



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-60015

54. TÍTULO DERIVADOS 4-ANILINO QUINAZOLINA

PARA EL TRATAMIENTO DEL CRECIMIENTO CELULAR

ANORMAL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AG 1K 31/517, C07D 401/12

71. SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS INC.

DOMICILIO Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340.

74. APODERADO Carlos R. Olarte.

22. BOGOTÁ, D. C.,

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05060015 00000000 Folios: 11
 Fecha (AMD): 2005-06-20 16:57:53
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PATENT
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

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/IB2003/005826

Fecha Diciembre 8, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/054585

Fecha Julio 1, 2004

6

**Título (54) DERIVADOS 4-ANILINO QUINAZOLINA PARA EL TRATAMIENTO DEL
CRECIMIENTO CELULAR ANORMAL.**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/517, C07D 401/12, A61P 35/00.

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 18, 2002

(31) Número de Solicitud

60/434,486

9

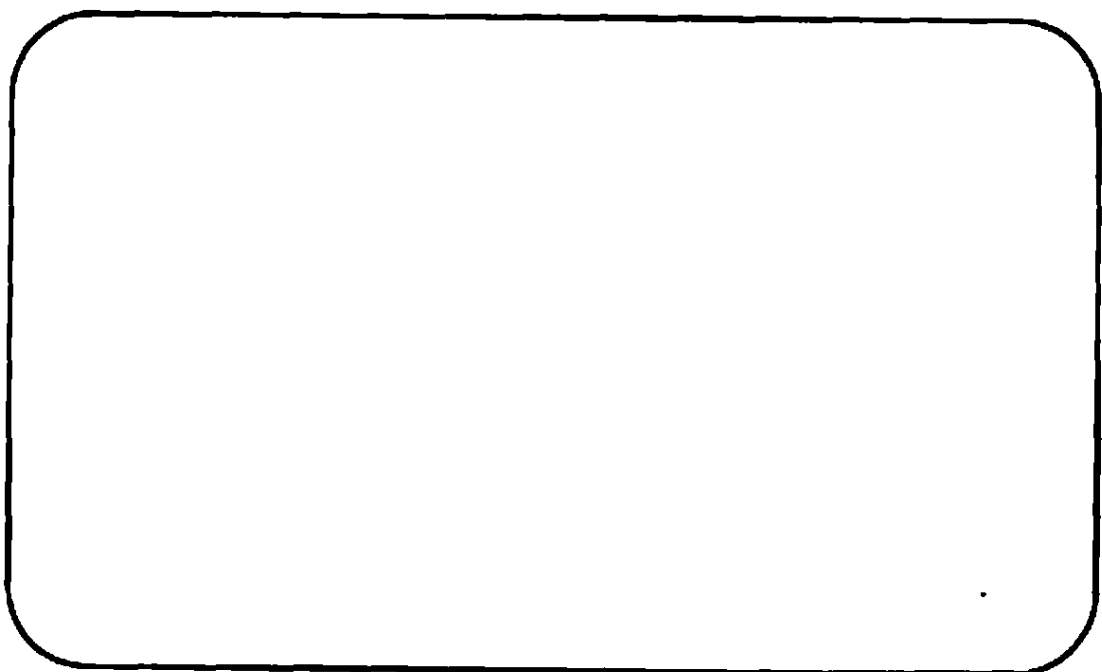
Comprobante de pago No. 45,214

Fecha Junio 16, 2005

10 **ANEXOS**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita 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: [Signature]
C.C. 79.782.747 BSA T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2003/005826**JOHN CHARLES KATH**

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

ZHENGYU LIU

10777 Science Center Drive,
San Diego, California 92121
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

MARIA STEFLIK BROWN

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

STEVEN MARK WINTER

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Británica

SUSAN JANE TRUESDELL

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

RUBY ANTHEA SZEWC

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

Administración y Control
Resolución: 00000000000000000000
Fecha: 16/06/2005
Folios: 1
El presente documento es una copia de la información registrada en el sistema de la Superintendencia de Industria y Comercio.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 49,214
FECHA : JUNIO 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
ALARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-30110-6	34227739	16/06/2005	3,073,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 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. _____

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 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. 0210435
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 es para un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la ciudad que representa el país.

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

Archivo para
Marlén Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Interpreté 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-85 Piso 10
BOGOTÁ, 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 Maria 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,

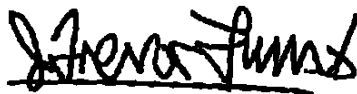
Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

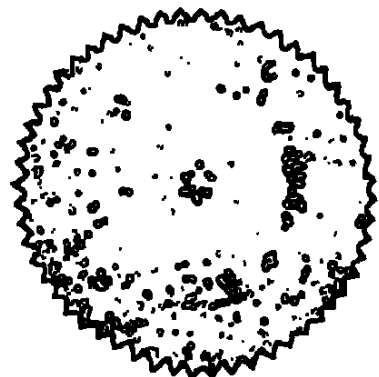
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto les 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, recibir 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 ordinaria 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.

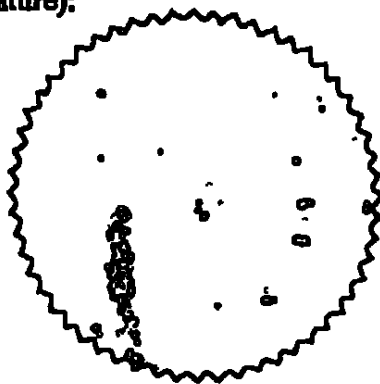
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified, Verified and Authenticated
In The Town Of Escondido In The State Of California

This 14 Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
KENNETH GREENWOOD AND FRIERI



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

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

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

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

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

8. Number/serien No G210435

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: N. Bayden



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'N. Bayden'.

For the Integrity of Data - Pour la Sûreté des Données

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.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
INTERNATIONAL BUREAU

(43) International Publication Date
1 July 2004 (01.07.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/054585 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/517,
C07D 401/12, A61P 35/00

Jane [US/US]; Pfizer Global (research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). SZEWC,
Ruby, Anthon [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/005826

(74) Agent: LUMB, J., Trevor; 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, GR, HT, 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:
60434486 18 December 2002 (18.12.2002) 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, CH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, 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, 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

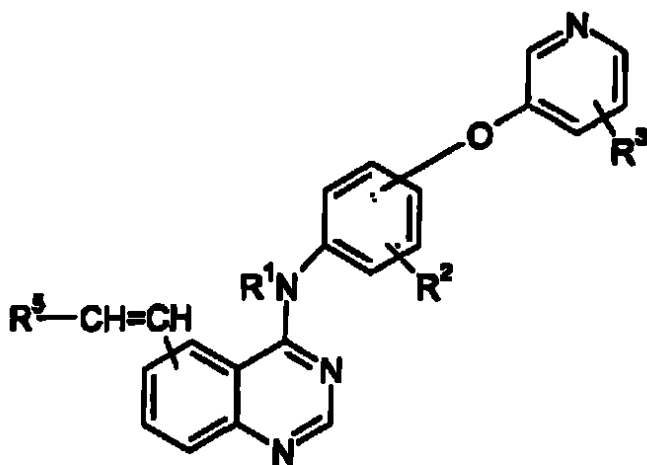
(75) Inventor/Applicants (for US only): KATH, John,
Charles [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). LIU,
Zhuangyu [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121
(US). BROWN, Maria, Steffen [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US). WINTER, Steven, Mark [GB/US];
Pfizer Global Research and Development, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US). TRUEDELL, Susan,

Published:

— with international search report

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

(54) Title: 4-ANILINO QUINAZOLINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ABNORMAL CELL GROWTH



(57) Abstract: The invention relates to compounds of the formula (1) and to pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and solvates thereof, wherein R¹, R², R³ and R⁴ are as defined herein, and wherein the compound of formula (1) optionally further comprises a hydroxy substituent or an O-glucuronic acid. The invention also relates to methods of treating abnormal cell growth in mammals by administering the compounds of formula (1) and to pharmaceutical compositions for treating such disorders which contain the compounds of formula

(1). The invention also relates to methods of preparing the compounds of formula (1).

WO 2004/054585 A1

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

REC'D 24 MAR 2004

WIPO

PCT

Applicant's or agent's (de reference) PC25074A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/IB 03/05826	International filing date (day/month/year) 08/12/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/12/2002
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

4-ANILINO QUINAZOLINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ABNORMAL CELL GROWTH

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

4-ANILINO QUINAZOLINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ABNORMAL CELL GROWTH**Background of the Invention**

This invention relates to novel bicyclic derivatives that are useful in the treatment of abnormal cell growth, such as cancer, in mammals. This invention also relates to a method of
5 using such compounds in the treatment of abnormal cell growth in mammals, especially humans, and to pharmaceutical compositions containing such compounds.

It is known that a cell may become cancerous by virtue of the transformation of a portion of its DNA into an oncogene (i.e., a gene which, on activation, leads to the formation of malignant tumor cells). Many oncogenes encode proteins that are aberrant tyrosine kinases
10 capable of causing cell transformation. Alternatively, the overexpression of a normal proto-oncogenic tyrosine kinase may also result in proliferative disorders, sometimes resulting in a malignant phenotype.

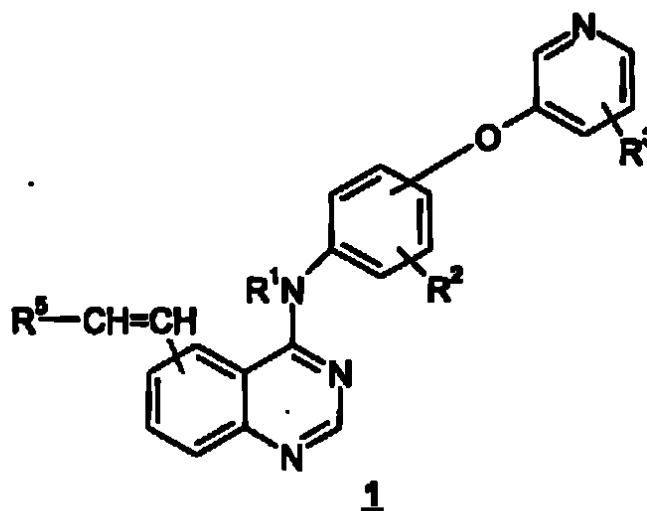
Receptor tyrosine kinases are enzymes which span the cell membrane and possess an extracellular binding domain for growth factors such as epidermal growth factor, a
15 transmembrane domain, and an intracellular portion which functions as a kinase to phosphorylate specific tyrosine residues in proteins and hence to influence cell proliferation. Examples of receptor tyrosine kinases include c-erbB-2 (HER2), c-met, tie-2, PDGFR, FGFR, and VEGFR. It is known that such kinases are frequently aberrantly expressed in common human cancers such as breast cancer, gastrointestinal cancer such as colon, rectal or
20 stomach cancer, leukemia, and ovarian, bronchial or pancreatic cancer. It is well known that ERBB2 (protein tyrosine kinase erb B2 precursor (also known as c-erbB-2 protein precursor or kinase related transforming protein erbB2) is a protooncogene that encodes a membrane-bound receptor tyrosine kinase of the epithelial growth factor receptor (EGFR) family. It is overexpressed in several types of cancer such as breast, ovarian, stomach, pancreas and
25 colorectal cancers. ErbB2 has a possible role in tumor-cell proliferation, tumor invasion and tumor metastasis and drug resistance.

Accordingly, it has been recognized that inhibitors of receptor tyrosine kinases are useful as selective inhibitors of the growth of mammalian cancer cells. For example, erlotinib, a tyrosine kinase inhibitor, selectively attenuates the growth in athymic nude mice of
30 a transplanted human mammary carcinoma which expresses epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR) but is without effect on the growth of another carcinoma which does not express the EGF receptor. Thus, the compounds of the present invention, which are selective inhibitors of certain receptor tyrosine kinases, are useful in the treatment of abnormal cell growth, in particular cancer, in mammals. In addition to receptor tyrosine kinases, the
35 compounds of the present invention can also display inhibitory activity against a variety of other non-receptor tyrosine kinases (e.g. lok, src, abl) or serine/threonine kinases (e.g.: cyclin dependent kinases).

Various other compounds, such as styrene derivatives, have also been shown to possess tyrosine kinase inhibitory properties. More recently, five European patent publications, namely EP 0 566 228 A1 (published October 20, 1993), EP 0 602 851 A1 (published June 22, 1994), EP 0 635 507 A1 (published January 25, 1995), EP 0 635 498 A1 (published January 25, 1995), and EP 0 520 722 A1 (published December 30, 1992), refer to certain bicyclic derivatives, in particular quinazoline derivatives, as possessing anti-cancer properties that result from their tyrosine kinase inhibitory properties. Also, World Patent Application WO 92/20642 (published November 26, 1992), refers to certain bis-mono and bicyclic aryl and heteroaryl compounds as tyrosine kinase inhibitors that are useful in inhibiting abnormal cell proliferation. World Patent Applications WO96/16960 (published June 6, 1996), WO 96/09294 (published March 6, 1996), WO 97/30034 (published August 21, 1997), WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/02437 (published January 22, 1998), and WO 98/02438 (published January 22, 1998), also refer to substituted bicyclic heteroaromatic derivatives as tyrosine kinase inhibitors that are useful for the same purpose. Other patent applications that refer to anti-cancer compounds are World Patent Application WO00/44728 (published August 3, 2000), EP 1029653A1 (published August 23, 2000), and WO01/98277 (published December 12, 2001) all of which are incorporated herein by reference in their entirety.

Summary of the Invention

This invention relates to a compound of the formula 1



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of H and C_1-C_6 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of H, C_1-C_{10} alkyl, C_1-C_6 alkoxy, and C_1-C_6 hydroxyalkyl group;

R^3 is selected from the group consisting of H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, and $C(O)OR^4$ wherein R^4 is selected from the group consisting of H and C_1-C_6 alkyl;

R^5 is selected from the group consisting of $-C(O)OH$ and $-(CR^6R^7)_m-NR^1R^5$ wherein m is an integer from 0 to 3; each R^6 and R^7 is independently selected from the group consisting of H and C_1-C_6 alkyl, and wherein R^6 is selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl and $-C(O)-(CR^6CR^7)_m-O(C_1-C_6$ alkyl); and wherein the compound of formula 1 is further optionally substituted by a hydroxy or an O-glucuronic acid substituent.

The invention also relates to a process for preparing the compound of formula 1 by microbial biotransformation which comprises contacting a culture of a microorganism in a nutrient medium suitable for said microorganism with *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide or a salt thereof and isolating the compound.

The invention also relates to a process for preparing the compound of formula 1, comprising the step of preparing the compound *in vivo*.

The invention also relates to a process for preparing the compound of formula 1, comprising the step of preparing the compound synthetically.

The invention also relates to a process for preparing *E*-N-(3-(4-(3-hydroxymethyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-2-methoxy-acetamide which comprises contacting a culture of the microorganism *Streptomyces albus* in a nutrient medium suitable for said microorganism with the methanesulfonate salt of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide and isolating the *E*-N-(3-(4-(3-hydroxymethyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-2-methoxy-acetamide.

The invention also relates to a process for preparing *E*-N-(3-(4-(4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yloxy)-3-methyl-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-2-methoxy-acetamide which comprises contacting a culture of the microorganism *Streptomyces rimosus* in a nutrient medium suitable for said microorganism with the methanesulfonate salt of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide and isolating the *E*-N-(3-(4-(4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yloxy)-3-methyl-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-2-methoxy-acetamide.

The invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth (such as cancer) in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of formula 1 that is effective in treating abnormal cell growth.

The invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula 1 that is effective in treating 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.

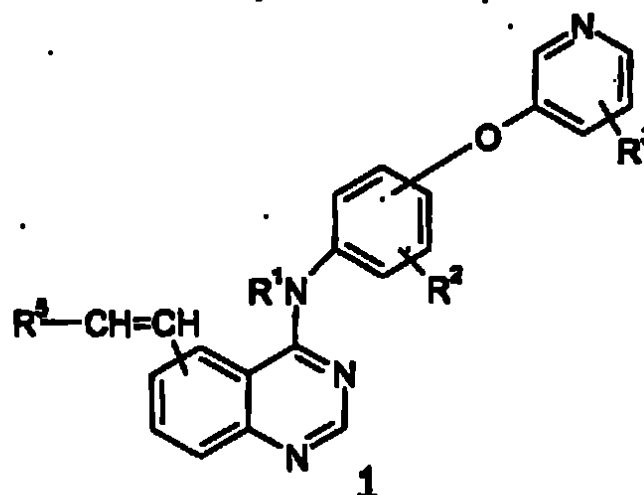
The present invention further relates to a pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a mammal comprising an amount of a compound of formula 1 that is effective in treating abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further relates to a method of determining if a patient has been administered E-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide, the method comprising the step of determining if a plasma, urine, bile or fecal sample obtained from the patient shows the presence of the aforementioned compound of formula 1.

The present invention also relates to a kit for the treatment of abnormal cell growth comprising a) a pharmaceutical composition comprising a compound of formula 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and b) instructions describing a method of using the pharmaceutical composition for treating the abnormal cell growth.

Detailed Description Of The Invention

This invention relates to a compound of the formula 1



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of H and C_1-C_6 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of H, C_1-C_{10} alkyl, C_1-C_6 alkoxy, and C_1-C_6 hydroxyalkyl group;

R^3 is selected from the group consisting of H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, and $C(O)OR^4$ wherein R^4 is selected from the group consisting of H and C_1-C_6 alkyl;

R^4 is selected from the group consisting of $-C(O)OH$ and $-(CR^5R^6)_m-NR^1R^2$ wherein m is an integer from 0 to 3; each R^5 and R^6 is independently selected from the group consisting of H and C_1-C_6 alkyl, and wherein R^1 is selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl and

$-C(O)-(CR^6CR^7)_n-O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$; and wherein the compound of formula 1 is further optionally substituted by a hydroxy or an O-glucuronic acid substituent.

In one preferred embodiment, the compound of formula 1 is substantially pure. The substantially pure forms of the compound of formula 1 can be obtained for example, through
5 chemical synthesis, *in vivo*, or biotransformation, as set forth in detail below.

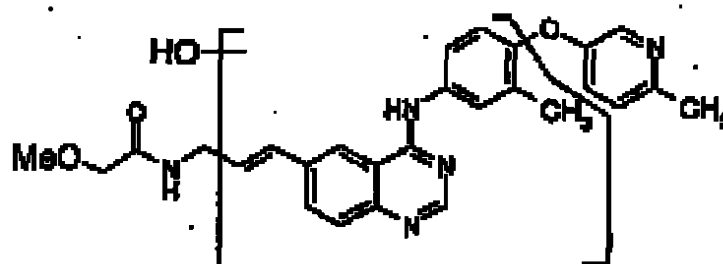
In one specific embodiment, the compound of formula 1, R^1 is H, R^2 is hydroxymethyl, R^3 is methyl, and R^4 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

In another specific embodiment, R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is hydroxymethyl, and R^4 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

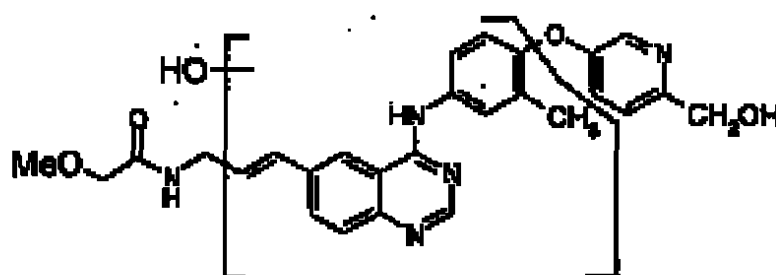
10 In another specific embodiment, R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is methyl, and R^4 is $-C(O)OH$.

In another specific embodiment, R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is $-COOH$, and R^4 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

In another specific embodiment, wherein the compound of formula 1 further
15 comprises a hydroxy substituent, R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is methyl, and R^4 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$. In one embodiment, the hydroxy moiety is a substituent within the bracketed portion of the molecule as shown below:



In another specific embodiment, wherein the compound of formula 1 further comprises
20 a hydroxy substituent, R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is hydroxymethyl, and R^4 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$. In one embodiment, the hydroxy moiety is a substituent within the bracketed part of the molecule as shown below:



In another specific embodiment, R^1 is H, R^2 is hydroxymethyl, R^3 is methyl, and R^4 is
25 $-CH_2NHC(O)CH_2OH$.

