezcla se enfrió a TA, se filtró y se aclaró con AcOEt, produciendo (+)- camsilato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il})alil)acetamida.

El complejo de camsilato racémico se sintetizó disolviendo 1 g de base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il})alil)acetamida, preparada según el procedimiento de cualquier ejemplo 1 ó 2, en AcOEt a reflujo. La solución se dejó calentar a reflujo durante una noche. La solución ácida se produjo disolviendo 1 g de ácido ($\pm$)-10-alcanforsulfónico en 15 ml de AcOEt. La solución ácida se añadió a la solución de base libre a reflujo, y después se aisló mediante filtración. Los sólidos se lavaron después con AcOEt y se secaron, proporcionando camsilato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il})alil)acetamida racémico. Tanto las muestras racémicas como de (+)-camsilato eran higroscópicas hasta el punto de deliquesencia.

Síntesis de monobesilato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

Se preparó el monobesilato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida de la manera
5 siguiente. Se disolvieron 500 mg de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, base libre, preparada según el procedimiento de cualquier ejemplo 1, 2 ó 3, en THF. Se añadió ácido bencenosulfónico (168 mg, 1 equivalente molar) a la solución de
10 base libre. Se añadió después gota a gota dietiléter a la solución hasta que se observó turbidez. Después de agitar durante una noche, el precipitado formó un aceite sobre las paredes del matraz. El material oleoso se liberó por rascado y se permitió agitar durante un día adicional. Se recogió material cristalino después de dos días.

El monobesilato tenía un inicio de fusión a 135°C por DSC, y un pico de
15 p.f. de 137°C. Se evaluó la higroscopicidad del material en cámaras de humedad relativa. Después de 16 horas en la cámara de HR al 75%, no hubo una absorción de agua significativa. La cámara de HR al 94% causó un aumento de peso de un 6,7% después del mismo periodo de tiempo, y se observó deliquesencia después de 16 horas en una cámara de humedad
20 relativa al 100%.

Ejemplo 14

Síntesis de disilato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida

25 Se disolvió base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-

iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, preparada según el procedimiento de cualquier ejemplo 1, 2 ó 3 (3,00 g), en 40 ml de etanol y 6 ml de cloruro de metileno. Se añadieron 2,05 equivalentes molares de ácido etanosulfónico, disueltos en 10 ml de etanol, a la solución de base libre. La solución se
5 concentró y se recogió en un volumen mínimo de etanol, después se añadió acetato de etilo como no disolvente hasta que ocurrió la precipitación. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se aisló en forma de diesilato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida.

- 10 El complejo de diesilato era cristalino por PXRD. La DSC mostró un claro inicio de fusión a 146°C y un pico a 149,5°C. Higroscopicidad: 45% (en peso) a una humedad relativa de 90%.

Ejemplo 15

- 15 **Síntesis de dinitrato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida:**

Se disolvió base libre de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida (100 mg), preparada según el procedimiento de cualquier ejemplo 1, 2 ó 3, en THF, y se añadieron 2
20 equivalentes molares de ácido nítrico. Precipitó un sólido amarillo claro y se aisló como producto.

La muestra de dinitrato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida se encontró que era cristalina por PXRD. Su termograma DSC exhibió una aguda exotermia a la temperatura de
25 inicio de 148°C, y tenía una temperatura pico de 151°C. Higroscopicidad: ~7%

(en peso) a una humedad relativa de 90%.

Aunque la invención se ha explicado con relación a sus realizaciones preferidas, ha de entenderse que diversas modificaciones de la misma resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la memoria descriptiva. Por lo tanto, ha de entenderse que la invención descrita por la presente se pretende que cubra dichas modificaciones como incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad
lo contenido en las siguientes**

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un complejo seleccionado de clorhidrato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-
metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, maleato
de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-
il}alil)acetamida o fosfato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-
iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida.
- 10
2. El complejo de la reivindicación 1, en el que dicho complejo es
cristalino.
3. El complejo de la reivindicación 1, en el que dicho complejo es
15 amorfo.
4. El complejo de la reivindicación 1, en el que dicho complejo es un
dimaleato.
- 20 5. El complejo de la reivindicación 4, en el que el dimaleato exhibe
un espectro de difracción de rayos X en polvo que tiene los picos
característicos expresados en grados (2θ) aproximadamente a:

20

6.0

25.2

87
85

~~44~~

27,1

27,7

31,4

5 6. El complejo de la reivindicación 1, en el que dicho complejo es un monoclóhidrato.

7. El complejo de la reivindicación 6, en el que el monoclóhidrato exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que tiene picos
10 característicos expresados en grados (2θ) aproximadamente a:

2θ

4,6

9,3

17,1

15 18,4

27,5

8. El complejo de la reivindicación 1, en el que dicho complejo es un monofosfato.

20 9. El complejo de la reivindicación 8, en el que el monofosfato exhibe un espectro de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados (2θ) aproximadamente a:

2θ

4,9

25 15,5

88
86

-45-

19,9

20,6

25,0

- 5 10. Un procedimiento para la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 que es eficaz en la inhibición del crecimiento celular anormal.
- 10 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicho crecimiento celular anormal es cáncer.
- 15 12. Un procedimiento para la inhibición del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 que es eficaz en la inhibición del crecimiento celular anormal en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de 20 topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.
- 25 13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 eficaz para tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

89
87

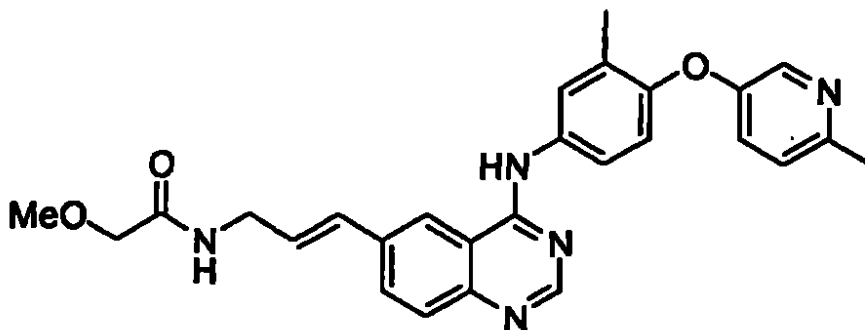
14. Un complejo formado poniendo en contacto *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida con un ácido o un equivalente reactivo de dicho ácido, siendo dicho ácido al menos un
- 5 miembro seleccionado del grupo constituido por ácido maleico, ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

80
63

Resumen

La invención se refiere a complejos de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida que tienen la

5 siguiente fórmula I:



fórmula I

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen los complejos de fórmula I. La invención se refiere además a

10 procedimientos de tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como cánceres, en mamíferos, especialmente seres humanos, administrando los complejos anteriores y a procedimientos de preparación de los complejos anteriores.