In another specific embodiment, the compound of formula 1 further comprises an

-O-glucuronic acid substituent. In one embodiment the -O-glucuronic acid substituent is on the quinazoline ring; in one embodiment on the "phenyl" part of the phenylamino group; in one embodiment on the pyridine ring; and in the one embodiment on the acyclic chain attached to the phenyl group of the quinazoline ring.

5 Specific preferred compounds of the present invention include those selected from the group consisting of:

N-(3-[4-[3-hydroxymethyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-2-methoxy-acetamide;

10 N-(3-[4-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yloxy)-3-methyl-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-2-methoxy-acetamide;

3-[4-[3-Methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-acrylic acid;

5-[4-[6-[3-(2-Methoxy-acetyl-amino-propenyl)-quinazolin-4-ylamino]-2-methyl-phenoxyl]-pyridine-2-carboxylic acid;

15 2-Hydroxy-N-(3-[4-[3-hydroxymethyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-acetamide;

and the pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, hydrates and solvates of the foregoing compounds.

The compound of formula 1 can exist in both cis (Z) or trans (E) geometric isomeric forms. In one preferred embodiment of the present invention, the compounds of formula 1 are
20 E geometric isomers.

The compounds of the present invention may be used as analytical standards for *in vitro* or *in vivo* metabolism studies or as intermediates for the chemical synthesis or biosynthesis of new chemical entities. The metabolites may be isolated as solids or in solution. The compounds of the present invention can also be used to identify patients who
25 have been administered E-2-Methoxy-N-(3-[4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-acetamide or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, or salt of a prodrug. To identify a patient that has been administered E-2-Methoxy-N-(3-[4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-acetamide or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof or salt of a prodrug, a
30 serum, urine, fecal or bile sample is taken from the patient and the sample is analyzed for the presence of one or more compound of the present invention.

One method of analyzing for the compounds of the present invention is by using chromatography and mass spectroscopy. Other analysis methods are well known to those skilled in the art. The presence of one or more compound of the present invention in a serum,
35 urine, fecal or bile sample indicates that the patient has been administered E-2-Methoxy-N-(3-[4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-acetamide or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, or salt of a prodrug.

In the methods of treatment of the present invention, a compound of the present invention can be administered to a patient directly, such as in a tablet, or the compound can be administered by being produced in the patient's body through metabolism. Moreover, the administration route and dosage of the compound that gives rise to a compound of the present invention by metabolism can be varied, as desired, to obtain desired *in vivo* concentration and rate of production of a compound of the present invention.

This invention also relates to a process for preparing the compound of formula 1 by microbial biotransformation which comprises contacting a culture of a microorganism in a nutrient medium suitable for said microorganism with *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide or a salt thereof and isolating the compound.

In one embodiment, the microorganism is an actinomycete, and in one embodiment a fungus.

This invention also relates to a process for preparing *E*-N-(3-{4-[3-hydroxymethyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-2-methoxy-acetamide which comprises: contacting a culture of the microorganism *Streptomyces albus* in a nutrient medium suitable for said microorganism with the methanesulfonate salt of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide and isolating the *E*-N-(3-{4-[3-hydroxymethyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-2-methoxy-acetamide.

In one preferred embodiment the nutrient medium suitable for *Streptomyces albus* is IOWA medium.

This invention also relates to a process for preparing *E*-N-(3-{4-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yloxy)-3-methyl-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-2-methoxy-acetamide which comprises contacting a culture of the microorganism *Streptomyces rimosus* in a nutrient medium suitable for said microorganism with the methanesulfonate salt of *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide and isolating the *E*-N-(3-{4-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yloxy)-3-methyl-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-2-methoxy-acetamide.

In one preferred embodiment the nutrient medium suitable for *Streptomyces rimosus* is IOWA medium.

The invention also relates to a process for preparing the compound of formula 1, comprising the step of preparing the compound *in vivo* (i.e., the compound is produced in the body).

The invention also relates to a process for preparing the compound of formula 1, comprising the step of preparing the compound synthetically.

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth. In one embodiment of this method, the abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, lung 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, colon cancer, breast 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), 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 restinosis.

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating 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, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment of said composition, said abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, lung 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, colon cancer, breast 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

-9-

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), primary CNS lymphoma, epithelial tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers.

5 In another embodiment of said pharmaceutical composition, said abnormal cell growth is a benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy or restenosis.

The invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, which comprises an amount of a
10 compound of formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and 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,
15 anti-hormones, and anti-androgens.

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 an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating said disorder. Such disorders include
20 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 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
25 microbial infections including those associated with microbial pathogens selected from adenovirus, hantaviruses, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis*, and group A *Streptococcus*.

This invention also relates to a method of (and to a pharmaceutical composition for) treating abnormal cell growth in a mammal which comprises an amount of a compound of
30 formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, and an amount of one or more substances selected from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents, which amounts are together effective in treating said abnormal cell growth.

Anti-angiogenesis agents, such as MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors,
35 MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors, can be used in conjunction with a compound of formula 1 in the methods and pharmaceutical compositions described herein. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREX™

(alecoxib), valdecoxib, and rofecoxib. Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 96/33172 (published October 24, 1996), WO 96/27583 (published March 7, 1996), European Patent Application No. 97304971.1 (filed July 8, 1997), European Patent Application No. 99308817.2 (filed October 29, 1999), WO 98/07697 (published February 26, 1998), WO 98/03516 (published January 28, 1998), WO 98/34918 (published August 13, 1998), WO 98/34915 (published August 13, 1998), WO 98/33768 (published August 6, 1998), WO 98/30568 (published July 16, 1998), European Patent Publication 606,046 (published July 13, 1994), European Patent Publication 831,788 (published July 28, 1999), WO 90/05719 (published May 31, 1990), WO 99/52910 (published October 21, 1999), WO 99/52889 (published October 21, 1999), WO 99/29857 (published June 17, 1999), PCT International Application No. PCT/IB98/01113 (filed July 21, 1998), European Patent Application No. 99302232.1 (filed March 25, 1999), Great Britain patent application number 9912961.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application No. 60/148,464 (filed August 12, 1999), United States Patent 5,863,948 (issued January 26, 1999), United States Patent 5,861,510 (issued January 19, 1999), and European Patent Publication 780,388 (published June 25, 1997), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Preferred MMP-2 and MMP-9 inhibitors are those that have little or no activity inhibiting MMP-1. More preferred, are those that selectively inhibit MMP-2 and/or MMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (i.e. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13).

Some specific examples of MMP inhibitors useful in combination with the compounds of the present invention are AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, and the compounds recited in the following list:

3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbonyl-cyclopentyl)-amino]-propionic acid;

3-exo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide;

(2R, 3R) 1-[4-(2-chloro-4-fluoro-benzoyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide;

4-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide;

3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbonyl-cyclobutyl)-amino]-propionic acid;

4-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide;

3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-3-carboxylic acid hydroxyamide;

(2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-methyl-benzoyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide;

3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbamoyl-1-methyl-ethyl)-amino]-propionic acid;

3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(4-hydroxycarbamoyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-propionic acid;

5 3-exo-3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide;

3-endo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide; and

10 3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid hydroxamide;

and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs of said compounds.

The compounds of formula 1, and the pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof, can also be used in combination with signal transduction inhibitors, such as agents that can inhibit EGFR (epidermal growth factor receptor) responses, such as EGFR antibodies, EGF antibodies, and molecules that are EGFR inhibitors; VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitors; and erbB2 receptor inhibitors, such as organic molecules or antibodies that bind to the erbB2 receptor, for example, HERCEPTIN™ (Genentech, Inc. of South San Francisco, California, USA).

EGFR inhibitors are described in, for example in WO 95/19970 (published July 27, 1995), WO 98/14451 (published April 9, 1998), WO 98/02434 (published January 22, 1998), and United States Patent 5,747,498 (issued May 5, 1998). EGFR-inhibiting agents include, but are not limited to, the monoclonal antibodies C225 and anti-EGFR 22Mab (ImClone Systems Incorporated of New York, New York, USA), the compounds ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. of Annandale, New Jersey, USA), and OLX-103 (Merck & Co. of Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) and EGF fusion toxin (Seragen Inc. of Hopkinton, Massachusetts).

VEGF inhibitors, for example SU-5416 and SU-6668 (Sugen Inc. of South San Francisco, California, USA), can also be combined with a compound of formula 1. VEGF inhibitors are described in, for example in WO 99/24440 (published May 20, 1999), PCT International Application PCT/IB99/00797 (filed May 3, 1999), in WO 95/21613 (published August 17, 1995), WO 98/81422 (published December 2, 1998), United States Patent 5,834,504 (issued November 10, 1998), WO 98/50356 (published November 12, 1998), United States Patent 5,883,113 (issued March 16, 1999), United States Patent 5,886,020 (issued March 23, 1999), United States Patent 5,792,783 (issued August 11, 1998), WO 99/10349 (published March 4, 1999), WO 97/32858 (published September 12, 1997), WO 97/22596 (published June 26, 1997), WO 98/54083 (published December 3, 1998), WO 98/02438 (published January 22,

1998), WO 99/18755 (published April 8, 1999), and WO 98/02437 (published January 22, 1998), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Other examples of some specific VEGF inhibitors are IM862 (Cytran, Inc. of Kirkland, Washington, USA); anti-VEGF monoclonal antibody of Genentech, Inc. of South San Francisco, California; and angiozyme, a
5 synthetic ribozyme from Ribozyme (Boulder, Colorado) and Chiron (Emeryville, California).

ErbB2 receptor inhibitors, such as GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), and the monoclonal antibodies AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) and 2B-1 (Chiron), may be administered in combination with a compound of formula 1. Such erbB2 inhibitors include those described in WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO
10 99/35146 (published July 15, 1999), WO 99/35132 (published July 15, 1999), WO 98/02437 (published January 22, 1998), WO 97/13760 (published April 17, 1997), WO 95/19970 (published July 27, 1995), United States Patent 5,587,458 (issued December 24, 1998), and United States Patent 5,877,305 (issued March 2, 1999), each of which is herein incorporated by reference in its entirety. ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also
15 described in United States Provisional Application No. 60/117,341, filed January 27, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/117,346, filed January 27, 1999, both of which are herein incorporated by reference in their entirety.

Other antiproliferative agents that may be used with the compounds of the present invention include inhibitors of the enzyme farnesyl protein transferase and inhibitors of the
20 receptor tyrosine kinase PDGFR, including the compounds disclosed and claimed in the following United States patent applications: 09/221946 (filed December 28, 1998); 09/454058 (filed December 2, 1999); 09/501163 (filed February 9, 2000); 09/539830 (filed March 31, 2000); 09/202766 (filed May 22, 1997); 09/384339 (filed August 26, 1999); and 09/383755 (filed August 26, 1999); and the compounds disclosed and claimed in the following United
25 States provisional patent applications: 60/168207 (filed November 30, 1999); 60/170118 (filed December 10, 1999); 60/177718 (filed January 21, 2000); 60/168217 (filed November 30, 1999), and 60/200834 (filed May 1, 2000). Each of the foregoing patent applications and provisional patent applications is herein incorporated by reference in their entirety.

A compound of formula 1 may also be used with other agents useful in treating
30 abnormal cell growth or cancer, including, but not limited to, agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) antibodies, and other agents capable of blocking CTLA4; and anti-proliferative agents such as other farnesyl protein transferase inhibitors, for example the farnesyl protein transferase inhibitors described in the references cited in the "Background" section, *supra*. Specific CTLA4
35 antibodies that can be used in the present invention include those described in United States Provisional Application 60/113,647 (filed December 23, 1998) which is herein incorporated by reference in its entirety.

"Abnormal cell growth", as used herein, unless otherwise indicated, refers to cell growth that is independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition). This includes the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors) that proliferate by expressing a mutated tyrosine kinase or overexpression of a receptor tyrosine kinase; (2) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant tyrosine kinase activation occurs; (4) any tumors that proliferate by receptor tyrosine kinase activation; (5) any tumors that proliferate by aberrant serine/threonine kinase activation; and (6) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant serine/threonine kinase activation occurs.

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.

The term "halo", as used herein, unless otherwise indicated, includes fluoro, chloro, bromo or iodo. Preferred halo groups are fluoro and chloro.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, cyclic (including mono- or multi-cyclic moieties) or branched moieties. It is understood that for said alkyl group to include cyclic moieties it must contain at least three carbon atoms.

The term "cycloalkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having cyclic (including mono- or multi-cyclic) moieties.

The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl groups, as defined above, having at least one carbon-carbon double bond.

The term "alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl groups, as defined above, having at least one carbon-carbon triple bond.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl or naphthyl.

The term "alkoxy", as used herein, unless otherwise indicated, includes -O-alkyl groups wherein alkyl is as defined above.

The term "Me" means methyl, "Et" means ethyl, and "Ac" means acetyl.

The phrase "pharmaceutically acceptable salt(s)", as used herein, unless otherwise indicated, includes salts of acidic or basic groups which may be present in the compounds of the present invention. The compounds of the present invention that are basic in nature are capable of forming a wide variety of salts with various inorganic and organic acids. The acids that may be used to prepare pharmaceutically acceptable acid addition salts of such basic compounds are those that form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmacologically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate, bisulfate, phosphate, acid phosphate, isonicotinate, acetate, lactate, salicylate, citrate, acid citrate, tartrate,

5 pentothenate, bitartrate, ascorbate, succinate, maleate, gentisinate, fumarate, gluconate, glucuronate, saccharate, formate, benzoate, glutamate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamote [e.g., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)] salts. The compounds of the present invention that include a basic moiety, such as an amino group, may form pharmaceutically acceptable salts with various amino acids, in addition to the acids mentioned above.

The phrase "substantially pure", as used herein, unless otherwise indicated, refers to purity of chemical compounds wherein the said compounds are at least 90%, and in one embodiment at least 95%, and in one embodiment at least 99% pure.

10 Those compounds of the present invention that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline earth metal salts and, particularly, the calcium, magnesium, sodium and potassium salts of the compounds of the present invention.

15 Certain functional groups contained within the compounds of the present invention can be substituted for bioisosteric groups, that is, groups which have similar spatial or electronic requirements to the parent group, but exhibit differing or improved physicochemical or other properties. Suitable examples are well known to those of skill in the art, and include, but are not limited to moieties described in Patini et al., Chem. Rev., 1998, 98, 3147-3178 and references cited therein.

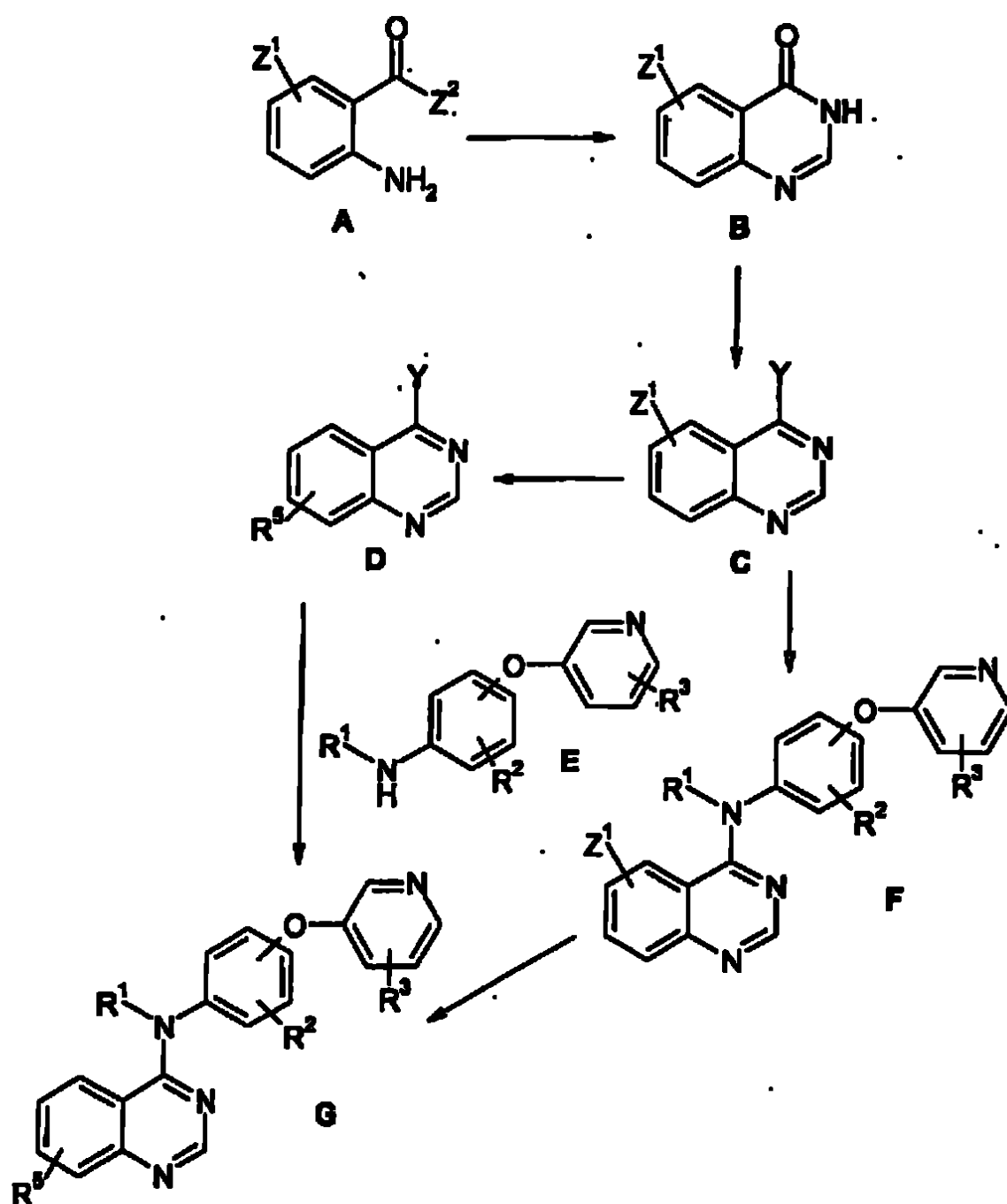
20 The compounds of the present invention may have asymmetric centers and therefore may exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to the use of all optical isomers and stereoisomers of the compounds of the present invention, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment that may employ or contain them. The compounds of formula 1 may also exist as tautomers. This invention relates to the use of all such tautomers and mixtures thereof.

25 The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, and the pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs thereof, which are identical to those recited in formula 1, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays.

16
Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula 1 of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing and methods of treating bacterial infections through administering prodrugs of compounds of the formula 1. Compounds of formula 1 having free amino, amido, hydroxy or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues is covalently joined through an amide or ester bond to a free amino, hydroxy or carboxylic acid group of compounds of formula 1. The amino acid residues include but are not limited to the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also includes 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone. Additional types of prodrugs are also encompassed. For instance, free carboxyl groups can be derivatized as amides or alkyl esters. Free hydroxy groups may be derivatized using groups including but not limited to hemisuccinates, phosphate esters, dimethylaminoacetates, and phosphoryloxymethylloxycarbonyls, as outlined in *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1998, 19, 115. Carbamate prodrugs of hydroxy and amino groups are also included, as are carbonate prodrugs, sulfonate esters and sulfate esters of hydroxy groups. Derivatization of hydroxy groups as (acyloxy)methyl and (acyloxy)ethyl ethers wherein the acyl group may be an alkyl ester, optionally substituted with groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities, or where the acyl group is an amino acid ester as described above, are also encompassed. Prodrugs of this type are described in *J. Med. Chem.* 1998, 39, 10. Free amines can also be derivatized as amides, sulfonamides or phosphoramides. All of these prodrug moieties may incorporate groups including but not limited to ether, amine and carboxylic acid functionalities.

SCHEME 1



-17-

General synthetic methods which may be referred to for preparing the compounds of the present invention are provided in United States patent 5,747,498 (issued May 5, 1998), United States patent application serial number 08/953078 (filed October 17, 1997), WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/02438 (published January 22, 1998), WO 98/40142 (published December 19, 1996), WO 98/09294 (published March 8, 1996), W 97/03088 (published January 30, 1997), WO 95/19774 (published July 27, 1995) and WO 97/13771 (published April 17, 1997). Additional procedures are referred to in WO00/44728 (published August 3, 2000), EP 1029853A1 (published August 23, 2000), and WO01/98277 (published December 12, 2001). The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entirety. Certain starting materials may be prepared according to methods familiar to those skilled in the art and certain synthetic modifications may be done according to methods familiar to those skilled in the art. A standard procedure for preparing 6-iodoquinazolinone is provided in Stevenson, T. M., Kazmierczak, F., Leonard, N. J., J. Org. Chem. 1988, 51, 5, p. 818. Palladium catalyzed Heck couplings are described in Heck et. al. Organic Reactions, 1982, 27, 345 or Cabri et. al. In Acc. Chem. Res. 1995, 28, 2.

Starting materials, the synthesis of which is not specifically described above, are either commercially available or can be prepared using methods well known to those of skill in the art.

In each of the reactions discussed or illustrated in the Schemes above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres are generally acceptable, and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

With reference to Scheme 1 above, the compound of formula 1 may be prepared by coupling the compound of formula D wherein R^6 is defined above, with an aniline of formula E wherein R^1 , R^2 , and R^3 are as defined above, in an anhydrous solvent, in particular a solvent selected from DMF (N,N-dimethylformamide), DME (ethylene glycol dimethyl ether), DCE (dichloroethane) and t-butanol, and phenol, or a mixture of the foregoing solvents, a temperature within the range of about 50-150°C for a period ranging from 1 hour to 48 hours. The heteroaryloxyanilines of formula E may be prepared by methods known to those skilled in the art, such as, reduction of the corresponding nitro intermediates. Reduction of aromatic nitro groups may be performed by methods outlined in Brown, R. K., Nelson, N. A. J. Org. Chem. 1954, p. 5149; Yuzle, R., Saldana, M., Walls, F., Tet. Lett. 1982, 23, 2, p. 147; or in WO 98/09294, referred to above. Appropriate heteroaryloxy nitrobenzene derivatives may be prepared from halo nitrobenzene precursors by nucleophilic displacement of the halide with an appropriate alcohol as described in Dinsmore, C.J. et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 10, 1997, 1345; Loupy, A. et. al., Synth. Commun., 20, 18, 1990, 2855; or Brunelle, D. J., Tet. Lett., 25, 32, 1984, 3383. Compounds of formula E in which R^1 is a C_1 - C_6 alkyl group may be prepared by reductive amination of the parent aniline with $R^1CH(O)$. The compound of formula D may be prepared by treating a compound of formula C, wherein Z^1 is an activating group, such

as bromo, iodo, $-N_3$ or $-OTf$ (which is $-OSO_2CF_3$), or the precursor of an activating group such as NO_2 , NH_2 or OH , with a coupling partner, such as a terminal alkyne, terminal alkene, vinyl halide, vinyl stannane, vinylborane, alkyl borane, or an alkyl or alkenyl zinc reagent. The compound of formula C can be prepared by treating a compound of formula B with a chlorinating reagent such as $POCl_3$, $SOCl_2$, or $ClC(O)C(O)Cl/DMF$ in a halogenated solvent at a temperature ranging from about $60^\circ C$ to $150^\circ C$ for a period ranging from about 2 to 24 hours which in turn can be treated with sodium aryloxide in solvent such as aromatic phenols at a temperature ranging from $25^\circ C$ to $90^\circ C$. In formula C and D, Y is $-Cl$ or $-OAr$, where Ar is an aryl group, such as phenyl.

Any compound of formula 1 can be converted into another compound of formula 1 by standard manipulations to the R^1 group. These methods are known to those skilled in the art and include a) removal of a protecting group by methods outlined in T. W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Second Edition, John Wiley and Sons, New York, 1991; and b) displacement of a leaving group (halide, mesylate, tosylate, etc) with a primary or secondary amine, thiol or alcohol to form a secondary or tertiary amine, thioether or ether, respectively.

The compounds of formula 1 that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of formula 1 from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding to the solution an appropriate mineral or organic acid.

These compounds of formula 1 that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of formula 1. Such non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium, calcium and magnesium, etc. These salts can easily be prepared by treating the corresponding

acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product. Since a single compound of the present invention may include more than one acidic or basic moieties, the compounds of the present invention may include mono, di or tri-salts in a single compound.

The compounds of the present invention are potent inhibitors of the erbB family of oncogenic and protooncogenic protein tyrosine kinases, in particular erbB2, and thus are all adapted to therapeutic use as antiproliferative agents (e.g., anticancer) in mammals, particularly in humans. In particular, the compounds of the present invention are useful in the prevention and treatment of a variety of human hyperproliferative disorders such as malignant and benign tumors of the liver, kidney, bladder, breast, gastric, ovarian, colorectal, prostate, pancreatic, lung, vulval, thyroid, hepatic carcinomas, sarcomas, glioblastomas, head and neck, and other hyperplastic conditions such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis) and benign hyperplasia of the prostate (e.g., BPH). It is, in addition, expected that a compound of the present invention may possess activity against a range of leukemias and lymphoid malignancies.

The compounds of the present invention may also be useful in the treatment of additional disorders in which aberrant expression ligand/receptor interactions or activation or signalling events related to various protein tyrosine kinases, are involved. Such disorders may include those of neuronal, glial, astrocytic, hypothalamic, and other glandular, macrophage, epithelial, stromal, and blastocytic nature in which aberrant function, expression, activation or signalling of the erbB tyrosine kinases are involved. In addition, the compounds of the present invention may have therapeutic utility in inflammatory, angiogenic and immunologic disorders involving both identified and as yet unidentified tyrosine kinases that are inhibited by the compounds of the present invention.

The compounds of the present invention may also be useful as biomarkers for the metabolism of *E*-2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide and may further be used to determine its rate of absorption and metabolic breakdown in mammals, such as humans.

The *in vitro* activity of the compounds of formula 1 may be determined by the following procedure.

The c-erbB2 kinase assay is similar to that described previously in Schrang et. al. Anal. Biochem. 211, 1993, p233-239. Nunc MaxiSorp 96-well plates are coated by incubation overnight at 37°C with 100 µL per well of 0.25 mg/mL Poly (Glu, Tyr) 4:1 (PGT) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) in PBS (phosphate buffered saline). Excess PGT is removed by

aspiration, and the plate is washed three times with wash buffer (0.1% Tween 20 in PBS). The kinase reaction is performed in 50 μ L of 50 mM HEPES (pH 7.5) containing 125 mM sodium chloride, 10 mM magnesium chloride, 0.1 mM sodium orthovanadate, 1 mM ATP, 0.48 mg/mL (24 ng/well) c-erbB2 intracellular domain. The intracellular domain of the erbB2 tyrosine kinase (amino acids 674-1255) is expressed as a GST fusion protein in Baculovirus and purified by binding to and elution from glutathione coated beads. The compound in DMSO (dimethylsulfoxide) is added to give a final DMSO concentration of about 2.5%. Phosphorylation was initiated by addition of ATP (adenosine triphosphate) and proceeded for 5 minutes at room temperature, with constant shaking. The kinase reaction is terminated by aspiration of the reaction mixture and subsequent washing with wash buffer (see above). Phosphorylated PGT is measured by 25 minutes of incubation with 50 μ L per well HRP-conjugated PY64 (Oncogene Science Inc. Uniondale, NY) anti-phosphotyrosine antibody, diluted to 0.2 mg/mL in blocking buffer (3% BSA and 0.05% Tween 20 in PBS). Antibody is removed by aspiration, and the plate is washed 4 times with wash buffer. The colorimetric signal is developed by addition of TMB Microwell Peroxidase Substrate (Kirkgaard and Perry, Gaithersburg, MD), 50 μ L per well, and stopped by the addition of 0.09 M sulfuric acid, 50 μ L per well. Phosphotyrosine is estimated by measurement of absorbance at 450 nm. The signal for controls is typically 0.6-1.2 absorbance units, with essentially no background in wells without the PGT substrate and is proportional to the time of incubation for 10 minutes. Inhibitors were identified by reduction of signal relative to wells without inhibitor and IC_{50} values corresponding to the concentration of compound required for 50% inhibition are determined. The compounds exemplified herein which correspond to formula 1 have IC_{50} values of $< 10 \mu$ M against erbB2 kinase.

The activity of the compounds of formula 1, *in vivo*, can be determined by the amount of inhibition of tumor growth by a test compound relative to a control. The tumor growth inhibitory effects of various compounds are measured according to the method of Corbett T.H., et al., "Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure", *Cancer Res.*, 35, 2434-2439 (1975) and Corbett T.H., et al., "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", *Cancer Chemother. Rep. (Part 2)*, 5, 169-186 (1975), with slight modifications. Tumors are induced in the left flank by subcutaneous (sc) injection of 1-5 million log phase cultured tumor cells (murine FRE-ErbB2 cells or human SK-OV3 ovarian carcinoma cells) suspended in 0.1 ml RPMI 1640 medium. After sufficient time has elapsed for the tumors to become palpable (100-150 mm³ in size/5-6 mm in diameter) the test animals (athymic female mice) are treated with test compound (formulated at a concentration of 10 to 15 mg/ml in 5 Gelucire) by the intraperitoneal (ip) or oral (po) route of administration once or twice daily for 7 to 10 consecutive days. In order to determine an anti-tumor effect, the tumor is measured in

millimeters with a Vernier caliper across two diameters and the tumor size (mm³) is calculated using the formula: Tumor size (mm³) = (length x [width]²)/2, according to the methods of Geran, R.J., et al. "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", Third Edition, Cancer Chemother. Rep., 3, 1-104 (1972). Results are expressed as percent inhibition, according to the formula: Inhibition (%) = (T_W_{control} - T_W_{test})/T_W_{control} x 100%. The flank site of tumor implantation provides reproducible dose-response effects for a variety of chemotherapeutic agents, and the method of measurement (tumor diameter) is a reliable method for assessing tumor growth rates.

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, peritoneal 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, the disposition of the compound and the discretion 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.

Advantageously, the present invention also provides kits for use by a consumer for treating disease. The kits comprise a) a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and b) instructions describing a method of using the pharmaceutical composition for treating the specific disease.

A "kit" as used in the instant application includes a container for containing the separate unit dosage forms such as a divided bottle or a divided foil packet. The container can be in any conventional shape or form as known in the art which is made of a pharmaceutically acceptable material, for example a paper or cardboard box, a glass or plastic bottle or jar, a re-sealable bag (for example, to hold a "refill" of tablets for placement into a different container), or a blister pack with individual doses for pressing out of the pack according to a therapeutic schedule. The container employed can depend on the exact dosage form involved, for example a conventional cardboard box would not generally be used to hold a liquid suspension. It is feasible that more than one container can be used together in a single package to market a single dosage form. For example, tablets may be contained in a bottle, which is in turn contained within a box.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process, recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of individual tablets or capsules to be packed or may have the size and shape to accommodate multiple tablets and/or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses accordingly and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are individually sealed or collectively sealed, as desired, in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a written memory aid, where the written memory aid is of the type containing information and/or instructions for the physician, pharmacist or subject, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested or a card which contains the same type of information. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday," ... etc ... "Second Week, Monday, Tuesday, ..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several tablets or capsules to be taken on a given day.

Another specific embodiment of a kit is a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter, which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds the patient when the next dose is to be taken.

In still another embodiment of the kits, the pharmaceutical composition may also comprise an additional compound that can be used in combination with a compound of the present invention, or the kit may comprise two pharmaceutical compositions: one containing a compound of the present invention and another containing an additional compound that can be used in combination with a compound of the present invention.

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 cisplatin, 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. 239382 such as N-(5-[1-(2,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino]-2-phenoyl)-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.

Administration of a combination of a compound of the present invention and an additional compound or additional compounds means that these compounds can be administered together as a composition or as part of the same unitary dosage form or in separate dosage forms, administered at the same time or at different times.

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, alginate 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 tabletting 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 elixirs 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
6 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 18th 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
10 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.

15 Where HPLC chromatography is referred to in the preparations and examples below, it was performed using a Waters Alliance HPLC system (2690 + 996 photodiode array). Preparative HPLC was performed using a Waters 717 autosampler, 996 PDA, 600 controller. Other details regarding the chromatographic procedures are provided within the examples below.

20 The compounds of the present invention may be synthetically prepared according to the scheme 1 shown above or alternatively they may be prepared using biotransformation techniques well known to those of ordinary skill in the art and as described below.

EXAMPLES

Example 1

25 General Method for Biotransformation

A biotransformation can be achieved by those skilled in the art by contacting the substance to be transformed, and other necessary reactants with a variety of living microorganisms or the enzymes derived from them under conditions suitable for a chemical
30 interaction to occur. Subsequently, the products of the reaction are separated and those of interest are purified for elucidation of their chemical structure and physical and biological properties. The enzymes can be present as: purified reagents, in crude extracts or lysates, in intact cells, in solution, in suspension, as covalently attached to a supporting surface, or imbedded in a permeable matrix (e.g., agarose or alginate beads). The substrate and other necessary reactants (e.g., water, air, cofactors) are supplied as the chemistry dictates.

35 Generally, the reaction is carried out in the presence of one or more liquid phases, aqueous and/or organic, to promote mass transfer of the reactants and products. The reaction may or may not be conducted aseptically. The conditions for monitoring the progress

of the reaction and the isolation of the products of the reaction will vary according to the physical properties of the reaction system and the chemistry of the reactants and products, and such variations will be appreciated by those of ordinary skill in the art.

The following are two examples of a laboratory-scale method for carrying out aerobic
5 biotransformations that can be exercised by those skilled in the art to produce compounds of interest. Nutrient medium (e.g., DOWA Medium: dextrose, yeast extract, dipotassium hydrogen phosphate, sodium chloride, soybean flour, water, adjusted to neutral pH) is added to one or more culture vessels (e.g., fermentation tubes or flasks) and then steam-sterilized. Each vessel is aseptically inoculated with growth from an agar culture, a suspension of
10 washed cells or spores, or broth from a liquid nutrient medium culture of the biotransforming microorganism. The vessels are mounted on a shaker designed for fermentation and shaken (e.g., rotary operation at 100-300 rpm) at an appropriate temperature (e.g., 20-40°C) long enough to promote the growth of the microorganism to a suitable population size (e.g., 1-3 days). The parent compound to be transformed (i.e., substrate) is dissolved in water or a
15 suitable water-miscible solvent (e.g., dimethylsulfoxide, dimethylformamide, ethyl alcohol, methyl alcohol). To each of the biotransformation vessels, the resulting solution is aseptically added to achieve the desired concentration of substrate (e.g., 0.1-0.2 mg/mL). The dosed vessels are mounted on the shaker and shaken as before, until the substrate has been converted to product(s) by microbial metabolism (e.g., 1-10 days). The contents of the
20 biotransformation vessel can be mechanically treated (e.g., by filtration or centrifugation) to separate undissolved solids and cells from the aqueous phase or extracted at a pH optimal for extraction of the desired compounds (water-immiscible organic solvents include, but are not limited to, methylene chloride or ethyl acetate). If separated, the solids can be extracted with a suitable water-miscible organic solvent (e.g., methanol). The solvent extract of the solids
25 and the aqueous phase content from the vessels are recovered, combined, and concentrated using suitable methods, e.g., solid phase extraction and drying under reduced pressure. The dried crude is redissolved in a solvent that is compatible with the purification method (e.g., acetonitrile, methanol, water, or HPLC mobile phase). Isolation and purification of the biotransformation product(s) can be achieved by, but not limited to, solid phase extraction
30 (SPE) followed by reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC).

The biotransformation product(s) can be monitored during chromatographic separation for example by UV-absorbance and photodiode array spectral profile. Fractions of the HPLC mobile phase containing the product(s) of interest are retained and the product(s) is/are extracted from the mobile phase using suitable methods, e.g., vacuum drying followed
35 by SPE or water-immiscible organic solvent extraction at a pH optimal for extraction of the desired compounds. The solvent eluate from SPE extraction is recovered, filtered to remove solids, and concentrated under reduced pressure to produce dried purified biotransformation

product(s). The chemical structure of the isolated product(s) is determined by mass spectroscopy (MS) and nuclear magnetic resonance (NMR).

Example 2

Preparation of 2-N-(3-(4-(3-Hydroxymethyl-4-(8-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-8-yl)-allyl)-2-methoxy-acetamide by microbial biotransformation

Fifty milliliters (50 mL) of YOWA Medium (anhydrous dextrose, 20 g; yeast extract, 5 g; dipotassium hydrogen phosphate, 5 g; sodium chloride, 5 g; soybean flour, 5 g; distilled water, 1 L; adjusted to pH 7.2 with 1N hydrochloric acid) were added to each of twenty-nine 250 mL Erlenmeyer flasks with foam plug closures and were steam-sterilized for 20 minutes at 15 psig and 121°C. Three flasks were aseptically inoculated with 0.5 mL of a cryogenically stored (-80°C) stock of *Streptomyces albulus* (ATCC 12757) mycelium. The inoculated flasks were mounted vertically on a rotary shaker (2-inch throw) and shaken at 210 rpm and 28°C for 2 days (inoculum stage). Then 5 mL of the inoculum stage culture was aseptically transferred to each of the remaining 26 flasks (biotransformation stage). The inoculated biotransformation flasks were mounted vertically on a rotary shaker (2-inch throw) and shaken at 210 rpm and 28°C for 2 days. The methanesulfonate salt of 2-Methoxy-N-(3-(4-(3-methyl-4-(8-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino)-quinazolin-8-yl)-allyl)-acetamide (i.e., substrate) was dissolved in dimethylsulfoxide (10 mg/mL). To each of the twenty-six biotransformation flasks, 0.5 mL of the resulting solution was aseptically added to give an initial substrate concentration of 0.1 mg/mL (130 mg total in 26 flasks). The dosed flasks were remounted vertically on the rotary shaker and shaken at 210 rpm and 28°C for an additional 3 days. At the end of the 3-day biotransformation period, contents of the biotransformation flasks were combined. The pH of the whole broth was adjusted to 8.5 with 1N sodium hydroxide. The resulting broth was extracted twice with an equal volume of ethyl acetate. The organic phase was concentrated using a rotary evaporator (40°C water bath) then taken to dryness under reduced pressure (Savant Speedvac, low heat, full vacuum setting). Dimethylsulfoxide (0.4 mL) was added to this residue which was then loaded onto a preconditioned Waters C18 SepPak (5 g) for solid phase extraction (the cartridge was preconditioned as per manufacturer's directions). After loading, the column was washed with 24 mL distilled water followed by 24 mL of 25% methanol in water, then 24 mL of 50% methanol in water to remove unwanted material. The compound of interest was eluted with 24 mL 75% methanol in water. The 75% methanol in water fractions were dried under reduced pressure (Savant Speedvac, low temperature setting, full vacuum setting) overnight. Methanol was added to each of the tubes, combining the residues (approximately 0.8 mL) for reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC Method 1) to isolate the compound of interest.

-27-

HPLC Method 1Column: Waters SymmetryPrep C18 5 μ 19 x 200 mm.

Mobile phase: linear gradient from 0-20 min.

90:10 to 50:50 over 20 minutes; step to 10:90 at 20.5 min;
hold at 10:90 for 7 minutes(aqueous buffer [5 mM ammonium acetate, pH 4.5]:
acetonitrile)

Flow rate: 12 mL/min.

Monitor: UV absorbance at 254 nm; photodiode array at 200-
400 nm

Run Time: 27 min.

The title compound had a retention time of approximately 17.2 minutes. HPLC fractions containing the title compound were collected. The pH of the eluate was adjusted to ~8.8 with 1N NaOH then extracted twice with an equal volume of dichloromethane. An aliquot of the organic phase was taken to dryness under a stream of nitrogen gas (40°C water bath) and resuspended in methanol for reversed phase high performance liquid chromatography (HPLC Method 2) for analysis. The compound of interest had a retention time of approximately 14.7 minutes in this analytical assay. The parent compound eluted at approximately 19.3 minutes in the same assay.

HPLC Method 2Column: Waters Symmetry C18 5 μ ; 2.1 x 150 mm.