9/89

Figura 1- Monoclorhidrato

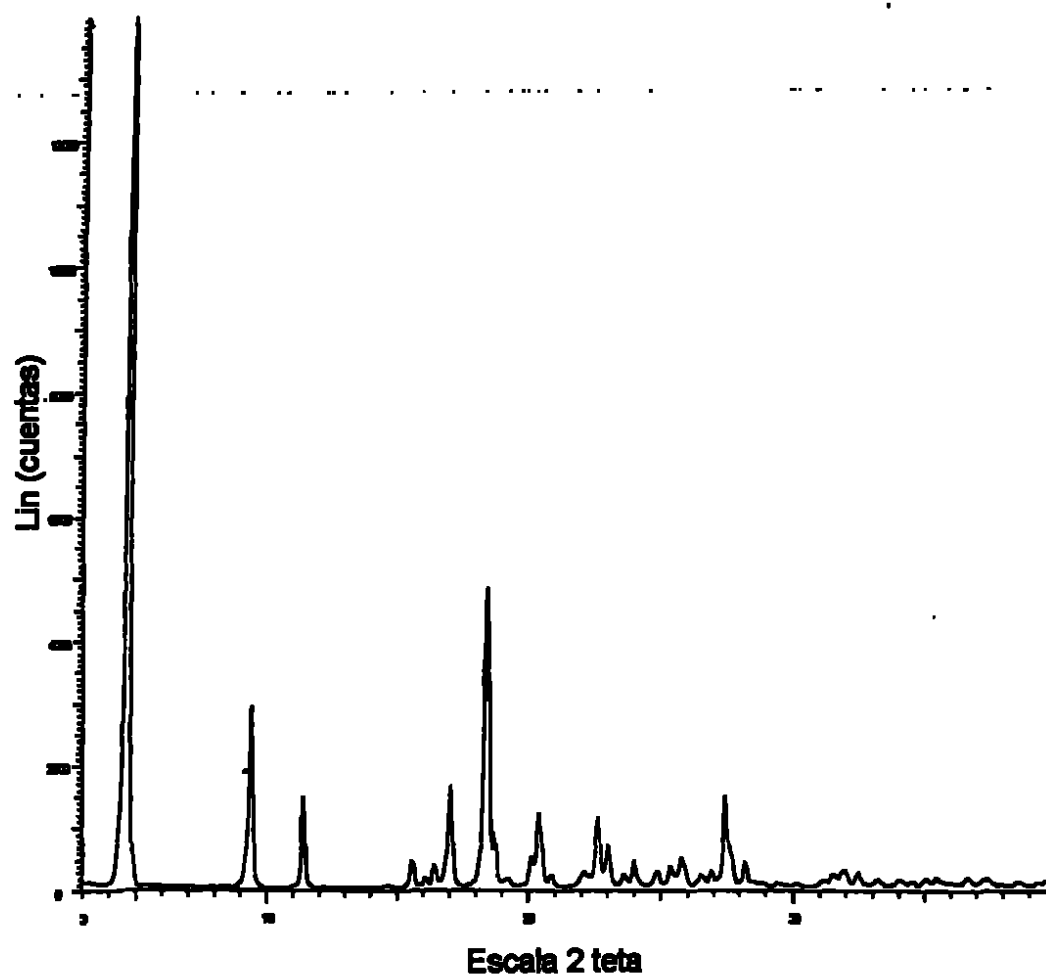
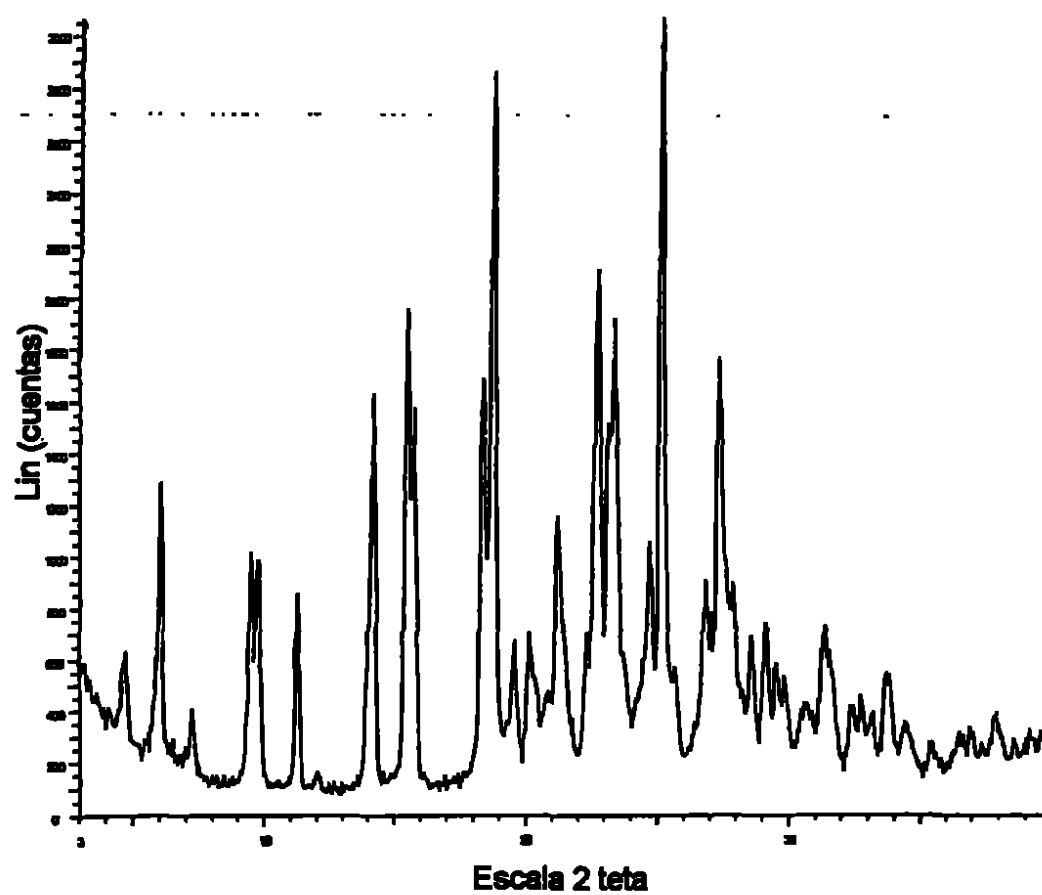