Mobile phase: linear gradient from 0-20 min;

90:10 to 50:50 over 20 minutes; step to 10:90 at 20.5 min; hold at
10:90 for 7 minutes;

(aqueous buffer [5 mM ammonium acetate, pH 4.5]: acetonitrile)

Flow rate: 0.3 mL/min.

Monitor: UV absorbance at 254 nm; photodiode array at 200-
400 nm

Run Time: 30 min.

The remaining organic phase was concentrated using a rotary evaporator under reduced pressure (40°C water bath) then taken to dryness under reduced pressure (Savant Speedvac, low temperature setting, full vacuum setting). The compound of interest (15.8 mg) was isolated as a yellow powder.

It had UV-light absorbance maxima (λ_{max}) at 242.6 nm, 312.6 nm, and 347 nm. Mass spectrometry: m/z = 486.5.

^1H (CD_3OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.66 (d, J =1.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J =2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J =8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J =8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J =8.7 Hz,

1H), 7.81 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.7, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 1H) 6.78 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.64 (dt, J=15.9, 5.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.14 (dd, J=5.5, 1.2Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.79 (s, 3H). ¹³C (CD₃OD) δ 171.6, 161.2, 160.9, 160.8, 164.8, 151.1, 150.4, 150.0, 139.0, 137.9, 134.8, 134.8, 134.3, 132.9, 132.7, 130.8, 128.9, 128.2, 125.9, 125.7, 121.2, 120.0, 119.9, 114.3, 71.7, 68.8, 58.7, 40.8, 18.9.

Example 3

Preparation of E-N-[3-[4-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yloxy)-3-methyl-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl]-2-methoxy-acetamide

The compound of interest E-N-[3-[4-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yloxy)-3-methyl-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl]-2-methoxy-acetamide was prepared using the procedure described in Example 2 with the following differences as noted below:

The microorganism used was *Streptomyces rimosus* (ATCC 23265) mycelium (instead of *Streptomyces albulus* (ATCC 12787) mycelium). The dosed flasks were shaken for an additional 5 days (instead of 3 days). The title compound had a retention time of approximately 18.5 minutes, using HPLC Method 1 of Example 2. After the HPLC-fractions (from HPLC Method 1) were collected, the eluate was then extracted twice with an equal volume of dichloromethane (no pH adjustment of eluate was carried out). The compound of interest had a retention time of approximately 15.3 minutes according to the second high performance liquid chromatography (HPLC Method 2). The parent compound eluted at approximately 19.3 minutes in the same assay. The compound of interest (10.4 mg) was isolated as a yellow powder.

The compound had UV-light absorbance maxima (λ_{max}) at 242.6 nm, 312.6 nm, and 347 nm. Mass spectrometry: m/z= 486.8.

¹H (CD₃OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.7, 2.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.53 (dt, J=15.9, 5.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). ¹³C (CD₃OD) δ 171.6, 159.3, 168.1, 164.3, 153.7, 151.2, 147.1, 138.0, 138.7, 136.3, 131.9, 130.7, 130.1, 128.5, 127.0, 126.0, 126.4, 123.1, 122.2, 120.4, 120.3, 115.6, 71.7, 64.2, 58.8, 40.8, 15.4.

Example 4

Preparation of E-3-[4-[3-Methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-acrylic acid

To a cooled (0°C) stirred suspension of NaH (4.8 g, 60%, 0.12 mol) in anhydrous DMF (50 ml) was added dropwise a solution of PhOH (11.3 g, 0.12 mol) in dry DMF (50 mL). After the addition, 4-chloro-6-iodoquinazoline (29 g, 0.1 mol) was added portionwise. Thereafter the cooling bath was removed and the resulting solution was stirred at room

temperature for 1.5 h, quenched with water (300 mL). The product precipitated and was extracted with EtOAc (400 mL). The separated organic layer was washed with aq. NaOH, water, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to give 8-iodo-4-phenoxyquinazoline as off-white solid (32.9 g, 94%). Crystallization from EtOAc gave white soft and short needle crystals.

5 A mixture of 8-iodo-4-phenoxyquinazoline (3.5 g, 10 mmol), as prepared in the preceding paragraph, methyl acrylate (5g, 70 mmol), Pd(OAc)₂ (140 mg, 0.62 mmol) and Ph₃P (320 mg, 1.22 mmol) in Et₃N/DMF was purged with N₂ and the pressure reaction vessel was tightly capped. The reaction was then heated on an oil-bath at 110°C with stirring. Thin layer chromatography indicated that the reaction was complete after 3 hours. The product mixture was then transferred to a round bottomed flask and purged with a stream of N₂ to remove the methyl acrylate. The residue was then dissolved in ethyl acetate, washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated to give crude E-3-(4-Phenoxy-quinazolin-6-yl)-acrylic acid methyl ester as yellow solid which was recrystallized from ethyl acetate to yield 2.3 g (70%) of pale yellow crystalline solid in two crops.

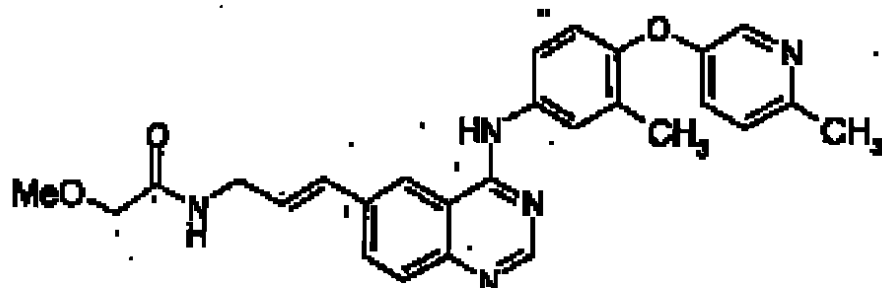
10 A mixture of the product (E-3-(4-Phenoxy-quinazolin-6-yl)-acrylic acid methyl ester) from the preceding paragraph (307 mg, 1 mmol) and the desired aniline (215 mg, 1 mmol) was taken up in phenol (2 g) and the resultant mixture heated at 100°C on an oil-bath and a clear solution was obtained. After heating 20h, the brown solution was distilled under reduced pressure to remove phenol. The residue was partitioned between dilute NaOH and methylene chloride. The separated organic layer was washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated to give the crude product, which was purified by chromatography to give pure E-3-(4-[3-Methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-acrylic acid methyl ester (480 mg).

25 A mixture of the methyl ester (450 mg, 1 mmol) and LiOH·H₂O (0.63 g, 15 mmol) in methanol/water (10/1 mL) was refluxed for 3 h. After cooling the reaction was neutralized with acetic acid (0.9 g, 15 mmol) in 2 mL of H₂O to pH 6.0. A clear solution was obtained initially and the acid product precipitated later as a yellow solid, which was collected by vacuum filtration and dried to give the final product E-3-(4-[3-Methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-acrylic acid as a yellow solid (280 mg, 68%).

30 ¹H (CD₃OD): δ 2.24 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.70 (d, J=16 Hz, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.78 (d, J=16 Hz, 1H), 8.1 (m, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H). m/z (ES+) (M+1) 413.4. HPLC R_t=4.831 min.

The compounds of the present invention can also be produced in mixtures as metabolites of the E-2-Methoxy-N-(3-(4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl)-allyl)-acetamide whose structure is shown below.

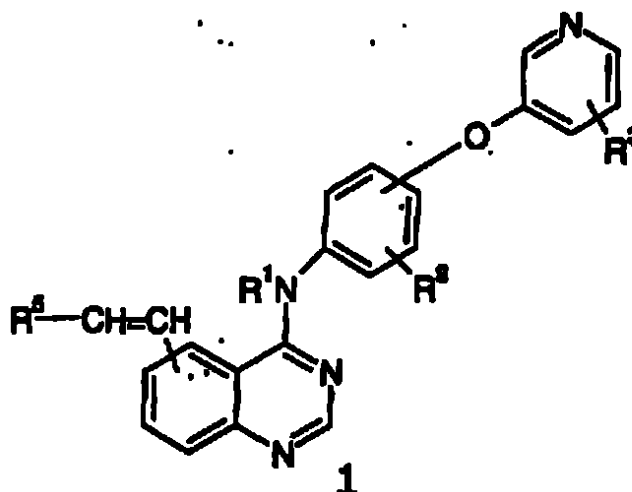
35



As such, E-2-Methoxy-N-(3-[4-[5-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl]-allyl)-acetamide can be incubated with mouse, rat, monkey, dog, and human hepatic tissue preparations (slices, homogenates, hepatocytes, microsomes) or with recombinaⁿt enzymes (e.g., human CYP containing insect cell microsomes). Bile, urine, and plasma samples can be collected, and further worked up to obtain samples of mixtures of metabolites. These samples can then be subjected to separation by HPLC, and analyzed by standard instrumentation techniques such as mass spectrometry, NMR and UV.

What is claimed is:

1. A compound of the formula 1



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, wherein:

5. R^1 is selected from the group consisting of H and C_1-C_6 alkyl;

R^2 is selected from the group consisting of H, C_1-C_{10} alkyl, C_1-C_6 alkoxy, and C_1-C_6 hydroxyalkyl group;

R^3 is selected from the group consisting of H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, and $C(O)OR^4$ wherein R^4 is selected from the group consisting of H and C_1-C_6 alkyl;

10. R^5 is selected from the group consisting of $-C(O)OH$ and $-(CR^6R^7)_m-NR^1R^8$ wherein m is an integer from 0 to 3; each R^6 and R^7 is independently selected from the group consisting of H and C_1-C_6 alkyl, and wherein R^8 is selected from the group consisting of C_1-C_6 alkyl and $-C(O)-(CR^6R^7)_m-O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$; wherein the compound of formula 1 is further optionally substituted by a hydroxy or an O-glucuronic acid substituent.

15. 2. The compound according to claim 1, wherein R^1 is H, R^2 is hydroxymethyl, R^3 is methyl, and R^5 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

3. The compound according to claim 1, wherein R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is hydroxymethyl, and R^5 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

4. The compound of to claim 1, wherein R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is methyl, and
20 R^5 is $-C(O)OH$.

5. The compound according to claim 1, wherein R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is $-COOH$, and R^5 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

6. The compound according to claim 1, wherein the compound of formula 1 further comprises a hydroxy substituent, and wherein R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is methyl, and R^5 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.
25

7. The compound according to claim 1, wherein the compound of formula 1 further comprises a hydroxy substituent, and wherein R^1 is H, R^2 is methyl, R^3 is hydroxymethyl, and R^5 is $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

8. The compound according to claim 1, wherein R^1 is H, R^2 is hydroxymethyl, R^3 is methyl, and R^4 is $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_2\text{OH}$.

9. The compound according to claim 1, wherein the compound of formula 1 further comprises an O -glucuronic acid substituent.

5 10. The compound according to claim 1, wherein said compound is substantially pure.

11. A method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal comprising administering to said mammal an amount of a compound of claim 1 that is effective in treating abnormal cell growth.

10 12. A pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a mammal comprising an amount of a compound of claim 1 that is effective in treating abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier.

13. A method of determining if a patient has been administered *E*-2-Methoxy-N-(3-{4-[3-methyl-4-(6-methyl-pyridin-3-yloxy)-phenylamino]-quinazolin-6-yl}-allyl)-acetamide; the
15 method comprising the step of determining if a plasma, urine, bile or fecal sample obtained from the patient shows the presence of the compound of claim 1.

14. A kit for the treatment of abnormal cell growth comprising a) a pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and b) instructions describing a method of using the pharmaceutical
20 composition for treating the abnormal cell growth.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IS 03/05826

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/517 C07D401/12 A61P35/00

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

B. FIELD SEARCHED

Abstract documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Document(s) searched other than abstract documentation in the extent that such documents are included in the fields searched

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

EPD-Internal, MPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Description 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) page 24, line 39 -page 29, line 19; claims; examples 182,209,210,322,365,379,380	1-14
A	WO 2001 021596 A (ASTRAZENECA AB, SWED.;ASTRAZENECA UK LIMITED) 29 March 2001 (2001-03-29) page 266, line 26 -page 272, line 30; claims; examples 529,530	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of item C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art, which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other specification (no specificity)
- *O* document relating 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 substantiate 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

12 March 2004

Date of mailing of the international search report

24/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1610, 6016 Paterbosch 2
NL - 2000 BA Rotterdam
Tel. (+31-70) 540-5540, Telex 31 651 Apo nl
Fax (+31-70) 540-5045

Authorized officer

Gavrillu, D

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 13 is directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Although claim 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.2

The present Claims 1-10 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which the protection is sought is not clearly defined. The functional term "prodrug" does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. It is thus unclear which specific compounds fall within the scope of the said claims. A lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search impossible. Consequently, the search does not include prodrugs of the compounds of formula I.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 65.1(a) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/05826

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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 34(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 what justifying an additional fee, the Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB 03/05826

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
		BR 107268 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	28-12-2002
		US 2002169168 A1	14-11-2002
WO 2001021596 A	29-03-2001	AU 7301000 A	24-04-2001
		BR 106492 A	31-01-2003
		BR 0014116 A	21-03-2002
		CA 2384291 A1	29-03-2001
		CN 1391562 T	15-01-2003
		CZ 20021009 A3	12-06-2002
		EE 200200119 A	15-04-2003
		EP 1218354 A1	03-07-2002
		WO 0121596 A1	29-03-2001
		HU 0300059 A2	28-07-2003
		JP 2003509499 T	11-03-2003
		NO 20021399 A	30-04-2002
		SK 3822002 A3	08-10-2002
		ZA 200202234 A	19-06-2003

**DERIVADOS 4-ANILINO QUINAZOLINA PARA EL
TRATAMIENTO DEL CRECIMIENTO CELULAR ANORMAL**

Antecedentes de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevos derivados bicíclicos que son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal, tal como cáncer, en mamíferos. Esta invención se refiere también a un procedimiento de uso de dichos compuestos en el tratamiento del crecimiento celular anormal en mamíferos, especialmente seres humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen
10 dichos compuestos.

 Es sabido que una célula puede volverse cancerosa en virtud de la transformación de una porción de su ADN en un oncogén (concretamente un gen que, al activarse, conduce a la formación de células tumorales malignas). Muchos oncogenes codifican proteínas que son tirosina quinasas aberrantes
15 capaces de causar la transformación celular. Como alternativa, la sobreexpresión de una tirosina quinasa protooncogénica normal puede dar como resultado también trastornos proliferativos, dando como resultado a veces un fenotipo maligno.

 Las tirosina quinasas de receptor son enzimas que atraviesan la
20 membrana celular y poseen un dominio de unión extracelular para factores de crecimiento tales como factor de crecimiento epidérmico, un dominio transmembrana y una porción intracelular que funciona como quinasa para fosforilar residuos de tirosina específicos en proteínas, y por tanto influir sobre la proliferación celular. Los ejemplos de tirosina quinasas de receptor incluyen
25 c-erbB-2 (HER2), c-met, tie-2, PDGFr, FGFr y VEGFR. Es sabido que dichas

-2-

quinasas se expresan frecuentemente de forma aberrante en cánceres humanos comunes tales como cáncer de mama, cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago, leucemia y cáncer de ovario, bronquial o pancreático. Es bien sabido que ERBB2 (precursor de la proteína

5 tirosina quinasa erbB2 (también conocido como precursor de la proteína c-erbB-2 o proteína erbB2 transformadora relacionada con quinasa)) es un protooncogén que codifica una tirosina quinasa de receptor unida a membrana de la familia del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR). Se sobreexpresa en diversos tipos de cáncer tales como cánceres de mama,

10 ovario, estómago, páncreas y colorrectal. La erbB2 tiene un posible papel en la proliferación de células tumorales, invasión tumoral y metástasis tumoral y resistencia a fármacos.

En consecuencia, se ha reconocido que los inhibidores de las tirosina

15 quinasas de receptor son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerosas de mamífero. Por ejemplo, la erbstatina, un inhibidor de tirosina quinasa, atenúa selectivamente el crecimiento en ratones desnudos atímicos de un carcinoma mamario humano transplantado que expresa la tirosina quinasa de receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR), pero no tiene efecto sobre el crecimiento de otro carcinoma que no expresa el

20 receptor EGF. Por tanto, los compuestos de la presente invención, que son inhibidores selectivos de ciertas tirosina quinasas de receptor, son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal, en particular cáncer, en mamíferos. Además de las tirosina quinasas de receptor, los compuestos de la presente invención pueden exhibir también actividad inhibidora frente a una variedad de

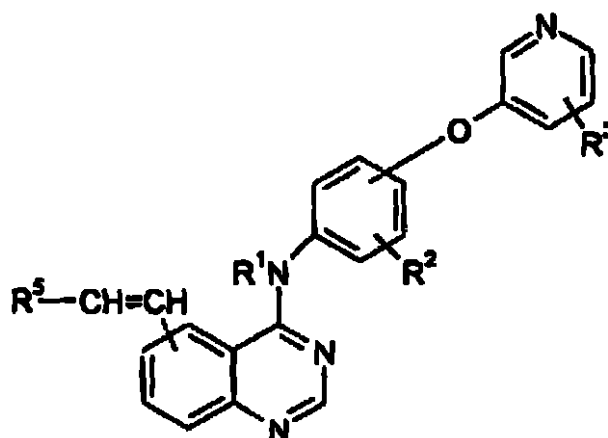
25 otras tirosina quinasas no de receptor (por ejemplo: lck, src, abl) o serina /

treonina quinasas (por ejemplo quinasas dependientes de ciclina).

Otros diversos compuestos, tales como derivados de estireno, han mostrado poseer también propiedades inhibitoras de tirosina quinasa. Más recientemente, cinco publicaciones de patente europeas, a saber EP 0 566 226
5 A1 (publicada el 20 de octubre de 1993), EP 0 602 851 A1 (publicada el 22 de junio de 1994), EP 0 635 507 A1 (publicada el 25 de enero de 1995), EP 0 635 498 A1 (publicada el 25 de enero de 1995) y EP 0 520 722 A1 (publicada el 30 de diciembre de 1992), se refieren a ciertos derivados bicíclicos, en particular derivados de quinazolina, que poseen propiedades anticancerosas que son el
10 resultado de sus propiedades inhibitoras de tirosina quinasa. Además, la solicitud de patente mundial WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre de 1992), se refiere a ciertos compuestos aro y heteroarilo bis-mono- y bicíclicos como inhibidores de tirosina quinasa que son útiles para inhibir la proliferación celular anormal. Las solicitudes de patente mundiales WO 96/16960 (publicada
15 el 6 de junio de 1996), WO 96/09294 (publicada el 6 de marzo de 1996), WO 97/30034 (publicada el 21 de agosto de 1997), WO 98/02434 (publicada el 22 de enero de 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero de 1998) y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero de 1998), se refieren también a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de tirosina quinasa
20 que son útiles para el mismo propósito. Otras solicitudes de patente que se refieren a compuestos anticancerosos son la solicitud de patente mundial WO 00/44728 (publicada el 3 de agosto de 2000), el documento EP 1029853A1 (publicado el 23 de agosto de 2000) y WO 01/98277 (publicada el 12 de diciembre de 2001), todas las cuales se incorporan a la presente memoria
25 como referencia en su totalidad.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1



5

1

o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que;

R^1 se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 ;

R^2 se selecciona del grupo constituido por H, grupos alquilo C_1-C_{10} ,
10 alcoxi C_1-C_6 e hidroxialquilo C_1-C_6 ;

R^3 se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 y $C(O)OR^4$, estando seleccionado R^4 del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 ;

R^5 se selecciona del grupo constituido por $-C(O)OH$ y $-(CR^6R^7)_m-NR^1R^6$,
15 en la que m es un número entero de 0 a 3; cada R^6 y R^7 está independientemente seleccionado del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 , y en la que R^6 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_6 y $-C(O)-(CR^6CR^7)_m-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$; y en la que el compuesto de fórmula 1 está opcionalmente sustituido además con un hidroxí o un sustituyente ácido O-

glucurónico.

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1 mediante biotransformación microbiana, que comprende poner en contacto un cultivo de un microorganismo en un medio
5 nutriente adecuado para el citado microorganismo con *E*-2-metoxi-*N*-(3-(4-(3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida o una sal del mismo y aislar el compuesto.