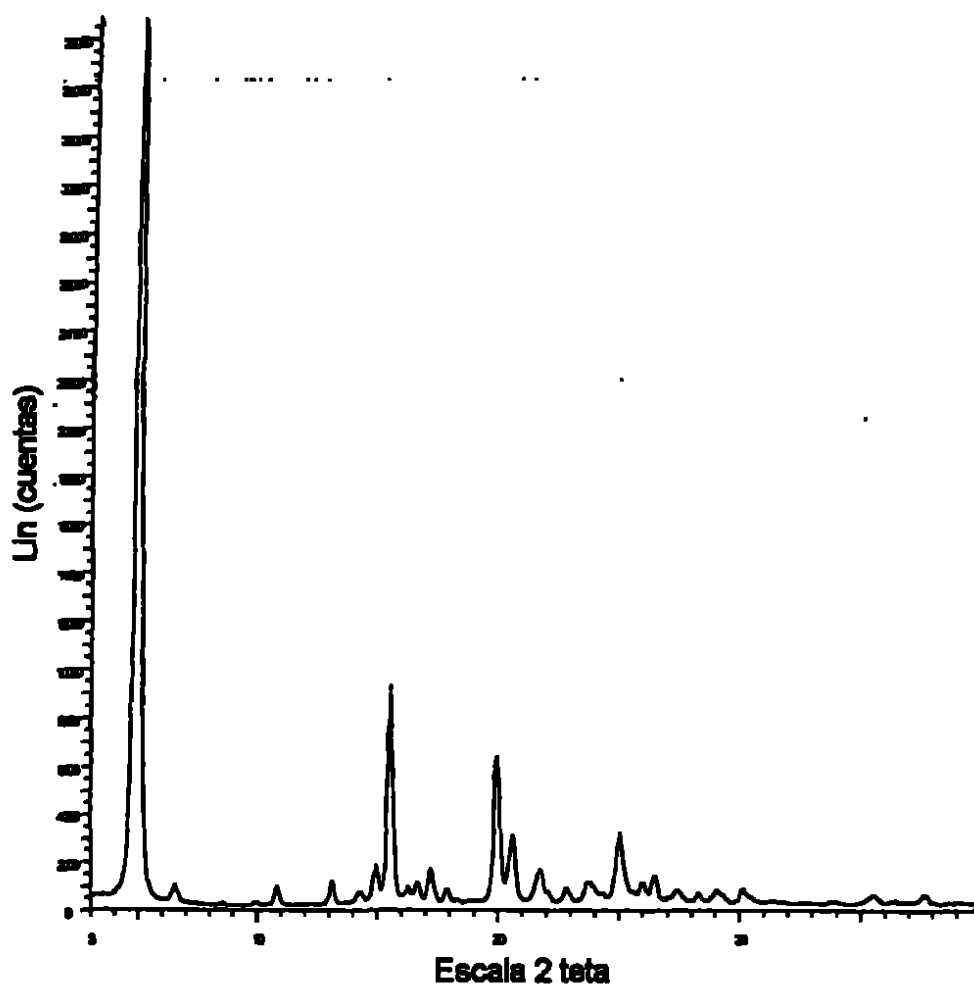
Figura 2 – Dimalleato



91

3 / 3

Figura 3- Monofosfato



94
92

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
LUMB, J. Trevor
PFIZER INC
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
Estados Unidos de América.

Sello de recibido 6 de diciembre de 2004 MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de envío: 03.12.2004
Referencia del solicitante o representante: PC25448A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05783
Fecha de presentación internacional: 08.12.2003
Fecha de prioridad: 19.12.2002
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

95
a3

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que “cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no” (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Siefert, A.
Tel: + 49 89 2399-2469

94

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC25448A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05783
Fecha de presentación internacional: 08.12.2003
Fecha de prioridad: 19.12.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:
C07D401/12
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 6 hojas, incluyendo esta cubre hoja.
Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de _hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:
- I. ☒ Base para el reporte
 - II. ☐ Prioridad
 - III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
 - IV. ☐ Falta de unidad inventiva
 - V. ☒ Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
 - VI. ☒ Ciertos documentos citados
 - VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - VIII. ☒ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 29.12.2003
Fecha de elaboración de este reporte: 03.12.2004
Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49-89 2399-4465
Funcionario Autorizado: Zellner, A.