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1, que comprende la etapa de preparar el compuesto *in*
10 *vivo*.

La invención se refiere además a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1, que comprende la etapa de preparar el compuesto sintéticamente.

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar *E*-*N*-
15 (3-(4-(3-hidroximetil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)-2-metoxiacetamida, que comprende poner en contacto un cultivo del microorganismo *Streptomyces albulus* en un medio nutriente adecuado para el citado microorganismo con la sal metanosulfonato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-(4-(3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida y aislar la
20 *E*-*N*-(3-(4-(3-hidroximetil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)-2-metoxiacetamida.

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar *E*-*N*-
(3-(4-(4-(6-hidroximetilpiridin-3-iloxi)-3-metilfenilamino]quinazolin-6-il)alil)-2-
metoxiacetamida, que comprende poner en contacto un cultivo del
25 microorganismo *Streptomyces rimosus* en un medio nutriente adecuado para el

citado microorganismo con la sal metanosulfonato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida y aislar la *E*-*N*-(3-{4-[4-(6-hidroximetilpiridin-3-iloxi)-3-metilfenilamino]quinazolin-6-il}alil)-2-metoxiacetamida.

5 La invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anormal (tal como cáncer) en un mamífero, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1 que es eficaz para tratar el crecimiento celular anormal.

 La invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento
10 del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1 que es eficaz para tratar el crecimiento celular anormal en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de
15 crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un
20 mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1 que es eficaz para tratar el crecimiento celular anormal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

 La presente invención se refiere además a un procedimiento de determinación de si se ha administrado a un paciente *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-
25 metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida,

-7-

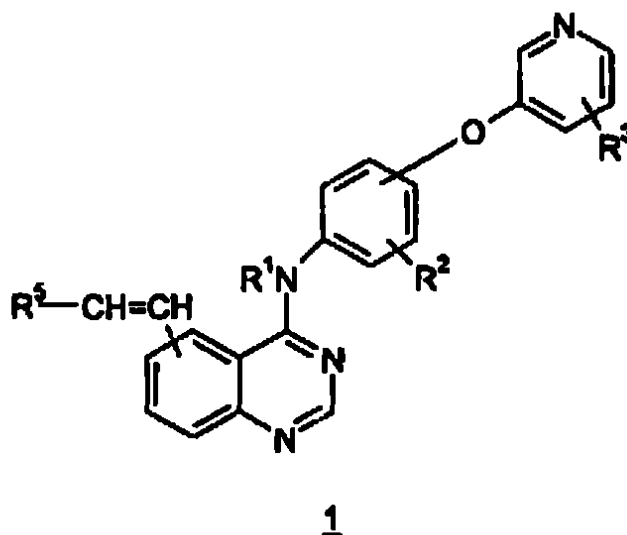
comprendiendo el procedimiento la etapa de determinar si una muestra de plasma, orina, bilis o fecal obtenida del paciente muestra la presencia del compuesto anteriormente citado de fórmula 1.

La presente invención se refiere también a un kit para el tratamiento del crecimiento celular anormal, que comprende a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula 1 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la composición farmacéutica para tratar el crecimiento celular anormal.

10

Descripción detallada de la invención

Esta invención se refiere a un compuesto de fórmula 1



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 ;

R^2 se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_6 e hidroxiálquilo C_1-C_6 ;

R^3 se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 y $C(O)OR^4$, en la que R^4 está seleccionado del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 :

R^4 se selecciona del grupo constituido por $-C(O)OH$ y $-(CR^5R^7)_m-NR^1R^2$,
 5 en la que m es un número entero de 0 a 3; cada R^5 y R^7 se selecciona independientemente del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 , y en la que R^6 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_6 y $-C(O)-(CR^4CR^7)_m-O(\text{alquilo } C_1-C_6)$; y en la que el compuesto de fórmula 1 está opcionalmente sustituido además con un hidroxilo o un sustituyente ácido O-glucurónico.

10 En una realización preferida, el compuesto de fórmula 1 es sustancialmente puro. Las formas sustancialmente puras del compuesto de fórmula 1 pueden obtenerse, por ejemplo, mediante síntesis química, *in vivo* o biotransformación, como se indica con detalle a continuación.

En una realización específica, en el compuesto de fórmula 1 R^1 es H, R^2
 15 es hidroximetilo, R^3 es metilo y R^5 es $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

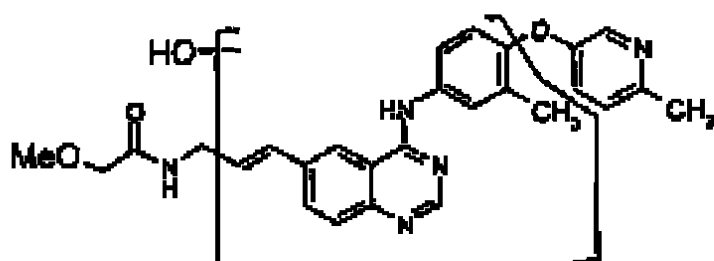
En otra realización específica, R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es hidroximetilo y R^5 es $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

En otra realización específica, R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^5 es $-C(O)OH$.

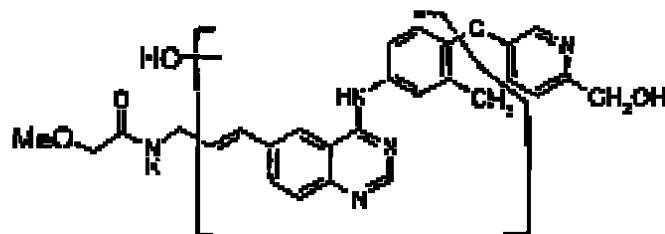
20 En otra realización específica, R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es $COOH$ y R^6 es $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

En otra realización específica, en la que el compuesto de fórmula 1 comprende además un sustituyente hidroxilo, R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^5 es $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$. En una realización, el resto hidroxilo es un
 25 sustituyente en la porción entre corchetes de la molécula como se muestra a

continuación:



En otra realización específica, en la que el compuesto de fórmula 1 comprende además un sustituyente hidroxilo, R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es hidroximetilo y R^5 es $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$. En una realización, el resto hidroxilo es un sustituyente en la porción entre corchetes de la molécula como se muestra a continuación:



En otra realización específica, R^1 es H, R^2 es hidroximetilo, R^3 es metilo y R^5 es $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$.

En otra realización específica, el compuesto de fórmula 1 comprende además un sustituyente ácido -O-glucurónico. En una realización, el sustituyente ácido -O-glucurónico está en el anillo quinazolina; en una realización en la parte "fenilo" del grupo fenilamino; en una realización en el anillo de piridina; y en una realización en la cadena acíclica unida al grupo fenilo del anillo de quinazolina.

Los compuestos preferidos específicos de la presente invención incluyen aquellos seleccionados del grupo constituido por:

N-(3-(4-(3-hidroximetil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)quinazolin-6-

l)alil)-2-metoxiacetamida;

N-(3-{4-[4-(6-hidroxi-4-metilpiridin-3-iloxi)-3-metilfenilamino]quinazolin-6-

il)alil)-2-metoxiacetamida;

Ácido 3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-

5 il)acrilico;

Ácido 5-{4-[6-[3-(2-metoxiacetilaminopropenil]quinazolin-4-ilamino)-2-

metilfenoxi]piridin-2-carboxílico;

2-hidroxi-*N*-(3-{4-[3-hidroxi-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-

quinazolin-6-il)alil)acetamida;

10 y las sales, profármacos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

El compuesto de fórmula 1 puede existir tanto en formas isoméricas geométricas *cis* (Z) como *trans* (E). En una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula 1 son isómeros geométricos E.

15 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como patrones analíticos para estudios de metabolismo *in vitro* o *in vivo* o como intermedios para la síntesis química o biosíntesis de nuevas entidades químicas. Los metabolitos pueden aislarse en forma de sólidos o en solución.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también para
20 identificar pacientes a los que se ha administrado *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida o una sal o profármaco de la misma o sal de un profármaco farmacéuticamente aceptables. Para identificar a un paciente al que se ha administrado *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il)alil)acetamida o una sal o
25 profármaco de la misma o una sal de un profármaco farmacéuticamente

aceptables de la misma, se toma una muestra de suero, orina, fecal o biliar del paciente y en la muestra se analiza la presencia de uno o más compuestos de la presente invención.

Un procedimiento de análisis de los compuestos de la presente invención es utilizando cromatografía y espectroscopía de masas. Otros procedimientos de análisis son bien conocidos por los expertos en la técnica. La presencia de uno o más compuestos de la presente invención en una muestra de suero, orina, fecal o biliar indica que se ha administrado al paciente E-2-metoxi-N-(3-(4-(3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)quinazolin-6-il)etil)acetamida o una sal o profármaco de la misma o una sal de un profármaco farmacéuticamente aceptables.

En los procedimientos de tratamiento de la presente invención, puede administrarse un compuesto de la presente invención a un paciente directamente, tal como en un comprimido, o el compuesto puede administrarse produciéndose en el cuerpo del paciente mediante el metabolismo. Además, la vía de administración y dosificación del compuesto que da lugar a un compuesto de la presente invención mediante el metabolismo puede variarse, según se desee, para obtener la concentración *in vivo* y la tasa de producción deseadas de un compuesto de la presente invención.

Esta invención se refiere también a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1 mediante biotransformación microbiana, que comprende poner en contacto un cultivo de un microorganismo en un medio nutriente adecuado para el citado microorganismo con E-2-metoxi-N-(3-(4-(3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino)quinazolin-6-il)etil)acetamida o una sal de la misma y aislar el compuesto.

En una realización, el microorganismo es un actinomiceto, y en una realización es un hongo.

Esta invención se refiere también a un procedimiento para preparar *E-N*-(3-{4-[3-hidroximetil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)-2-

5 metoxiacetamida que comprende: poner en contacto un cultivo del microorganismo *Streptomyces albulus* en un medio nutriente adecuado para el citado microorganismo con la sal metanosulfonato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida y aislar la *E-N*-(3-{4-[3-hidroximetil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)-2-
10 metoxiacetamida.

En una realización preferida, el medio nutriente adecuado para *Streptomyces albulus* es medio IOWA.

Esta invención se refiere también a un procedimiento para preparar *E-N*-(3-{4-[4-(6-hidroximetilpiridin-3-iloxi)-3-metilfenilamino]quinazolin-6-il}alil)-2-

15 metoxiacetamida, que comprende: poner en contacto un cultivo del microorganismo *Streptomyces rimosus* en un medio nutriente adecuado para el citado microorganismo con la sal metanosulfonato de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida y aislar la *E-N*-(3-{4-[4-(6-hidroximetilpiridin-3-iloxi)-3-metilfenilamino]quinazolin-6-il}alil)-2-
20 metoxiacetamida.

En una realización preferida, el medio nutriente adecuado para *Streptomyces rimosus* es medio IOWA.

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1, que comprende la etapa de preparar el compuesto *in vivo* (concretamente el compuesto se produce en el cuerpo).
25

La invención se refiere también a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1, que comprende la etapa de preparar el compuesto sintéticamente.

Esta invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, como se define anteriormente, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal. En una realización de este procedimiento, el crecimiento celular anormal es cáncer, incluyendo pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello del útero, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de sistema endocrino, cáncer de glándula tiroidea, 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 cápsula renal, carcinoma de pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), 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 del citado procedimiento, el citado crecimiento celular anormal es una enfermedad

proliferativa benigna incluyendo, pero sin limitación, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restenosis.

Esta invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar al
5 citado mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo que es eficaz para tratar el crecimiento celular anormal en combinación con un agente antitumoral
seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de
10 crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

Esta invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un
15 ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, como se define anteriormente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar el crecimiento celular anormal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En
una realización de la citada composición, el citado crecimiento celular anormal
20 es cáncer, incluyendo pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer óseo, cáncer pancreático, cáncer dérmico, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de
25 cuello del útero, carcinoma de vagina, carcinoma de 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, 5 cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de célula renal, carcinoma de pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario de 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 la citada composición farmacéutica, el citado 10 crecimiento celular anormal es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo pero sin limitación, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restenosis.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser 15 humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, como se define anteriormente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para tratar el crecimiento celular anormal en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, 20 agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas y antiandrógenos.

Esta invención se refiere también a un procedimiento para el tratamiento 25 de un trastorno asociado a la angiogénesis en un mamífero, incluyendo un ser

humano, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, como se define anteriormente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del citado trastorno. Dichos trastornos incluyen tumores cancerosos
 5 tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, síndrome de supuesta histoplasmosis ocular y 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
 10 metastásicos al hueso y osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides; reestenosis coronaria; y ciertas infecciones microbianas, incluyendo aquellas asociadas a patógenos microbianos seleccionados de adenovirus, hantavirus, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia spp.*, *Bordetella pertussis* y *Streptococcus* del grupo A.

15 Esta invención se refiere también a un procedimiento de (y a una composición farmacéutica para el) tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis,
 20 inhibidores de transducción de señal y agentes antiproliferativos, siendo dichas cantidades eficaces en conjunto para tratar el citado crecimiento celular anormal.

Los agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de
 25 matriz 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), pueden utilizarse junto con

un compuesto de fórmula 1 en los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteína de matriz útiles en los

5 documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1998), solicitud de patente europea nº 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de patente europea nº 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO

10 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33788 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30586 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 608.046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicada el 31 de

15 mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/28887 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT nº PCT/1888/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea nº 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña nº 9912961.1

20 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud de patente provisional de Estados Unidos nº 80/148.484 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de Estados Unidos 5.863.849 (expedida el 26 de enero de 1999), patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todas las cuales

25 se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad. Los

inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferiblemente, son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 respecto a las demás metaloproteinasas de matriz (concretamente MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, 5 MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Son algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en combinación con los compuestos de la presente invención AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los compuestos enumerados en la siguiente lista:

- Ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclo-
10 pentil)amino]propiónico;
hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonilamino]-
8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
hidroxamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluorobenciloxi)-
bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidin-2-carboxílico;
15 hidroxamida del ácido 4-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonilamino]-
tetrahidropiran-4-carboxílico;
ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoilciclobutil)-
amino]propiónico;
hidroxiamida del ácido 4-[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonilamino]-
20 tetrahidropiran-4-carboxílico;
hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonilamino]-
tetrahidropiran-3-carboxílico;
hidroxiamida del ácido (2R,3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metilbenciloxi)-
bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidin-2-carboxílico;
25 ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-

45
45

metiletil)amino]propiónico;

ácido 3-[[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoiltetrahidro-
piran-4-il)amino]propiónico;

hidroxiamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-clorofenoxi)bencenosulfonilamino]-8-
5 oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-
fluorofenoxi)bencenosulfonilamino]-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;

hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)bencenosulfonilamino]-
tetrahidrofuran-3-carboxílico;

10 y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los
citados compuestos.

Los compuestos de fórmula 1 y las sales, solvatos y profármacos
farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse también en
combinación con inhibidores de transducción de señal, tales como agentes que
15 pueden inhibir respuestas de EGFR (receptor de factor de crecimiento
epidérmico), tales como anticuerpos EGFR, anticuerpos EGF y moléculas que
son inhibidores de EGFR; inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial
vascular); e inhibidores de receptor erbB2, tales como moléculas orgánicas o
anticuerpos que se unen al receptor erbB2, por ejemplo HERCEPTIN™
20 (Genentech, Inc., de South San Francisco, California, EE.UU.).

Se describen inhibidores de EGFR, por ejemplo, en los documentos WO
95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), WO 98/14451 (publicado el 9 de
abril de 1998), WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998) y patente de
Estados Unidos 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998). Los agentes
25 inhibidores de EGFR incluyen, pero sin limitación, los anticuerpos

monoclonales C225 y 22Mab anti-EGFR (ImClone Systems Incorporated de Nueva York, Nueva York, EE.UU.), los compuestos ZD-1839 (AstraZeneca), BIBX-1382 (Boehringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc. de Annandale, New Jersey, EE.UU.) y OLX-103 (Merck & Co. de Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.), VRCTC-310 (Ventech Research) y toxina de fusión EGF (Seragen Inc. de Hopkinton, Massachusetts).

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-5416 y SU-6668 (Sugen Inc. de South San Francisco, California, EE.UU.) pueden combinarse también con un compuesto de fórmula 1. Los inhibidores de VEGF se describen, por ejemplo, en los documentos WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), solicitud internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), patente de Estados Unidos 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), patente de Estados Unidos 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), patente de Estados Unidos 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), patente de Estados Unidos 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicada el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad. Son otros ejemplos de algunos inhibidores específicos de VEGF IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, EE.UU.); anticuerpo monoclonal anti-VEGF de

48
47

Genentech, Inc. de South San Francisco, California; y anglozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Los inhibidores de receptor erbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex
5 Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Tejas, EE.UU.) y 2B-1 (Chiron), pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula 1. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen aquellos descritos en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437
10 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), patente de Estados Unidos 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996) y patente de Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999), cada una de los cuales se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad. Se describen
15 también inhibidores de receptor erbB2 útiles en la presente invención en la solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999, y en la solicitud provisional de Estados Unidos nº 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1999, ambas incorporadas a la presente memoria como referencia en su totalidad.

20 Otros agentes antiproliferativos que pueden utilizarse con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la enzima farnesil proteína transferasa e inhibidores de la tirosina quinasa de receptor PDGFr, incluyendo los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente de Estados Unidos: 09/221946 (presentada el 28 de
25 diciembre de 1998), 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999),

49
48

09/501163 (presentada el 9 de febrero de 2000), 09/539930 (presentada el 31 de marzo de 2000), 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997), 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999) y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos descritos y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente provisionales de los Estados Unidos: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999), 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999), 60/177718 (presentada el 21 de enero de 2000), 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999) y 60/200834 (presentada el 1 de mayo de 2000). Cada una de las solicitudes de patente y solicitudes de
5
10 patente provisionales anteriores se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

Puede utilizarse también un compuesto de fórmula 1 con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal o cáncer, incluyendo pero sin limitación, agentes capaces de potenciar respuestas inmunes antitumorales, tales como anticuerpos de CTLA4 (antígeno de linfocito citotóxico 4), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de farnesil proteína transferasa, por ejemplo los inhibidores de farnesil proteína transferasa descritos en las referencias enumeradas en la sección de "Antecedentes" anterior. Los
15 anticuerpos de CTLA4 específicos que pueden utilizarse en la presente invención incluyen los descritos en la solicitud provisional de Estados Unidos 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998), que se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

"Crecimiento celular anormal", como se utiliza en la presente memoria, a
20 menos que se indique otra cosa, designa un crecimiento celular que es

59
49

independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina quinasa mutada o mediante la sobreexpresión de una tirosina quinasa de receptor; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que ocurre una activación aberrante de tirosina quinasa; (4) cualquier tumor que prolifere por la activación de tirosina quinasa de receptor; (5) cualquier tumor que prolifere por la activación aberrante de serina / treonina quinasa; y (6) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que ocurre una activación aberrante de serina / treonina quinasa.

El término "tratar", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, inhibir la progresión de, 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 define "tratar" inmediatamente antes.

El término "halo", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son fluoro y cloro.

El término "alquilo", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos (incluyendo restos mono- o multicíclicos) o ramificados. Se ha de entender que para que el citado grupo alquilo incluya restos cíclicos, debe contener al menos tres átomos de carbono.

El término "cicloalquilo", como se utiliza en la presente memoria, a

menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos cíclicos (incluyendo mono- o multicíclicos).

El término "alqueniño", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos alquilo, como se define anteriormente, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alquinillo", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa incluye grupos alquilo, como se define anteriormente, que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "arilo", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

El término "alcoxi", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye grupos -O-alquilo, en los que alquilo es como se define anteriormente.

El término "Me" significa metilo, "Et" significa etilo y "Ac" significa acetilo.

La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellas que forman sales de adición de ácido no tóxicas, concretamente, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato,

52
51

fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato
ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato,
gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato,
glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-
5 toluenosulfonato y pantoato [concretamente 1,1'-metilenbis-(2-hidroxi-3-
naftoato)]. Los compuestos de la presente invención que incluyen un resto
básico, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente
aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos citados
anteriormente.

10 La expresión "sustancialmente puro", como se utiliza en la presente
memoria, a menos que se indique otra cosa, designa la pureza de compuestos
químicos en la que los citados compuestos son al menos 90%, y en una
realización al menos 95%, y en una realización al menos 99% puros.

Aquellos compuestos de la presente invención que son de naturaleza
15 ácida pueden formar sales de base con diversos cationes farmacológicamente
aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o
alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio y potasio de
los compuestos de la presente invención.

Ciertos grupos funcionales contenidos en los compuestos de la presente
20 invención pueden sustituirse por grupos bioisotéricos, es decir, grupos que
tienen requisitos espaciales o electrónicos similares al grupo original, pero que
exhiben propiedades fisicoquímicas u otras diferentes o mejoradas. Los
ejemplos adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e
incluyen, pero sin limitación, los restos descritos en Patini *et al.*, Chem. Rev.,
25 1996, 96, 3147-3176 y las referencias citadas en los mismos.

523

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoisoméricas. Esta invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, y a
5 mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que pueden emplearlos o contenerlos. Los compuestos de fórmula 1 pueden existir también en forma de tautómeros. Esta invención se refiere al uso de todos dichos tautómeros y mezclas de los mismos.

10 El objeto de la invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, y las sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son idénticos a los enumerados en la fórmula 1, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa
15 atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{38}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de
20 los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los citados compuestos o de los citados profármacos que contienen los isótopos anteriormente citados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos
25 radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejido

54
53

de fármaco y/o sustrato. Los isótopos de litio, concretamente ^3H , y carbono 14, concretamente ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, concretamente ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación menores y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula 1 de esta invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones siguientes, sustituyendo por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible un reactivo no marcado isotópicamente.

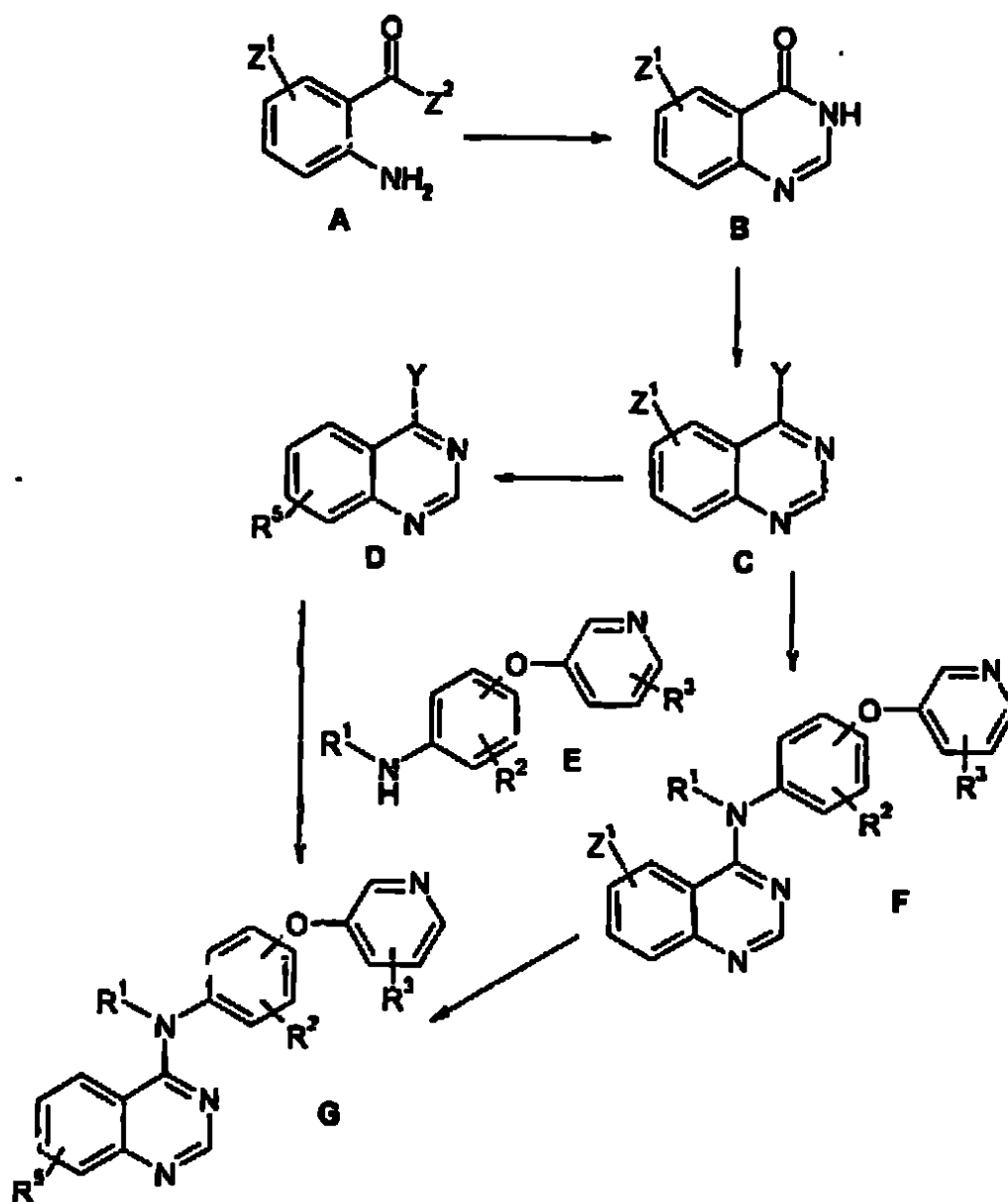
Esta invención comprende también composiciones farmacéuticas que los contienen y procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas mediante la administración de profármacos de compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o ácido carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un resto aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más resto de aminoácidos (por ejemplo dos, tres o cuatro), está unido covalentemente por un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de compuestos de fórmula 1. Los restos aminoácidos incluyen, pero sin limitación, los 20 aminoácidos de origen natural designados habitualmente por símbolos de tres letras e incluyen también 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y

metionina sulfona. Están también comprendidos los tipos adicionales de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivatizarse como amidas o ésteres alquílicos. Los grupos hidroxil libres pueden derivatizarse utilizando grupos que incluyen, pero sin limitación,

- 5 hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se describe en Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Los profármacos de carbamato de grupos hidroxil y amino están también incluidos, así como los profármacos de carbonato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxil. Esta también comprende la
- 10 derivatización de grupos hidroxil como (aciloxi)metil- y (aciloxi)etiléteres, en los que el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o cuando el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describe anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en J. Med.
- 15 Chem. 1996, 39, 10. Las aminas libres pueden derivatizarse también como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos profármaco pueden incorporar grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

56
55

ESQUEMA 1



Los procedimientos sintéticos generales que pueden indicarse para preparar los compuestos de la presente invención se proporcionan en la patente de Estados Unidos 5.747.498 (expedida el 5 de mayo de 1998), la
 5 solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 08/953078 (presentada el 17 de octubre de 1997), los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero

de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 96/40142 (publicado el 19 de diciembre de 1996), WO 96/09294 (publicado el 6 de marzo de 1996), WO 97/03069 (publicado el 30 de enero de 1997), WO 95/19774 (publicado el 27 de julio de 1995) y WO 97/13771 (publicado el 17 de abril de 1997). Se indican procedimientos adicionales en los documentos WO 00/44728 (publicado el 3 de agosto de 2000), EP 1029853A1 (publicado el 23 de agosto de 2000) y WO 01/98277 (publicado el 12 de diciembre de 2001). Las patentes y solicitudes de patente anteriores se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad. Ciertos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos familiares para los expertos en la técnica, y pueden realizarse ciertas modificaciones sintéticas según procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Se proporciona un procedimiento estándar para preparar 6-yodoquinazolinona en Stevenson, T.M., Kazmierczak, F., Leonard, N.J., J. Org. Chem. 1986, 51, 5, pág. 616. Se describen acoplamientos de Heck catalizados con paladio en Heck *et al.*, Organic Reactions, 1982, 27, 345 o Cabri *et al.*, en Acc. Chem. Res. 1995, 28, 2.

Los materiales de partida cuya síntesis no se describe específicamente antes están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

En cada una de las reacciones discutida o ilustrada en los esquemas anteriores la presión no es crítica a menos que se indique otra cosa. Son generalmente aceptables presiones de aproximadamente 50,65 kPa atmósferas a aproximadamente 506,5 kPa, y se prefiere presión ambiental, concretamente de aproximadamente 101,3 kPa, por razones de conveniencia.

Con referencia al esquema 1 anterior, el compuesto de fórmula 1 puede

- prepararse acoplando el compuesto de fórmula D, en la que R^5 se define anteriormente, con una amina de fórmula E, en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, en un disolvente anhidro, en particular un disolvente seleccionado de DMF (*N,N*-dimetilformamida), DME (etilenglicoldimetiléter),
- 5 DCE (dicloroetano) y *terc*-butanol y fenol o una mezcla de los disolventes anteriores, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50-150°C durante un periodo en el intervalo de 1 hora a 48 horas. Las heteroariloxianilinas de fórmula E pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como reducción de los
- 10 correspondientes intermedios nitro. La reducción de grupos nitro aromáticos puede realizarse mediante procedimientos descritos por Brown, R.K., Nelson, N.A., J. Org. Chem. 1954, pág. 1549; Yuste, R., Saldana, M., Walls, F., Tet. Lett. 1982, 23, 2, pág., 147; o en el documento WO 96/09294 indicado anteriormente. Los derivados heteroariloxinitrobenceno apropiados pueden
- 15 prepararse a partir de precursores halonitrobenceno mediante desplazamiento nucleófilo del haluro con un alcohol apropiado como se describe en Dinsmore, C.J., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 10, 1997, 1345; Loupy, A. et al., Synth. Commun., 20, 18, 1990, 2855; o Brunelle, D.J., Tet. Lett., 25, 32, 1984, 3383.
- Los compuestos de fórmula E en la que R^1 es un grupo alquilo C_1 - C_6 pueden
- 20 prepararse mediante aminación reductora de la anilina original con $R^1CH(O)$. El compuesto de fórmula D puede prepararse tratando un compuesto de fórmula C en la que Z^1 es un grupo activador, tal como bromo, yodo, $-N_2$ o $-OTf$ (que es $-OSO_2CF_3$), o el precursor de un grupo activador tal como NO_2 , NH_2 u OH , con un asociado de acoplamiento tal como un alquino terminal, alqueno terminal,
- 25 haluro de vinilo, vinilestannano, vinilborano, alquilborano o un reactivo alquil- o

alquenilcinc. El compuesto de fórmula C puede prepararse tratando un compuesto de fórmula B con un reactivo clorante tal como POCl_3 , SOCl_2 o ClC(O)C(O)Cl/DMF en un disolvente halogenado a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 60°C a 150°C , durante un periodo en el intervalo de aproximadamente 2 a 24 horas, que a su vez puede tratarse con arióxido de sodio en un disolvente tal como fenoles aromáticos a una temperatura en el intervalo de 25 a 90°C . En las fórmulas C y D, Y es $-\text{Cl}$ o $-\text{OAr}$, siendo Ar un grupo arilo tal como fenilo.

Cualquier compuesto de fórmula 1 puede convertirse en otro compuesto de fórmula 1 mediante manipulaciones convencionales del grupo R^3 . Estos procedimientos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen: a) eliminación de un grupo protector mediante los procedimientos descritos en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991; y b) desplazamiento de un grupo saliente (haluro, mesilato, tosilato, etc.) con una amina primaria o secundaria, tiol o alcohol, formando una amina secundaria o terciaria, tioéter o éter, respectivamente.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de diferentes sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de fórmula 1 de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable, convertir después simplemente esta última de nuevo en el compuesto base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir esta última base libre en una sal de

adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la cuidadosa evaporación del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada puede precipitarse también de una solución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la solución un ácido mineral u orgánico apropiado.

- 10 Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza ácida pueden formar sales de base con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan todas mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se
- 15 utilizan como reactivos para preparar las sales de base farmacéuticamente aceptables de esta invención son aquellas que forman sales de base no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula 1. Dichas sales de base no tóxicas incluyen aquellas derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse
- 20 fácilmente tratando los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y evaporando después la solución resultante hasta sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, pueden prepararse también mezclando conjuntamente soluciones alcohólicas inferiores de los compuestos ácidos y el
- 25 alcóxido de metal alcalino deseado, y evaporando después la solución

St
60

resultante hasta sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de reactivos para asegurar la terminación de la reacción y los rendimientos máximos del producto final deseado. Puesto que un solo compuesto de la presente invención puede
5 incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono-, di o trisales en un solo compuesto.

Los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la familia erbB de tirosina quinasas de proteína oncogénica y protooncogénica, en particular erbB2, y por tanto están todos adaptados para uso terapéutico como
10 agentes antiproliferativos (por ejemplo anticáncer) en mamíferos, particularmente en seres humanos. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención y el tratamiento de una serie de trastornos hiperproliferativos humanos tales como tumores malignos y benignos de hígado, de riñón, de vejiga, de mama, gástricos, de ovario, colorrectal, de
15 próstata, pancreático, de pulmón, de vulva, tiroideo, carcinomas hepáticos, sarcomas, glioblastomas, de cabeza y cuello y otras afecciones hiperplásicas tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo BPH). Se espera, además, que un compuesto de la presente invención pueda poseer actividad frente a un amplio
20 intervalo de leucemias y malignidades linfoides.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en el tratamiento de trastornos adicionales en los que está implicada la expresión aberrante de interacciones de ligando / receptor o eventos de activación o señalización relacionados con diversas tirosina quinasas de proteína. Dichos
25 trastornos pueden incluir los de naturaleza neuronal, glial, astrocital,

hipotalámica y otros glandulares, macrológicos, epiteliales, estromales y blastocóelicos en los que están implicados la función, expresión, activación o señalización aberrantes de las tirosina quinasas de erbB. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad terapéutica en trastornos inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos que implican tirosina quinasas tanto identificadas como todavía no identificadas que están inhibidas por los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles como biomarcadores para el metabolismo de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida y pueden utilizarse adicionalmente para determinar su tasa de absorción y degradación metabólica en mamíferos, tales como seres humanos.

La actividad *in vitro* de los compuestos de fórmula 1 puede determinarse mediante el siguiente procedimiento.

El ensayo de quinasa c-erbB2 es similar al descrito anteriormente en Schrang *et al.* Anal. Biochem. 211, 1993, pág. 233-239. Se recubren placas de cultivo de 96 pocillos Nunc MaxiSorp mediante incubación durante una noche a 37°C con 100 µl por pocillo de poli(Glu,Tyr) 4:1 (PGT) 0,25 mg/ml (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) en PBS (solución salina tamponada con fosfato). El PGT en exceso se retira mediante aspiración, y la placa de cultivo se lava tres veces con tampón de lavado (Tween 20 al 0,1% en PBS). La reacción de quinasa se realiza en 50 µl de HEPES 50 mM (pH 7,5) que contiene cloruro de sodio 125 mM, cloruro de magnesio 10 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, ATP 1 mM, dominio intracelular de c-erbB2 0,48 mg/ml (24 ng/pocillo). El dominio intracelular de la tirosina quinasa de erbB2 (aminoácidos 674-1255) se

expresa en forma de una proteína de fusión de GST en baculovirus, y se purifica mediante unión a y elución de perlas recubiertas con glutatión. Se añade el compuesto en DMSO (dimetilsulfóxido) para dar una concentración final de DMSO de aproximadamente 2,5%. La fosforilación se inició mediante la adición de ATP (trifosfato de adenosina) y prosiguió durante 6 minutos a temperatura ambiente, con agitación constante. La reacción de quinasa se termina mediante aspiración de la mezcla de reacción y posterior lavado con tampón de lavado (véase anteriormente). La PGT fosforilada se mide mediante 25 minutos de incubación con 50 µl por pocillo de anticuerpo antifosfotirosina PY54 conjugado a HRP (Oncogene Science Inc., Uniondale, NY), diluido a 0,2 mg/ml en tampón de bloqueo (3% de BSA y 0,05% de Tween 20 en PBS). El anticuerpo se retira mediante aspiración, y la placa de cultivo se lava 4 veces con tampón de lavado. La señal colorimétrica se desarrolla mediante la adición de sustrato de peroxidasa TMB Microwell (Kirkegaard and Perry, Gaithersburg, MD), 50 µl por pocillo, y se detiene mediante la adición de ácido sulfúrico 0,09 M, 50 µl por pocillo. La fosfotirosina se estima mediante la medida de absorbancia a 450 nm. La señal para los controles es típicamente de 0,6-1,2 unidades de absorbancia, esencialmente sin fondo en pocillos sin sustrato PGT, y es proporcional al tiempo de incubación durante 10 minutos. Los inhibidores se identificaron mediante la reducción de la señal respecto a pocillos sin inhibidor, y se determinan los valores de CI_{50} correspondientes a la concentración de compuesto necesaria para una inhibición de un 50%. Los compuestos ejemplificados en la presente memoria que corresponden a la fórmula 1 tienen valores de $CI_{50} < 10 \mu M$ frente a la quinasa de erbB2.

La actividad de los compuestos de fórmula 1, *in vivo*, puede

determinarse mediante la cantidad de inhibición del crecimiento tumoral por un compuesto de ensayo respecto a un control. Se miden los efectos inhibidores del crecimiento tumoral de diversos compuestos según el procedimiento de Corbett T.H. *et al.*, "Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure", Cancer Res., 35, 2434-2439 (1975) y Corbett T.H., *et al.*, "A Mouse Colon-tumor Model for Experimental Therapy", Cancer Chemother. Rep. (parte 2)", 5, 169-186 (1975), con ligeras modificaciones. Los tumores se inducen en el costado izquierdo mediante la inyección subcutánea (sc) de 1-5 millones de células tumorales cultivadas en fase logarítmica (células FRE-ErbB2 de murina o células de carcinoma de ovario SK-OV3 humano) suspendidas en 0,1 ml de medio RPMI 1640. Después de que haya pasado suficiente tiempo para que los tumores se vuelvan palpables (100-150 mm³ de tamaño / 5-6 mm de diámetro), los animales de ensayo (ratones hembra atímicos) se tratan con compuesto de ensayo (formulado a una concentración de 10 a 15 mg/ml en 5 Gelucire) por vía de administración intraperitoneal (ip) u oral (po) una o dos veces al día durante 7 a 10 días consecutivos. Para determinar el efecto antitumoral, el tumor se mide en milímetros con un calibrador Vernier a lo largo de dos diámetros y se calcula el tamaño del tumor (mm³) utilizando la fórmula: tamaño del tumor (mm³) = (longitud x [anchura]²) / 2, según los procedimientos de Geran, R.I., *et al.*, "Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products Against Animal Tumors and Other Biological Systems", 3ª edición, Cancer Chemother. Rep., 3, 1-104 (1972). Los resultados se expresan como porcentaje de inhibición, según la fórmula: inhibición (%) = $(TuW_{control} - TuW_{ensayo}) / TuW_{control} \times 100\%$. El sitio del costado

de implantación del tumor proporciona efectos de dosis / respuesta reproducibles para una serie de agentes quimioterapéuticos, y el procedimiento de medida (diámetro del tumor) es un procedimiento fiable para evaluar tasas de crecimiento tumoral.

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

La cantidad del compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se esté tratando, de la gravedad del trastorno o afección, de la tasa de administración, de la disposición del compuesto y del juicio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación eficaz está en el intervalo de 15 aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferiblemente de 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 20 de dosificación por 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 nocivo, a condición de que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis menores para administración a lo largo del día.

25 Ventajosamente, la presente invención proporciona también kits para

63

uso por un consumidor para tratar enfermedades. Los kits comprenden a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la composición farmacéutica para tratar la enfermedad específica.

Un "kit" como se utiliza en la presente solicitud incluye un recipiente para contener las formas de dosificación unitaria separadas tal como una botella dividida o un envase de hoja dividida. El recipiente puede tener cualquier conformación o forma convencional conocida en la técnica que esté hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, una botella o bote de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo para mantener un "relleno" de comprimidos para disposición en un envase diferente) o un envase blister con dosis individuales para sacar apretando del envase según un régimen terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional no se utilizaría generalmente para mantener una suspensión líquida. Es factible que pueda utilizarse más de un recipiente conjuntamente en un envase único para comercializar una sola forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella, que a su vez está contenida en una caja.