Tel: +49 89 2399-8078

97
db

98
46

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05783

I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-23 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-14 tal como se presentó originalmente

Dibujos,

1/3-3/3 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito

98
99

- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 10-12

puesto que:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 10-12 se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver página adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar
- ☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-14
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-14
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-9, 13, 14
	No:	Reivindicaciones -

2. Anterioridades y explicaciones

VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
y/o
2. Los descubrimientos no escritos (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

VIII. Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Las siguientes observaciones en la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o en las preguntas si las reivindicaciones se apoyan totalmente por la descripción, es hecho:

Ver hoja adjunta

102
100

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB03/05783

Se hace referencia a los siguientes documentos (D) en este comunicado; la numeración será la siguiente para el resto del procedimiento:

D1: WO 2001 098277A
D2: WO 2003 050108A
D3: WO 2003 045939A
D4: WO 2003 049740A

1. La presente solicitud se relaciona con sales de E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-alil)-acetamida (fórmula I) y con una composición farmacéutica que las contenga.

Ítem III

2. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 10-12 sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Ítem V

3. Novedad (Art. 33(2) del PCT)

Las sales tal como se reivindican en la presente reivindicación 1, no están explícitamente divulgadas en los documentos citados. La novedad dentro del marco de la definición del Artículo 33(2) puede entonces ser reconocida.

4. Nivel Inventivo (Art. 33(3) del PCT)

La solicitud se relaciona con sales de E-2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-alil)-acetamida y con su uso para el tratamiento del cáncer.

El documento D1 se relaciona con compuestos y su uso para el tratamiento del cáncer (p. 1, línea 9). Divulga una lista que comprende el compuesto de fórmula (I) (p. 10, líneas 26-27). Se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos (p. 11, línea 21). En una lista adicional, se divulgan hidrocloreto, fosfato y maleato como aniones adecuados.

Los documentos de la solicitud en archivo no divulgan un efecto específico de los compuestos específicos. El problema técnico por resolverse puede por lo tanto considerarse como condición de complejos derivados de un compuesto de fórmula (I). Puesto que los compuestos reivindicados se sugieren a partir de la enseñanza de D1, la

presencia de un nivel inventivo no puede reconocerse. La presente solicitud por consiguiente no cumple con los requisitos del Artículo 33(3) del PCT.

5. Aplicación Industrial (Art. 33(4) del PCT) se puede reconocer para las reivindicaciones 1-9, 13 y 14.

6. Los documentos D2-D4 fueron publicados después de la fecha de prioridad de la presente solicitud pero antes de su fecha de presentación internacional. Su contenido puede considerarse en formar parte del estado de la técnica si la prioridad de la presente solicitud fuera encontrada como inválida. Se le informa al solicitante que dichos documentos también serán considerados para cuestiones de novedad en la fase regional europea.

7. La reivindicación 14 no cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 6 del PCT puesto que la materia reivindicada no está claramente definida. No es claro qué debe entenderse por la expresión "un equivalente reactivo de dicha sal".

PATENT COOPERATION TREATY

104
102

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

LUMB, J., Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

DEC - 6 2004

MOPS IP GLBL SRVS

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

03.12.2004

Applicant's or agent's file reference
PC25448A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/05783

International filing date (day/month/year)
08.12.2003

Priority date (day/month/year)
19.12.2002

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 23698 - 0 Tx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 23698 - 4466

Authorized Officer

Siefert, A

Tel. +49 89 23698-2469



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)15
103

Applicant's or agent's file reference PC25448A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA416)	
International application No. PCT/B 03/05783	International filing date (day/month/year) 08.12.2003	Priority date (day/month/year) 19.12.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/12		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☒ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29.12.2003	Date of completion of this report 03.12.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Zellner, A Telephone No. +49 89 2399-8078 

104

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/05783**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-23 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

Drawings, Sheets

1/3-3/3 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/B 03/05783

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 10-12

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10-12 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9,13,14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/B 03/05783

see separate sheet

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

106

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/05783

400
107

The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO 2001 098277 A
D2: WO 2003 050108 A
D3: WO 2003 045939 A
D4: WO 2003 049740 A

1. The present application relates to salts of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide (formula I) and to a pharmaceutical composition comprising them.

item III

2. For the assessment of the present claims 10-12 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

item V

3. Novelty (Art. 33(2) PCT)

The salts as claimed in present claim 1 are not explicitly disclosed in the cited documents. Novelty within the meaning of Art. 33(2) can thus be acknowledged.

4. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

The application relates to salts of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide and to their use for treating cancer.

420
100

Document D1 is directed to compounds and their use for treating cancer (p. 1, l. 9). It discloses a list comprising the compound of formula (I) (p. 10, l. 26-27). It is referred to pharmaceutically acceptable salts of the said compounds (p. 11, l. 21). In a further list, hydrochloride, phosphate and maleate are disclosed as suitable anions.

The application documents presently on file do not disclose a specific effect of the claimed compounds. The technical problem to be solved can thus be considered as the provision of complexes derived from compound of formula (I). Since the claimed compounds are suggested by the teaching of document D1, the presence of an inventive step cannot be acknowledged. The present application does thus not fulfil the requirements of Art. 33(3) PCT.

5. Industrial applicability (Art. 33(4) PCT) can be acknowledged for claims 1-9, 13, 14.
6. Documents D2-D4 were published after the priority date of the present application but before its international filing date. Their content would be considered as forming part of the state of the art if the priority of the present application was found to be invalid. Applicant is informed that the said documents will also be considered for the question of novelty in the regional european phase.
7. Claim 14 does not meet the requirements of Art. 6 PCT because the claimed subject-matter is not clearly defined. It is unclear what is to be understood by the expression "a reactive equivalent of said salt".

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/IB 03/05783#
109A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/12 A61K31/505

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2001 098277 A (PFIZER PRODUCTS INC., USA) 27 December 2001 (2001-12-27) cited in the application page 10, line 26 - line 27 page 11, line 21 page 18, line 27 - line 29	1-14
P, Y	WO 2003 050108 A (PFIZER PRODUCTS INC., USA) 19 June 2003 (2003-06-19) page 2, line 6 - line 10	1-14
P, Y	WO 2003 045939 A (PFIZER PRODUCTS INC., USA) 5 June 2003 (2003-06-05) page 10, line 31 - line 32 page 11, line 23 page 39, line 20 - line 22	1-14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

24 March 2004

Date of mailing of the international search report

31/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5516 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Zellner, A

110

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2003 049740 A (PFIZER PRODUCTS INC., USA) 19 June 2003 (2003-06-19) page 32; example 9	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

int application No.
PCT/IB 03/05783

111

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 10-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

don on patent family members

Application No
PCT/IB 03/05783

113

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2001098277 A	27-12-2001	AU 6415901 A	02-01-2002
		BG 107269 A	30-06-2003
		BR 0111548 A	06-05-2003
		CA 2413424 A1	27-12-2001
		CN 1437594 T	20-08-2003
		CZ 20023951 A3	14-01-2004
		EP 1292591 A2	19-03-2003
		HU 0301120 A2	28-08-2003
		WO 0198277 A2	27-12-2001
		JP 2004501139 T	15-01-2004
		NO 20026166 A	20-12-2002
		US 2002169165 A1	14-11-2002
WO 2003050108 A	19-06-2003	WO 03050108 A1	19-06-2003
		US 2003158217 A1	21-08-2003
WO 2003045939 A	05-06-2003	WO 03045939 A1	05-06-2003
		US 2003144506 A1	31-07-2003
WO 2003049740 A	19-06-2003	WO 03049740 A1	19-06-2003
		US 2003171386 A1	11-09-2003

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(✓)
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(✓)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(✓)
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(✓)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 
Fecha: 17 de Julio 2005

115

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

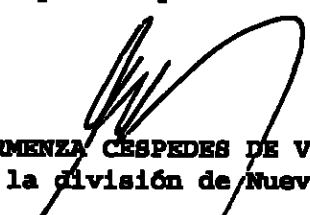
REFERENCIA	Radicación No.	5 59497
	Solicitud internacional	PCT/IB2003/005783
	Fecha inicio fase nacional	19/07/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430 00746
	Oficio No.	

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Aclarar el motivo por el cual el Señor J. Trevor Lumb aparece con diferentes cargos en distintas compañías: Secretario Asistente con Pharmacia & Upjohn Company, Vicepresidente con Pfizer Products Inc, Asistente General Consejero de Patentes en Pfizer Inc, Secretario Asistente con Warner Lambert Company LLC.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 OCT. 2005
adpal