Un ejemplo de dicho kit es el denominado envase blister. Los envases blister son bien conocidos en la industria del envasado y se están empleando ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitaria farmacéutica (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blister están constituidos generalmente por una lámina de material relativamente rígido cubierta con una

hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman alveolos en la hoja de plástico. Los alveolos tienen el tamaño y la conformación de los comprimidos o cápsulas individuales a envasar o pueden tener el tamaño y la conformación para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se disponen consiguientemente en los alveolos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico por la cara de la hoja que es opuesta a la dirección en la que se formaron los alveolos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, según se desee, en los alveolos entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del envase blíster aplicando manualmente presión en los alveolos, con lo que se forma una abertura en la lámina en el sitio del alveolo. El comprimido o cápsula puede retirarse después a través de la citada abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito, siendo el recordatorio escrito del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto, por ejemplo en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas, con lo que los números corresponden a los días del régimen en que los comprimidos o cápsulas así especificados deberían ingerirse, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo como sigue: "Primera semana, lunes, martes,"... etc. ... "Segunda semana, lunes, martes, ..." etc. Otras variaciones de recordatorios serán resultarán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varios

comprimidos o cápsulas a administrar en un día dado.

Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar una dosis diaria cada vez. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un recordatorio de modo que facilita adicionalmente el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es una memoria de microchip a pilas acoplada con una pantalla de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible que, por ejemplo, expresa la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda al paciente cuándo ha de tomar la siguiente dosis.

En aún otra realización de los kits, la composición farmacéutica puede comprender también un compuesto adicional que puede utilizarse en combinación con un compuesto de la presente invención, o el kit puede comprender dos composiciones farmacéuticas: una que contiene un compuesto de la presente invención y otra que contiene un compuesto adicional que puede utilizarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

El compuesto activo puede aplicarse como terapia única o puede implicar una o más sustancias antitumorales, por ejemplo las seleccionadas, por ejemplo, de inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos discutidos 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 de ciclo celular; antibióticos intercalantes.

por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propioanilida). Dicho

5 tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales de tratamiento.

La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral en forma de comprimido, cápsula, pastilla, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión; para
 10 inyección parenteral en forma de solución, suspensión o emulsión estéril; para administración tópica en forma de ungüento o crema o para administración rectal en forma de supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o
 15 excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etc.

La administración de una combinación de un compuesto de la presente invención y un compuesto adicional o compuestos adicionales significa que
 20 estos compuestos pueden administrarse conjuntamente en forma de una composición o como parte de la misma forma de dosificación unitaria o en formas de dosificación separadas, administradas en el mismo momento o en momentos separados.

Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones
 25 o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por

ejemplo soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Dichas formas de dosificación pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

Los vehículos farmacéuticos 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 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 arábiga. Adicionalmente, son a menudo útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco con propósitos de compresión. Pueden emplearse también composiciones sólidas de tipo similar en cápsulas de gelatina rellena 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 o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo en los mismos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o lentes 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, Easton, 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
5 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 /
10 diastereoisómeros individuales pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Cuando se indica cromatografía HPLC en las preparaciones y ejemplos siguientes, se realizó utilizando un sistema HPLC Waters Alliance (2690 + fila de fotodiodos 996). La HPLC preparativa se realizó utilizando un
15 automuestreador Waters 717, FFD 996 y controlador 600. Se proporcionan otros detalles que se refieran a los procedimientos cromatográficos en los ejemplos siguientes.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse sintéticamente según el esquema 1 mostrado anteriormente, o como alternativa
20 pueden prepararse utilizando técnicas de biotransformación bien conocidas por los expertos en la técnica y como se describe a continuación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

72
21

Procedimiento general para biotransformación

Puede conseguirse una biotransformación por los expertos en la técnica poniendo en contacto la sustancia a transformar, y otros reactivos necesarios, con una serie de microorganismos vivos o las enzimas derivadas de ellos, en
5 condiciones adecuadas para que ocurra una interacción química. Posteriormente, los productos de reacción se separan y los de interés se purifican para la elucidación de su estructura química y propiedades físicas y biológicas. Las enzimas pueden estar presentes como: reactivos purificados, en extractos brutos o lisados, en células intactas, en solución, en suspensión,
10 unidas covalentemente a una superficie de soporte o embebidas en una matriz permeable (por ejemplo perlas de agarosa o alginato). El sustrato y otros reactivos necesarios (por ejemplo agua, aire, cofactores) se suministran según dicte la química.

Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una o más
15 fases líquidas, acuosas y/o orgánicas, para promover la transferencia de masa de los reactivos y productos. La reacción puede realizarse asépticamente o no. Las condiciones de control de la progresión de la reacción y el aislamiento de los productos de la reacción variarán según las propiedades físicas del sistema de reacción y la química de los reactivos y productos, y dichas variaciones
20 serán apreciadas por los expertos en la técnica.

Los siguientes son dos ejemplos de un procedimiento a escala de laboratorio para llevar a cabo biotransformaciones aeróbicas que pueden ejercerse por los expertos en la técnica para producir compuestos de interés. Se añade medio nutriente (por ejemplo medio IOWA: dextrosa, extracto de
25 levadura, hidrogenofosfato de dipotasio, cloruro de sodio, harina de soja, agua;

- ajustado a pH neutro) a uno o más recipientes de cultivo (por ejemplo tubos o matraces de fermentación) y después se esterilizan con vapor. Cada recipiente se inocula asépticamente con crecimiento de un cultivo de agar, una suspensión de células lavadas o esporas, o caldo de un cultivo de medio nutriente líquido
- 5 del microorganismo biotransformante. Los recipientes se montan en un agitador diseñado para fermentación y se agitan (por ejemplo operación rotatoria a 100-300 rpm) a una temperatura apropiada (por ejemplo 20-40°C) suficiente tiempo para promover el crecimiento del microorganismo a un tamaño de población adecuado (por ejemplo 1-3 días). El compuesto original a transformar
- 10 (concretamente sustrato) se disuelve en agua o un disolvente miscible con agua adecuado (por ejemplo dimetilsulfóxido, dimetilformamida, alcohol etílico, alcohol metílico). Se añade asépticamente a cada uno de los recipientes de biotransformación la solución resultante para conseguir la concentración deseada de sustrato (por ejemplo 0,1-0,2 mg/ml). Los recipientes dosificados
- 15 se montan en el agitador y se agitan como anteriormente, hasta que el sustrato se ha convertido en producto(s) por metabolismo microbiano (por ejemplo 1-10 días). Los contenidos del recipiente de biotransformación pueden tratarse mecánicamente (por ejemplo mediante filtración o centrifugación) para separar los sólidos no disueltos y las células de la fase acuosa, o extraerse a un pH
- 20 óptimo para la extracción de los compuestos deseado (los disolventes orgánicos inmiscibles con agua incluyen, pero sin limitación, cloruro de metileno o acetato de etilo). Si se separan, los sólidos pueden extraerse con un disolvente orgánico miscible con agua adecuado (por ejemplo metanol). El extracto de disolvente de los sólidos y el contenido de la fase acuosa de los
- 25 recipientes se recupera, se combina y se concentra utilizando procedimientos
-

adecuados, por ejemplo extracción en fase sólida y secado a presión reducida. El producto bruto secado se redissuelve en un disolvente que es compatible con el procedimiento de purificación (por ejemplo acetonitrilo, metanol, agua o fase móvil de HPLC). El aislamiento y purificación del producto o productos de biotransformación pueden conseguirse, pero sin limitación, mediante extracción en fase sólida (SPE) seguida de cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (HPLC).

El producto o productos de biotransformación pueden controlarse durante la separación cromatográfica por ejemplo mediante absorbancia UV y perfil espectral de fila de fotodiodos. Las fracciones de la fase móvil de HPLC que contienen el producto o productos de interés se retienen, y el producto o productos se extraen de la fase móvil utilizando procedimientos adecuados, por ejemplo secado a vacío seguido de SPE o extracción con disolvente orgánico inmiscible con agua a un pH óptimo para la extracción de los compuestos deseados. El eluido de disolvente de la extracción SPE se recupera, se filtra para retirar sólidos, y se concentra a presión reducida produciendo el producto o productos de biotransformación purificados secados. La estructura química del producto o productos aislados se determina mediante espectroscopia de masas (EM) y resonancia magnética nuclear (RMN).

20

Ejemplo 2

Preparación de E-N-(3-(4-(3-hidroximetil-4-(6-metilpiridin-3-il xil)-fenilamino]quinazolin-8-il)alil)-2-metoxiacetamida mediante transformación microbiana

25 Se añadieron cincuenta mililitros (50 ml) de medio IOWA (20 g de

- dextrosa anhidra; 5 g de extracto de levadura; 5 g de hidrogenofosfato de dipotasio, 5 g de cloruro de sodio, 5 g de harina de soja, 1 l de agua destilada; ajustado a pH 7,2 con ácido clorhídrico 1 N) a cada uno de 29 matraces Erlenmeyer de 250 ml con tapones de cierre de espuma, y se esterilizaron con vapor durante 20 minutos a 104 kPa y 121°C. Se inocularon asépticamente tres matraces con 0,5 ml de una solución madre almacenada criogénicamente (-80°C) de micelio de *Streptomyces albulus* (ATCC 12757). Los matraces inoculados se montaron verticalmente en un agitador rotatorio (5,08 cm de recorrido) y se agitaron a 210 rpm y 29°C durante 2 días (etapa de inóculo).
- 10 Después, se transfirieron asépticamente 5 ml del cultivo de la etapa de inóculo a cada uno de los 26 matraces restantes (etapa de biotransformación). Los matraces de biotransformación inoculados se montaron verticalmente en un agitador rotatorio (5,08 cm de recorrido) y se agitaron a 210 rpm y 29°C durante 2 días. La sal metanosulfonato de 2-metoxi-N-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida (concretamente sustrato) se
- 15 disolvió en dimetilsulfóxido (10 mg/ml). Se añadieron asépticamente a cada uno de los 26 matraces de biotransformación 0,5 ml de la solución resultante, proporcionando una concentración de sustrato inicial de 0,1 mg/ml (130 mg totales en los 26 matraces). Los matraces dosificados se volvieron a montar
- 20 verticalmente en el agitador rotatorio y se agitaron a 210 rpm y 29°C durante 3 días adicionales. Al final del periodo de biotransformación de 3 días, se combinaron los contenidos de los matraces de biotransformación. El pH del caldo completo se ajustó a 8,5 con hidróxido de sodio 1 N. El caldo resultante se extrajo dos veces con un volumen igual de acetato de etilo. La fase orgánica
- 25 se concentró utilizando un rotavapor (baño de agua de 40°C) y después se

llevó a sequedad a presión reducida (Savant Speedvac, regulado a calor bajo, vacío total). Se añadió dimetilsulfóxido (0,4 ml) a este residuo, que se cargó después en una SepPak Waters C18 preacondicionada (5 g) para extracción en fase sólida (el cartucho se preacondicionó según las instrucciones del fabricante). Después de cargar, la columna se lavó con 24 ml de agua destilada seguidos de 24 ml de metanol al 25% en agua, y después 24 ml de metanol al 50% en agua para retirar el material indeseado. El compuesto de interés se eluyó con 24 ml de metanol al 75% en agua. Se secaron las fracciones de metanol al 75% en agua a presión reducida (Savant SpeedVac, regulado a baja temperatura, regulado a vacío total) durante una noche. Se añadió metanol a cada uno de los tubos, combinando los residuos (aproximadamente 0,6 ml) para cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (procedimiento HPLC 1) para aislar el compuesto de interés.

15 Procedimiento HPLC 1

Columna: Waters SymmetryPrep C18 5 μ 19 x 300 mm

Fase móvil: gradiente lineal de 0-20 min

90:10 a 50:50 durante 20 minutos; etapa de 10:90 a 20,5 min; mantenido a 10:90 durante 7 minutos

20 (tampon acuoso [acetato de amonio 5 mM, pH 4,5]; acetonitrilo)

Caudal: 12 ml/min

Control: Absorbancia UV a 254 nm; fila de fotodiodos a 200-400 nm

Tiempo de proceso: 27 min

25

El compuesto del título tenía un tiempo de retención de aproximadamente 17,2 minutos. Se recogieron las fracciones de HPLC que contenían el compuesto del título. El pH del eluido se ajustó a ~8,6 con NaOH 1 N y después se extrajo dos veces con un volumen igual de diclorometano. Se
5 llevó a sequedad una alícuota de la fase orgánica en corriente de gas nitrógeno (baño de agua de 40°C) y se resuspendió en metanol para cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (procedimiento HPLC 2) para análisis. El compuesto de interés tenía un tiempo de retención de aproximadamente 14,7 minutos en este ensayo analítico. El compuesto original eluyó
10 aproximadamente a 19,3 minutos en el mismo ensayo.

Procedimiento HPLC 2

Columna: Waters Symmetry C18 5 μ ; 2,1 x 150 mm
Fase móvil: Gradiente lineal de 0-20 min;
15 90:10 a 50:50 durante 20 minutos; etapa de 10:90 a 20,5 min; mantenido a 10:90 durante 7 minutos;
(tampón acuoso [acetato de amonio 5 mM, pH 4,5]:acetonitrilo)
Caudal: 0,3 ml/min
20 Control: absorbancia UV a 254 nm; fila de fotodiodos a 200-400 nm
Tiempo de proceso: 30 min

La fase orgánica restante se concentró utilizando un rotavapor a presión reducida (baño de agua de 40°C) y después se llevó a sequedad a presión
25 reducida (Savant SpeedVac, regulado a baja temperatura, regulado a vacío

total). El compuesto de interés (15,6 mg) se aisló en forma de un polvo amarillo.

Tenia máximos de absorbancia de luz ultravioleta ($\lambda_{\text{máx}}$) a 242,6 nm, 312,5 nm y 347 nm. Espectrometría de masas: $m/z = 486,5$.

5 ^1H (CD_3OD): δ 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,64 (dt, $J = 15,9, 5,6$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,14 (dd, $J = 5,6, 1,2$ Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,48 (s, 3H),
 10 2,73 (s, 3H). ^{13}C (CD_3OD) δ 171,6, 161,2, 160,9, 160,5, 154,8, 151,1, 150,4, 150,0, 139,0, 137,9, 134,8, 134,6, 134,3, 132,9, 132,7, 130,8, 128,9, 128,2, 125,9, 125,7, 121,2, 120,0, 119,9, 114,3, 71,7, 58,8, 58,7, 40,6, 18,9.

Ejemplo 3

15 Preparación de *E-N*-(3-{4-[4-(6-hidroximetilpiridin-3-iloxi)-3-metilfenilamino]quinazolin-6-il}alil)-2-metoxiacetamida

El compuesto de interés *E-N*-(3-{4-[4-(6-hidroximetilpiridin-3-iloxi)-3-metilfenilamino]quinazolin-6-il}alil)-2-metoxiacetamida se preparó utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 con las siguientes diferencias indicadas
 20 a continuación:

El microorganismo utilizado fue micelio de *Streptomyces rimosus* (ATCC 23955) (en lugar de micelio de *Streptomyces albulus* (ATCC 12757)). Los matraces dosificados se agitaron durante 5 días adicionales (en lugar de 3 días). El compuesto del título tenía un tiempo de retención de
 25 aproximadamente 18,5 minutos, utilizando el procedimiento HPLC 1 del

74
78

ejemplo 2. Después de recoger las fracciones de HPLC (del procedimiento HPLC 1), el eluido se extrajo después dos veces con un volumen igual de diclorometano (no se llevó a cabo ajuste de pH del eluido). El compuesto de interés tenía un tiempo de retención de aproximadamente 15,3 minutos según la segunda cromatografía líquida de alta resolución (procedimiento HPLC 2). El compuesto original eluyó aproximadamente a 19,3 minutos en el mismo ensayo. El compuesto de interés (10,4 mg) se aisló en forma de un polvo amarillo.

El compuesto tenía máximos de absorbancia de luz UV (λ_{max}) a 242,6 nm, 312,5 nm y 347 nm. Espectrometría de masas: m/z = 486,5.

^1H (CD_3OD): δ 8,53 (s, 1H), 8,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,53 (dt, J = 15,9, 5,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). ^{13}C (CD_3OD) δ 171,6, 159,3, 155,1, 154,3, 153,7, 151,2, 147,1, 138,0, 136,7, 135,3, 131,9, 130,7, 130,1, 128,5, 127,0, 126,0, 125,4, 123,1, 122,2, 120,4, 120,3, 115,5, 71,7, 64,2, 58,6, 40,6, 15,4.

20

Ejemplo 4

Preparación de ácido E-3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamin]-quinazolin-6-il}acrílico

Se añadió gota a gota una solución de PhOH (11,3 g, 0,12 mol) en DMF seca (50 ml) a una suspensión agitada enfriada (0°C) de NaH (4,8 g, 60%, 0,12 mol) en DMF anhidra (60ml). Después de la adición, se añadió en porciones 4-

25

cloro-6-yodoquinazolina (29 g, 0,1 mol). Después de ello, se retiró el baño de refrigeración y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se inactivó con agua (300 ml). El producto precipitó y se extrajo con AcOEt (400 ml). La fase orgánica separada se lavó con NaOH ac., agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando 6-yodo-4-fenoxiquinazolina en forma de un sólido blanquecino (32,9 g, 94%). La cristalización con AcOEt proporcionó cristales de aguja blandos y cortos blancos.

Se purgó con N₂ una mezcla de 6-yodo-4-fenoxiquinazolina (3,5 g, 10 mmol), como se prepara en el párrafo precedente, acrilato de metilo (6 g, 70 mmol), Pd(OAc)₂ (140 mg, 0,62 mmol) y Ph₃P (320 mg, 1,22 mmol) en Et₃N/DMF y el recipiente de reacción a presión se tapó firmemente. La reacción se calentó después en un baño de aceite a 110°C con agitación. La cromatografía en capa fina indicó que la reacción era completa después de 3 horas. La mezcla de producto se transfirió después a un matraz de fondo redondo y se purgó con una corriente de N₂ para retirar el acrilato de metilo. El residuo se disolvió después en acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, proporcionando éster metílico del ácido *E*-3-(4-fenoxiquinazolin-6-il)acrílico en forma de un sólido amarillo que se recristalizó con acetato de etilo, proporcionando 2,3 g (70%) de un sólido cristalino amarillo pálido en dos recogidas.

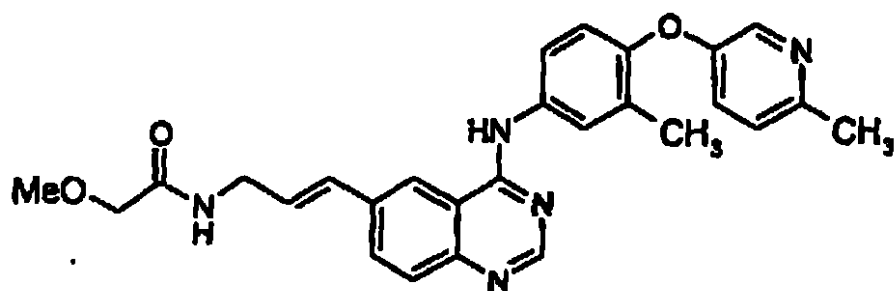
Se recogió en fenol (2 g) una mezcla del producto (éster metílico del ácido *E*-3-(4-fenoxiquinazolin-6-il)acrílico) del párrafo precedente (307 mg, 1 mmol) y la anilina deseada (215 mg, 1 mmol), la mezcla resultante se calentó a 100°C en un baño de aceite y se obtuvo una solución transparente. Después

de calentar durante 20 h, la solución marrón se destiló a presión reducida para retirar el fenol. El residuo se repartió entre NaOH diluido y cloruro de metileno. La fase orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, proporcionando el producto bruto, que se purificó por cromatografía proporcionando éster metílico del ácido *E*-3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}acrílico puro (480 mg).

Se calentó a reflujo una mezcla del éster metílico (450 mg, 1 mmol) y LiOH·H₂O (0,63 g, 15 mmol) en metanol / agua (10 / 1 ml) durante 3 h. Después de enfriar, la reacción se neutralizó con ácido acético (0,9 g, 15 mmol) en 2 ml de H₂O a pH 6,0. Se obtuvo inicialmente una solución transparente y el producto ácido precipitó después en forma de un sólido amarillo, que se recogió por filtración a vacío y se secó, proporcionando el producto final ácido *E*-3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}acrílico en forma de un sólido amarillo (280 mg, 68%).

¹H (CD₃OD): δ 2,24 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 6,70 (d, J= 16 Hz, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,78 (d, J= 16 Hz, 1H), 8,1 (m, 2H), 8,5 (s, 1H), 8,6 (d, 1H). m/z (EP+) (M+1) 413,4. Tr de HPLC= 4,831 minutos.

Los compuestos de la presente invención pueden producirse también en forma de mezclas como metabolitos de *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida, cuya estructura se muestra a continuación.



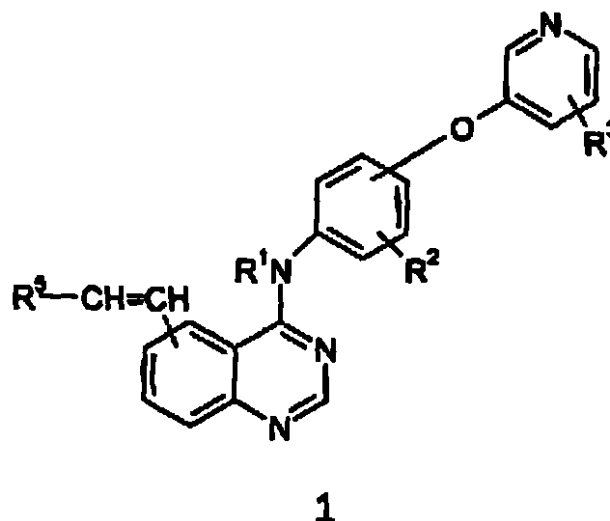
Como tal, la *E*-2-metoxi-*N*-(3-{4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)-fenilamino]quinazolin-6-il}alil)acetamida puede incubarse con preparaciones de tejido hepático de ratón, rata, mono, perro y humano (láminas, 5 homogeneizados, hepatocitos, microsomas) o con enzimas recombinantes (por ejemplo microsomas de células de insecto que contienen CYP humano). Pueden recogerse muestras de bilis, orina y plasma, y procesarse adicionalmente para obtener muestras de mezclas de metabolitos. Estas muestras pueden someterse después a separación por HPLC, y analizarse 10 mediante técnicas de instrumentación estándar tales como espectrometría de masas, RMN y UV.

83
82

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

REVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula 1



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que;

- 10 R^1 se selecciona del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 ;

R^2 se selecciona del grupo constituido por H, grupos alquilo C_1-C_{10} , alcohol C_1-C_6 e hidroxialquilo C_1-C_6 ;

- R^3 se selecciona del grupo constituido por H, alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 y $C(O)OR^4$, estando seleccionado R^4 del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 ;
- 15

R^5 se selecciona del grupo constituido por $-C(O)OH$ y $-(CR^6R^7)_m-NR^1R^8$, en la que m es un número entero de 0 a 3; cada R^6 y R^7 está independientemente seleccionado del grupo constituido por H y alquilo C_1-C_6 , y en la que R^8 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_6 y $-C(O)-$

$(CR^6CR^7)_m-O(\text{alquilo } C_1-C_8)$; y en la que el compuesto de fórmula 1 está opcionalmente sustituido además con un hidroxil o un sustituyente ácido O-glucurónico.

5 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es H, R^2 es hidroximetilo, R^3 es metilo y R^5 es $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es hidroximetilo y R^5 es $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

10

 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^5 es $-C(O)OH$.

 5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es $-COOH$ y R^5 es $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

15

 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 comprende adicionalmente un sustituyente hidroxil, y en el que R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es metilo y R^5 es $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

20

 7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 comprende adicionalmente un sustituyente hidroxil, y en el que R^1 es H, R^2 es metilo, R^3 es hidroximetilo y R^5 es $-CH_2NHC(O)CH_2OCH_3$.

25

 8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es H, R^2 es

hidroximetilo, R³ es metilo y R⁵ es -CH₂NHC(O)CH₂OH.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 comprende adicionalmente un sustituyente ácido -O-glucurónico.

5

10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el citado compuesto es sustancialmente puro.

11. Un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un compuesto de la reivindicación 1 que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal.

12. Una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto de la reivindicación 1 que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anormal, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Un procedimiento de determinación de si se ha administrado a un paciente *E*-2-metoxi-*N*-(3-(4-[3-metil-4-(6-metilpiridin-3-iloxi)fenilamino]-quinazolin-6-il)alil)acetamida, comprendiendo el procedimiento la etapa de determinar si una muestra de plasma, orina, bilis o fecal obtenida del paciente muestra la presencia del compuesto de la reivindicación 1.

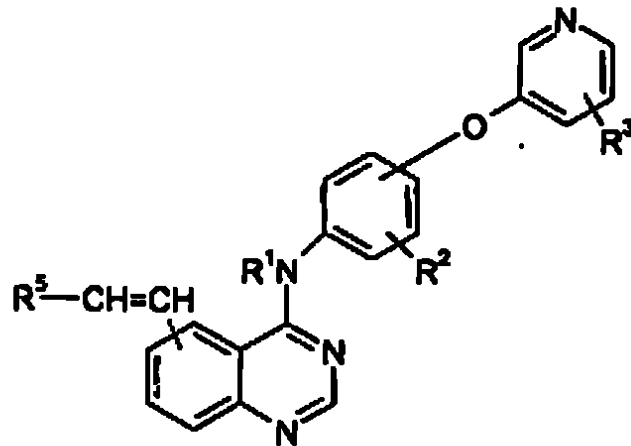
14. Un kit para el tratamiento del crecimiento celular anormal que

88
85

comprende a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la composición farmacéutica para tratar el crecimiento celular anormal.

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de fórmula 1



1

5

y a sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^5 son como se definen en la presente memoria, y en la que el compuesto de fórmula 1 comprende opcionalmente además un sustituyente hidroxí o un ácido O-glucurónico. La invención se refiere también a procedimientos de tratamiento del crecimiento celular anormal en mamíferos mediante la administración de los compuestos de fórmula 1 y a composiciones farmacéuticas para tratar dichos trastornos que contienen los compuestos de fórmula 1. La invención se refiere también a procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula 1.

15

87

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

De: AUTORIDAD DE REVISIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL.

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

Sello de recibido 25 de enero de 2005 MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de envío: 03.12.2004
Referencia del solicitante o representante: PC25074A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05826
Fecha de presentación internacional: 08.12.2003
Fecha de prioridad: 18.12.2002
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

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 debe 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.

84
80

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(3)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requisitos 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: Ambros, J.R.

Tel: + 49 89 2399-8012

98
89

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

Referencia del solicitante o representante: PC25074A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/05826
Fecha de presentación internacional: 08.12.2003
Fecha de prioridad: 18.12.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:
A61K31/517
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

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).

Los 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: 20.01.2005

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

Oficina de Patentes Europea

10-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399-0, Tlx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399-4465

Funcionario Autorizado: Gavriliu, D.

21
20

Tel: +49 89 2399-8274



42
01

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: I'C1/ID03/05826

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 anexas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-30 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-14 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.

Fijos 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
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

63
42

- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indique 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. 11, 13 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

puesto que:

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

44
d3

☐ 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
	No:	Reivindicaciones 1
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-10, 12, 14
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-10, 12 14
	No:	Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

Ver hoja adjunta

65
qu

REPORT: DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL - HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB03/05826

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial]

Las reivindicaciones 11 y 13 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(II) con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-2001098277
D2: WO-A-2001021596

2. **Novedad, Artículo 33(1) y 33(3) del PCT:**

La materia de la presente solicitud se relaciona con un derivado de la quinazolina de fórmula I (ver la reivindicación 1), útil en el tratamiento de crecimiento celular anormal.

Los compuestos divulgados por D2 no contienen una fracción piridin-3-iloxilo como si lo tienen los compuestos de la presente (ver la reivindicación 1 de D2 la de la presente solicitud), y por lo tanto D2 no es relevante para la evaluación de la novedad de la presente solicitud.

D1 divulga compuestos de la fórmula I, los cuales presentan una región coincidente cuando R3 es piridin-3-ilo (ver la reivindicación 5 de D2) y R4 es un $-(CR_16CR_17)m-C=C(CR_16CR_17)t-R_13$ y R13 es una fracción NR1R14 (ver las reivindicaciones 11 y 14). Adicionalmente, los ejemplos 182, 209, 210, 322, 365, 379, y 380 son realizaciones que desvirtúan la novedad para la materia expuesta en la presente reivindicación 1.

3. **Nivel Inventivo, Artículo 33 (1) y 33(3) del PCT:**

Puesto que D1 divulga una región coincidente y compuestos que desvirtúan la novedad para la estructura general reivindicada por la reivindicación 1, solo se podrá discutir un nivel inventivo para los compuestos novedosos de la presente solicitud.

La materia de la presente se relaciona con derivados de quinazolina de fórmula I, como inhibidores de la familia $\alpha\beta$, útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal.

96
95

D1, el cual se considera como el estado de la técnica más cercano, divulga derivados de la quinazolina útiles en el tratamiento de las mismas enfermedades tal como se presentan en el caso presente (ver la reivindicación 1 de D1, páginas 24-29). Los ejemplos 182, 209, 210, 322, 365, 379, y 380 (los cuales son realizaciones que desvirtúan la novedad para la materia expuesta en la presente reivindicación 1) difieren de los compuestos reivindicados en las reivindicaciones 2-5 de la presente por solo una fracción de hidroximetilo o carboxilo como sustituyente adicional.

Se asume que los compuestos tales como se presentan en las reivindicaciones 2-5 poseen de hecho la actividad presumida.

El problema técnico que enfrenta el presente caso no pueda, sin embargo, ser visto en suministrar derivados de quinazolina adicionales útiles en el tratamiento de crecimiento celular anormal debido a las siguientes razones:

D2 divulga los derivados de la 4-anilino quinazolina útiles en el tratamiento de crecimiento celular anormal. Los ejemplos 529 y 530 de D2 son la quinazolina sustituida sobre la posición 7 por una fracción del ácido acrílico, el mismo sustituyente usado para los compuestos reivindicados por las reivindicaciones 1 y 5 de la presente.

Los compuestos en la presente solamente presentan « una función hidroxilo adicional sobre los grupos metilo a partir de fracciones de fenilo o piridina comparada con los compuestos divulgados en D1, o una fracción acrílica (ver la reivindicación 5). Puesto que tanto en D1 como en D2 varios compuestos incluyen también grupos hidroxilo, y quinazolinas sustituidas sobre el anillo de fondo con una fracción acrílica ya se habían divulgado en D2, las modificaciones reivindicadas son consideradas obvias y conllevaría a la persona experta en esperar que el mismo efecto cualitativo se mantuviera en tales compuestos similares.

El problema que enfrenta la presente solicitud por lo tanto debe ser el suministrar derivados de quinazolina novedosos con efectos inesperados o sorprendentes comparados con aquellos del estado de la técnica más cercano.

Un nivel inventivo no puede ser reconocido por tanto no se haya demostrado mediante información adecuada, como por ejemplo en forma de datos experimentales, que esencialmente todos los compuestos reivindicados (reivindicación 2) tienen una propiedad inesperada o actividad significativamente mejorada con respecto a los compuestos estructuralmente más cercanos del estado de la técnica (D1), lo cual es atribuible a la característica distinguible del invento.

5. Aplicación Industrial:

Para la evaluación de las reivindicaciones 11 y 13 de la presente, 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.

PATENT COOPERATION TREATY

67
96

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

LUMB, J. Trevor
PFIZER Inc
201 Tabor Road, Morris Plains,
New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

JAN 25 2005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

MOPS IP GLBL SRVS

Date of mailing
(day/month/year)

20.01.2005

Applicant's or agent's file reference

PC25074A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 03/05826

International filing date (day/month/year)

08.12.2003

Priority date (day/month/year)

18.12.2002

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC. et al.

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

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/901).

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

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

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

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2339 - 0 Tlx 523536 eprau d
Fax +49 89 2339 - 4465

Authorized Officer

Ambros, J.R.

Tel. +49 89 2339-8012



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

Applicant's or agent's file reference: PC25074A		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/1B)	
International application No. PCT/B 08/05826	International filing date (day/month/year) 08.12.2003	Priority date (day/month/year) 18.12.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31.517			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 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 96.2(a)(i) 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 20.01.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-50296 Munich Tel. +49 89 2399-0 Fax: +49 89 2399-4465		Authorized Officer Geyrilu, D Telephone No. +49 89 2399-9274 	

89
98

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/05828**

1. 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

1-30 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 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:

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:

100
99

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/05826**

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. 11,13(with respect to industrial applicability)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
☐ 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	
	No: Claims	1
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10,12,14
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10,12,14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

104
100

Re Item III

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

Claims 11 and 13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv)PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claims(article 34(4)(a)(I)PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-2001098277

D2: WO-A-2001021598

2. Novelty (Article 33(1) and 33(3)PCT)

The subject-matter of the present application relates to quinazoline derivative of formula 1 (see present Claim 1), useful to treat abnormal cell growth.

The compounds disclosed by D2 do not contain a pyridin-3-yloxy moiety as the present compounds (see Claim 1 of D2 and of the present application), therefore D2 is not relevant for the assessment of novelty of the present application.

D1 discloses compounds of formula 1, which present an overlap region when R3 is pyridin-3-yl (see Claim 5 of D2) and R4 is a $-(CR_{16}R_{17})_m-C=C(CR_{16}CR_{17})_t-$ R13 and R13 is a NR₁R₁₄ moiety (see Claims 11 and 14). Moreover, examples 182, 209, 210, 322, 365, 379 and 380 are novelty destroying embodiments for the subject-matter of the present Claim 1.

3. Inventive step (Article 33(1) and 33(3)PCT).

Since, D1 discloses overlapping-region and novelty destroying compounds for the general structure claimed by the present Claim 1, an inventive step can be discussed only for the novel compounds of the present application.

102
101

The present subject-matter relates to quinazoline derivatives as formula 1, as erB family inhibitors, useful to treat abnormal cell growth.

D1, which is regarded as being the closest prior art discloses quinazoline derivatives useful to treat the same diseases as in the present case (see Claim 1 of D1 and pages 24-29). The examples 182, 209, 210, 322, 365, 379, 380 (which are novelty destroying embodiments for the present Claim 1) differ from the compounds claimed by the present Claims 2-5 only through a hydroxymethyl or carboxy moiety as further substituent.

It is assumed that the compounds as presented in Claims 2-5 possess in fact the alleged activity.

The technical problem underlying the present case, can however not to be seen in providing further quinazoline derivatives useful to treat abnormal cell growth for the following reasons:

D2 discloses 4-anilino quinazoline derivatives useful to treat abnormal cell growth. Examples 529, 530 of D2 are quinazoline substituted in position 7 with acrylic acid moiety, the same substituent as for the compounds claimed by the present Claims 1 and 5.

The present compounds present only either a further hydroxy function on the methyl groups from the phenyl or pyridine moieties compared with the compounds disclosed by D1 or an acrylic moiety (see present Claim 5). Since, either in D1 or in D2 several compounds include also hydroxy groups and quinazolines substituted on the phenyl ring with an acrylic moiety were already disclosed by D2, the claimed modifications are considered as obvious and would lead the skilled person to expect that the same qualitative effect would be maintained in such similar compounds.

The problem underlying the present application should thus be seen in providing of novel quinazoline derivatives with unexpected or surprising effects compared to those of the closest prior art.

An inventive step cannot be recognized as it is not yet shown by appropriate information, e.g. in form of experimental data, that substantially all the claimed

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/05826

153
102

compounds (Claim 2) have an unexpected property or significantly improved activity over the structurally closest prior art compounds (D1), which is attributable to the distinguishing feature of the invention.

5. Industrial applicability (Article 33(4)PCT).

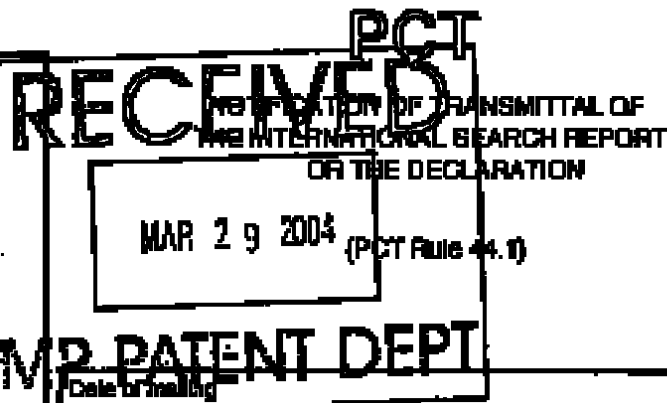
For the assessment of the present claims 11 and 13 on the question whether there are industrial applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment/diagnostic method, but may also allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

PATENT COOPERATION TREATY

129
103

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
PFIZER INC.
 Attn: Lumb, J. Trevor
 201 Tabor Road
 Morris Plains, NJ 07950
 UNITED STATES OF AMERICA



Date of mailing
 (day/month/year) 24/03/2004

Applicant's or agent's file reference
PC25074A

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/IB 03/03826

International filing date
 (day/month/year) 08/12/2003

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statements under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland
 Facsimile No.: (41-22) 740.14.95

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 30 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 940-2340, Tx. 91 051 spp nl,
 Fax: (+31-70) 940-3018

Authorized officer

Federico Bonomelli

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 48.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

195

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 28, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 16, 18 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Page 42.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/selected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/selected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC25074A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 6 below.	
International application No. PCT/IB 03/05826	International filing date (day/month/year) 08/12/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/12/2002
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

4-ANILINO QUINAZOLINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ABNORMAL CELL GROWTH

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/05826

LOG
102

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/517 C07D401/12 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2001 098277 A (PFIZER PRODUCTS INC., USA) 27 December 2001 (2001-12-27) page 24, line 39 -page 29, line 19; claims; examples 182,209,210,322,365,379,380	1-14
A	WO 2001 021596 A (ASTRAZENECA AB, SWED.;ASTRAZENECA UK LIMITED) 29 March 2001 (2001-03-29) page 266, line 26 -page 272, line 30; claims; examples 529,530	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 doubts on priority claims) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating 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 corroborate 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

12 March 2004

Date of mailing of the international search report

24/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 051 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavrillu, O

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 13 is directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition. Although claims 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.2

The present Claims 1-10 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which the protection is sought is not clearly defined. The functional term "prodrug" does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. It is thus unclear which specific compounds fall within the scope of the said claims. A lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search impossible. Consequently, the search does not include prodrugs of the compounds of formula I.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/05826

109

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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IB 03/05826

158
110

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 2001021596 A	29-03-2001	AU 7301000 A	24-04-2001
		BG 106492 A	31-01-2003
		BR 0014116 A	21-05-2002
		CA 2384291 A1	29-03-2001
		CN 1391562 T	15-01-2003
		CZ 20021009 A3	12-06-2002
		EE 200200119 A	15-04-2003
		EP 1218354 A1	03-07-2002
		WO 0121596 A1	29-03-2001
		HU 0300059 A2	28-07-2003
		JP 2003509499 T	11-03-2003
		NO 20021399 A	30-04-2002
		SK 3822002 A3	08-10-2002
		ZA 200202234 A	19-06-2003

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

AUTENTICACIÓN Y REGISTRO

FOLIO 1

FOLIO 1

FOLIO 1

FOLIO 1

FOLIO 1

113
112

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2010

Aceptor (n)
OLAFER GARCIA CARLOS FRIVALDO
Apoderado (n) y/o Representante de
PRIZ-PR PRODUCTS INC

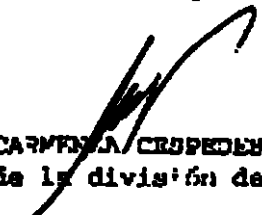
REFERENCIA	Solicitud No.	5 60015
	Solicitud internacional	PCI/TR2003/C05826
	Fecha inicio fase nacional	18/07/2005
	Trámite	11
	Invento	379
	Actuación	889.930
	Oficio No. -a	

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 33 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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 preclusión.

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


ALIX CARMONA CRUJELES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 18 SEPT 2010
adp: