SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SIC

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** 06-34940

54. **TITULO** DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/517, A61P 35/00

71. **SOLICITANTE** ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

(FORMA P 10)

S.S.

Oficina de Comunicaciones

PETITORIO

AS: 100.680

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-034940- -00000-0000 Fec: 2006-04-10 18:05:54
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 290

FORMULARIO ÚNICO SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 16-04-2006

1 SOLICITUD DE:

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

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre: ASTRAZENECA AB** Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax E-mail	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	**Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual_____ Número 80.410.337 TP 57492
4 INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** Laurent Francois Andre Hennequin, Christopher Thomas Halsall **Dirección:** AstraZeneca Pharma , Z.I. la Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims, Francia; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, Reino Unido (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Francia y Reino Unido (Respectivamente)	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/GB2004/003923 Fecha 13-09-2004
Publicación Internacional No. WO 2005/026150 A1 Fecha 24-03-2005

Título (54): DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/517, 31/5377 A61P 35/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	16-09-2003	0321620.7
	GB	19-03-2004	0406163.6

9 Comprobante de pago No. 06-11.545 **Fecha** 07-04-2006

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

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. $463.000
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático
  Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: _____

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800176089-2 Rad: 06-034840- -00000-0000 Fec: 2006-04-10 18:05:54
Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYI Eva 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 280

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 11,545
FECHA : FEBRERO 10 DE 2006

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45025821	10/02/2006	36,630,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

AS: 100680

4

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 March 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/026150 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/12, 405/14, 401/14, A61K 31/517, A61P 35/00

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/003923

(22) International Filing Date:
13 September 2004 (13.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0321620.7 16 September 2003 (16.09.2003) GB
0406163.6 19 March 2004 (19.03.2004) GB

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre [FR/FR]; AstraZeneca Pharma, Z.I. la Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims (FR). HALSALL, Christopher, Thomas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Sodertalje (SE).

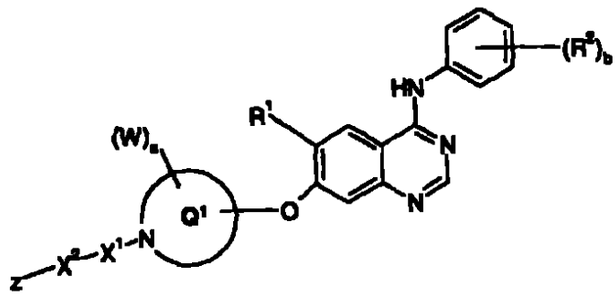
(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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.

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

Published:
- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention concerns quinazoline derivatives of the Formula (I); wherein each of R^1, R^2, W, X^1, X^2, Z, a and b are as defined in the description; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for providing an anti-proliferative effect. The quinazoline derivatives of Formula (I) are expected to be useful in the treatment of diseases such as certain cancers mediated by erbB receptor tyrosine kinases, particularly EGFR tyrosine kinase.

WO 2005/026150 A1

QUINAZOLINE DERIVATIVES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

As a consequence of the mis-regulation of one or more of these receptors, it is widely believed that many tumours become clinically more aggressive and so correlate with a poorer prognosis for the patient (Brabender et al, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross et al, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu et al., Bioessays, 2000, 22.7, 673). In addition to these clinical findings, a wealth of pre-clinical information suggests that the erbB family of receptor tyrosine kinases are involved in cellular transformation. This includes the observations that many tumour cell lines overexpress one or more of the erbB receptors and that EGFR or erbB2 when transfected into non-tumour cells have the ability to transform these cells. This tumourigenic potential has been further verified as transgenic mice that overexpress erbB2 spontaneously develop tumours in the mammary gland. In addition to this, a number of pre-clinical studies have demonstrated that anti-proliferative effects can be induced by knocking out one or more erbB activities by small molecule inhibitors, dominant negatives or inhibitory antibodies (reviewed in Mendelsohn et al., Oncogene, 2000, 19, 6550). Thus it has been recognised that inhibitors of these receptor tyrosine kinases should be of value as a selective inhibitor of the proliferation of mammalian cancer cells (Yaish *et al.* Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al*, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Recently the small molecule EGFR tyrosine kinase inhibitor, Iressa (also known as gefitinib, and ZD1834) has been approved for use in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Furthermore, findings using inhibitory antibodies against EGFR and erbB2 (c-225 and trastuzumab respectively) have proven to be beneficial in the clinic for the treatment of selected solid tumours (reviewed in Mendelsohn *et al*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

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

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

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

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

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

WO 00/55141 discloses 6,7-substituted 4-anilinoquinazoline compounds characterised in that the substituents at the 6-and/or 7-position carry certain ester groups.

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

WO01/21596 discloses the use of certain 4-anilinoquinazoline derivatives as aurora 2 kinase inhibitors.

WO 02/18351 and WO 02/18372 disclose certain 4-anilinoquinazoline compounds substituted at the 6- and/or 7- position which are stated to have an inhibitory effect upon signal transduction mediated by tyrosine kinases.

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

We have now found that surprisingly certain quinazoline derivatives substituted at the 7-position with a substituent containing certain substituted alkanoyl groups possess potent anti-tumour activity. The compounds of the present invention also generally possess high cellular potency, and favourable physical properties, particularly solubility, which may provide advantages in the formulation and delivery of the compound to patients. Many of the compounds of the invention posses favourable DMPK properties, for example high bioavailability and/or high free-plasma levels and/or advantageous half life and/or advantageous volume of distribution and such properties are expected to provide improved in-vivo efficacy and may reduce inter-patient variability in exposure to the compound compared to other EGFR tyrosine kinase inhibitors such as gefitinib.

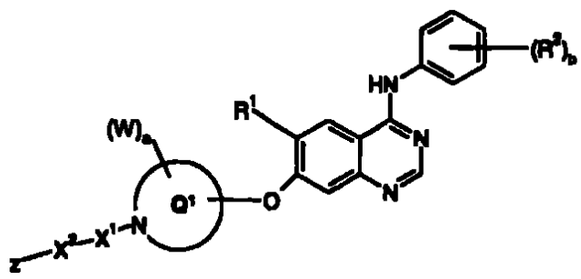
Furthermore, many of the compounds according to the present invention are inactive or only weakly active in a hERG assay.

Without wishing to imply that the compounds disclosed in the present invention possess pharmacological activity only by virtue of an effect on a single biological process, it is believed that the compounds provide an anti-tumour effect by way of inhibition of one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells. In particular, it is believed that the compounds of the present invention provide an anti-tumour effect by way of inhibition of EGFR tyrosine kinase.

Generally the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity against the erbB receptor tyrosine kinase family, for example by inhibition of EGF and/or erbB2 and/or erbB4 receptor tyrosine kinases, whilst possessing less potent inhibitory activity against other kinases, such as VEGF and KDR receptor tyrosine kinases. Furthermore, the compounds of the present invention possess substantially better potency against the EGFR tyrosine kinase over that of the erbB2 tyrosine kinase. Accordingly, it may be possible to administer a compound according to the present invention at a dose that is sufficient to inhibit EGFR tyrosine kinase whilst having no significant effect upon erbB2 (or other) tyrosine kinases. The selective inhibition provided by the compounds according to the present

invention may provide treatments for conditions mediated by EGFR tyrosine kinase, whilst reducing undesirable side effects that may be associated with the inhibition of other tyrosine kinases.

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



I

wherein:

R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, or from a group of the formula :

$$Q^2-X^3-$$

wherein X^3 is a direct bond or is O, and Q^2 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^3)$, CO, $CH(OR^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, $SO_2N(R^3)$, $N(R^3)SO_2$, CH=CH and C≡C wherein R^3 is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from halogeno, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or from a group of the formula :

$$Q^3-X^4-$$

wherein X^3 is a direct bond or is selected from CO and $N(R^4)CO$, wherein R^4 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more

halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, oxo, thioxo, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, or from a group of the formula:

$$-X^5-Q^4$$

wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, $C(R^5)_2O$, $C(R^5)_2S$ and $C(R^5)_2N(R^5)$, wherein R^5 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, formyl, mercapto, sulfamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, or from a group of the formula:

$$-X^6-R^6$$

wherein X^6 is a direct bond or is selected from O, $N(R^7)$ and C(O), wherein R^7 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^6 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl,

N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl,

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

b is 1, 2, 3, 4 or 5;

each R^2, which may be the same or different, is selected from halogeno, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, trifluoromethyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino and a group of the formula :

$$-X^7-R^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O and $N(R^9)$, wherein R^9 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^8 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl;

Q^1 is piperidinyl;

a is 0, 1, 2, 3 or 4;

each W, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, oxo, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^8-R^{10}$$

wherein X^8 is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{11})$, wherein R^{11} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{10} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl;

X^1 is selected from CO and SO_2;

X^2 is a group of the formula:

$$-(CR^{12}R^{13})_p-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$$

wherein m is 0 or 1, p is 0, 1, 2, 3 or 4 and q is 0, 1, 2, 3 or 4,

each of R^{12}, R^{13}, R^{14} and R^{15}, which may be the same or different, is selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, amino, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, and Q^5 is selected from (3-7C)cycloalkylene and (3-7C)cycloalkenylene,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within an X^2 group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino and a group of the formula:

$$Q^6-X^9-$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O, $N(R^{16})$, SO_2 and $SO_2N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^6 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-4C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-4C)alkyl;

provided that when X^9 is a direct bond, Q^6 is heterocyclyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a Z substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{17})$, CO, -C=C- and -C≡C- wherein R^{17} is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within any Z group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl,

(2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

wherein X^{10} is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{19})$, wherein R^{19} is hydrogen or (1-4C)alkyl, and R^{18} is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl;

provided that:

when the 4-anilino group in Formula I is 4-bromo-2-fluoroanilino or 4-chloro-2-fluoroanilino and R^1 is hydrogen or (1-3C)alkoxy, then a is 0 and Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, and a group of the formula Q^6-X^9-;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In a particular embodiment of the invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

It is to be understood that, insofar as certain of the compounds of Formula I defined above may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more asymmetric carbon atoms, the invention includes in its definition any such optically active or racemic form which possesses the above-mentioned activity. It is further to be understood that in the names of chiral compounds (*R*,*S*) denotes any scalemic or racemic mixture while (*R*) and (*S*)

denote the enantiomers. In the absence of (*R*,*S*), (*R*) or (*S*) in the name it is to be understood that the name refers to any scalemic or racemic mixture, wherein a scalemic mixture contains *R* and *S* enantiomers in any relative proportions and a racemic mixture contains *R* and *S* enantiomers in the ratio 50:50. The synthesis of optically active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a racemic form. Similarly, the above-mentioned activity may be evaluated using the standard laboratory techniques referred to hereinafter.

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

A suitable value for any one of the 'Q' groups (for example Q^2, Q^4 or Q^6) when it is (3-7C)cycloalkyl or for the (3-7C)cycloalkyl group within a 'Q' or R group is, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or bicyclo[2.2.1]heptyl and a suitable value for any one of the 'Q' groups (for example Q^2, Q^4 or Q^6) when it is (3-7C)cycloalkenyl or for the (3-7C)cycloalkenyl group within a 'Q' group is, for example, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl or cycloheptenyl. It is to be understood that reference to (3-7C)cycloalkylene used herein for Q^5 refers to a divalent (3-7C)cycloalkane linking group, which group may be linked via different carbon atoms in the (3-7C)cycloalkylene ring, or which may be linked via a single carbon atom in the (3-7C)cycloalkylene ring. Accordingly, reference to, for example, a "cyclopropylene" group includes cycloprop-1,2-ylene and a cyclopropylidene group of the formula:



However references to an individual (3-7C)cycloalklene group such as cyclopropylidene are specific for that group only. A silmilar convention is adopted for the (3-7C)cycloalkenylene groups represented by Q^5.

A suitable value for the 'Q' groups, other than Q^1 (for example Q^2, Q^3, Q^4 or Q^6) when it is heterocyclyl or for the heterocyclyl group within a 'Q' group is a non-aromatic saturated (i.e. ring systems with the maximum degree of saturation) or partially saturated (i.e. ring systems retaining some, but not the full, degree of unsaturation) 3 to 10 membered monocyclic or bicyclic ring with up to five heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur, which, unless specified otherwise, may be carbon or nitrogen linked, for example oxiranyl, oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl,

1,1-dioxotetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothiopyranyl, decahydroisoquinolinyl or decahydroquinolinyl, particularly tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, 1,4-oxazepanyl, thiamorpholinyl 1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazinyl, piperidinyl or piperazinyl, more particularly tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothien -3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, morpholino, morpholin-2-yl, piperidino, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, piperidin-2-yl or piperazin-1-yl. A nitrogen or sulfur atom within a heterocyclyl group may be oxidized to give the corresponding N or S oxide, for example 1,1-dioxotetrahydrothienyl, 1-oxotetrahydrothienyl, 1,1-dioxotetrahydrothiopyranyl or 1-oxotetrahydrothiopyranyl. A suitable value for such a group which bears 1 or 2 oxo or thioxo substituents is, for example, 2-oxopyrrolidinyl, 2-thioxopyrrolidinyl, 2-oxoimidazolidinyl, 2-thioxoimidazolidinyl, 2-oxopiperidinyl, 2,5-dioxopyrrolidinyl, 2,5-dioxoimidazolidinyl or 2,6-dioxopiperidinyl.

Q^1 is piperidinyl, which group is linked to the oxygen in Formula I by a ring carbon atom.

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

Suitable values for any of the 'R' groups (R^1 to R^{19}), W, or for various groups within a X^1, X^2 or Z group include:-

for halogeno	fluoro, chloro, bromo and iodo;
for (1-6C)alkyl:	methyl, ethyl, propyl, isopropyl and tert-butyl;
for (2-8C)alkenyl:	vinyl, isopropenyl, allyl and but-2-enyl;
for (2-8C)alkynyl:	ethynyl, 2-propynyl and but-2-ynyl;
for (1-6C)alkoxy:	methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy;
for (2-6C)alkenyloxy:	vinyloxy and allyloxy;
for (2-6C)alkynyloxy:	ethynyloxy and 2-propynyloxy;
for (1-6C)alkylthio:	methylthio, ethylthio and propylthio;
for (1-6C)alkylsulfinyl:	methylsulfinyl and ethylsulfinyl;
for (1-6C)alkylsulfonyl:	methylsulfonyl and ethylsulfonyl;

for (1-6C)alkylamino: methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino and butylamino;

for di-[(1-6C)alkyl]amino: dimethylamino, diethylamino, N-ethyl-N-methylamino and diisopropylamino;

for (1-6C)alkoxycarbonyl: methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl;

for N-(1-6C)alkylcarbamoyl: N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl and N-propylcarbamoyl;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

for (3-6C)alkenoylamino: acrylamido, methacrylamido and crotonamido;

for N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkenoylamino: N-methylacrylamido and N-methylcrotonamido;

for (3-6C)alkynoylamino: propiolamido;

for N-(1-6C)alkyl-(3-6C)alkynoylamino: N-methylpropiolamido;

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

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

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

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

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

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

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

for (1-6C)alkylthio-(1-6C)alkyl: methylthiomethyl, ethylthiomethyl, 2-methylthioethyl, 1-methylthioethyl and 3-methylthiopropyl;

for (1-6C)alkylsulfinyl-(1-6C)alkyl: methylsulfinylmethyl, ethylsulfinylmethyl, 2-methylsulfinylethyl, 1-methylsulfinylethyl and 3-methylsulfinylpropyl;

for (1-6C)alkylsulfonyl-(1-6C)alkyl: methylsulfonylmethyl, ethylsulfonylmethyl, 2-methylsulfonylethyl, 1-methylsulfonylethyl and 3-methylsulfonylpropyl;

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

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

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

(2-6C)alkanoyloxy-(1-6C)alkyl: acetoxymethyl, 2-acetoxyethyl and 2-propionyloxyethyl;

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

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

for N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl: N-methylcarbamoylmethyl, N-ethylcarbamoylmethyl, N-propylcarbamoylmethyl,

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

for N,N-di[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl: N,N-dimethylcarbamoylmethyl,
N,N-diethylcarbamoylmethyl,
2-(N,N-dimethylcarbamoyl)ethyl, and
3-(N,N-dimethylcarbamoyl)propyl;

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

for N-(1-6C)alkylsulfamoyl(1-6C)alkyl: N-methylsulfamoylmethyl,
N-ethylsulfamoylmethyl, N-propylsulfamoylmethyl,
1-(N-methylsulfamoyl)ethyl,
2-(N-methylsulfamoyl)ethyl and
3-(N-methylsulfamoyl)propyl; and

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

When, as defined hereinbefore Z in Formula I is a group of the formula Q^6-X^9-, and X^9 is $SO_2N(R^{16})$, the SO_2 group is attached to Q^6 and the nitrogen atom is attached to X^2 in Formula I. The same convention is applied to other groups defined herein. For example when X^2 is a group of the formula Q^5-$(CR^{14}R^{15})_p$, the Q^5 group is attached to the group Z in Formula I and the $(CR^{14}R^{15})_p$ group is attached to the X^1 group in Formula I.

As defined hereinbefore, adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within, for example, a R^1 substituent may be optionally separated by the insertion into the chain of a group such as O, $CON(R^3)$, $N(R^3)$ or C≡C. For example, insertion of a C≡C group into the ethylene chain within a 2-morpholinoethoxy group gives rise to a 4-morpholinobut-2-ynyloxy

group and, for example, insertion of a CONH group into the ethylene chain within a 3-methoxypropoxy group gives rise to, for example, a 2-(2-methoxyacetamido)ethoxy group. It is to be understood that the term (2-6C)alkylene chain refers to any CH_2CH_2 group (for example within R^1) and includes, for example alkylene chains within a (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkenyloxy, (2-8C)alkynyl and (2-8C)alkynyloxy group. For example the insertion of a $N(CH_3)$ group between the third and fourth carbon atoms in a hex-5-enyloxy group in R^1 gives rise to a 3-(N-methyl-N-allylamino)propoxy group.

When, as defined hereinbefore, any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent such as a group of the formula Q^3-X^4- wherein X^4 is, for example, NHCO and Q^3 is a heterocyclyl-(1-6C)alkyl group, suitable R^1 substituents so formed include, for example, N-[heterocyclyl-(1-6C)alkyl]carbamoylvinyl groups such as N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)carbamoylvinyl or N-[heterocyclyl-(1-6C)alkyl]carbamoylethynyl groups such as N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)carbamoylethynyl.

When reference is made herein to a CH_2 or CH_3 group optionally bearing on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents, there are suitably 1 or 2 halogeno or (1-6C)alkyl substituents present on each said CH_2 group and there are suitably 1, 2 or 3 such substituents present on each said CH_3 group.

Where reference is made herein to any CH_2 or CH_3 group optionally bearing on each said CH_2 or CH_3 group a substituent as defined herein, suitable substituents so formed include, for example, hydroxy-substituted heterocyclyl-(1-6C)alkoxy groups such as 2-hydroxy-3-piperidinopropoxy and 2-hydroxy-3-morpholinopropoxy, hydroxy-substituted heterocyclyl-(1-6C)alkylamino groups such as 2-hydroxy-3-piperidinopropylamino and 2-hydroxy-3-morpholinopropylamino, and hydroxy-substituted (2-6)alkanoyl groups such as hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl and 2-hydroxybutyryl.

Where reference is made herein to "any CH_2 or CH_3 group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl group, optionally bearing a substituent", it is to be understood that such a statement is present only to distinguish between optional substituents that may be present on, for example, a CH_3 group in an alkyl group from substituents that may be present on carbon atoms of a heterocyclyl group. Accordingly, it is to be understood, that this statement does not exclude other substituents being present on ring carbon atoms in a heterocyclyl group when it is stated herein that said heterocyclyl group may also optionally bear one or

more substituents. For example, if R^1 is 3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy and herein it is stated that a CH_2 or CH_3 group within, for example, a R^1 substituent, other than a CH_2 group within a heterocyclyl group, optionally bears a hydroxy substituent, and that any heterocyclyl group within R^1 optionally bears an alkyl substituent, then the optional hydroxy substituent may be present on a CH_2 of the propoxy group to give for example a 2-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy group. Similarly an alkyl group such as methyl may be present on the pyrrolidinyl ring to give, for example, a 3-(3-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy group. Equally, the propoxy group may be substituted by a hydroxy group and the pyrrolidinyl ring may be substituted by a methyl group to give, for example, a 2-hydroxy-3-(3-methylpyrrolidin-1-yl)propoxy group.

For the avoidance of doubt, when W is oxo, a CH_2 in Q^1 is substituted by O to give a C(O) group.

It is to be understood that reference herein to Q^1 being, for example piperidin-4-yl refers to the attachment of the piperidine ring to the oxygen in Formula I. The piperidine ring is further substituted at the 1-position by the group $Z\text{-}X^2\text{-}X^1$- and optionally bears one or more W substituents on one or more of the available piperidinyl ring carbon atoms.

It is to be understood that certain compounds of the Formula I may exist in solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which exhibit an inhibitory effect on an erbB receptor tyrosine kinase.

It is also to be understood that certain compounds of the Formula I may exhibit polymorphism, and that the invention encompasses all such forms which exhibit an inhibitory effect on an erbB receptor tyrosine kinase.

It is also to be understood that the invention relates to all tautomeric forms of the compounds of the Formula I forms which exhibit an inhibitory effect on an erbB receptor tyrosine kinase.

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

The term "pharmaceutically acceptable ester" used herein refers to an ester of a quinazoline derivative of the Formula I which hydrolyses in vivo to leave the parent compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof. An in-vivo hydrolysable ester of a quinazoline of Formula I may be used to alter or improve the physical and/or pharmacokinetic profile of the parent compound, for example the solubility. Suitable ester groups that may be used in the formation of pharmaceutically acceptable ester prodrugs are well known, for example as discussed in for example:

Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the ACS Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed.;

Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987;

Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and

N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

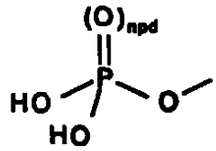
A particular pharmaceutically acceptable ester of a quinazoline derivative of the Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is, an ester formed with a carboxy or, particularly, a hydroxy group (for example when Z is hydroxy) in Formula I, which ester is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent quinazoline of Formula I when administered to a warm blooded animal such as a human.

Suitable pharmaceutically acceptable esters for a carboxy group in Formula I include C_{1-6}alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C_{1-6}alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C_{3-8}cycloalkoxycarbonyloxyC_{1-6}alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C_{1-6}alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

Suitable pharmaceutically acceptable esters for a hydroxy group in Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof include inorganic esters such as phosphate esters, α-acyloxyalkyl ethers and related compounds, and esters derived from pharmaceutically acceptable aliphatic carboxylic acids, particularly alkanoic, alkenoic, cycloalkanoic and alkanedioic acids, in which each alkyl or alkenyl moiety advantageously has not more than 6 carbon atoms, and may be formed at any hydroxy group in the compounds of this invention, for example when Z is hydroxy or contains a hydroxy group. Following administration, the pharmaceutically acceptable ester undergoes in-vivo hydrolysis breakdown to give the parent carboxy/hydroxy group in the quinazoline derivative of Formula I.

Examples of α-acyloxyalkyl ethers that may be used to form a pharmaceutically acceptable ester include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxymethoxy. A selection of pharmaceutically acceptable ester forming groups for a hydroxy group in Formula I (for example when Z is hydroxy) include (1-6C)alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, (1-6C)alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), di-(1-4C)alkylcarbamoyl and N-(di-(1-4C)alkylaminoethyl)-N-(1-4C)alkylcarbamoyl (to give carbamates), di-(1-4C)alkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl include chloromethyl or aminomethyl, (1-4C)alkylaminomethyl and di-((1-4C)alkyl)aminomethyl, and morpholino or piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene linking group to the 3- or 4-position of the benzoyl ring.

Particular pharmaceutically acceptable esters are phosphate esters formed with a hydroxy group in the quinazoline derivative for the Formula I (for example when Z is hydroxy or contains a hydroxy group), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. More particularly, pharmaceutically acceptable esters include quinazoline derivatives of the Formula I in which a hydroxy group in Formula I forms a phosphoryl (npd is 1) or phosphiryl (npd is 0) ester of the formula (PD1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(PD1)

Another particular pharmaceutically acceptable ester is a quinazoline derivative of the Formula I in which a hydroxy in Formula I (for example when Z is hydroxy) forms a phosphoryl to give a group of the formula (PD1) wherein npd is 1.

Useful intermediates for the preparation of such esters include compounds containing a group of formula (PD1) in which either or both of the -OH groups in (PD1) is independently protected by (1-4C)alkyl (such compounds also being interesting compounds in their own right), phenyl or phenyl-(1-4C)alkyl (such phenyl groups being optionally substituted by 1 or 2 groups independently selected from (1-4C)alkyl, nitro, halo and (1-4C)alkoxy).

Pharmaceutically acceptable esters of a quinazoline derivative of Formula I containing a group such as (PD1), may be prepared by reaction of a quinazoline derivative Formula I with a suitably protected phosphorylating agent (for example, containing a chloro or dialkylamino leaving group), followed by oxidation (if necessary) and deprotection. Suitable phosphorylating agents are well known and include, for example protected phosphoramidite compounds such as a N,N-di-[(1-6C)alkyl]- phosphoramidite, for example di-tert-butyl N,N-diethylphosphoramidite.

It is to be understood that an ester group in the quinazoline derivative of the Formula I may form a pharmaceutically acceptable salt of the ester group and that such salts form part of the present invention. Where pharmaceutically acceptable salts of a pharmaceutically acceptable ester is required this is achieved by conventional techniques well known to those of ordinary skill in the art. Thus, for example, compounds containing a group of formula (PD1), may ionise (partially or fully) to form salts with an appropriate number of counter-ions. By way of example, if a pharmaceutically acceptable ester pro-drug of a quinazoline derivative Formula I contains a (PD1) group, there are two HO-P- functionalities present, each of which may form an appropriate salt with a suitable counter-ion. Suitable salts of a group of the formula (PD1) are base salts such as an alkali metal salt for example sodium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium or an organic amine salt for example triethylamine, or tris-(2-hydroxyethyl)amine. Thus for example the group (PD1) may form, a mono- or di-sodium salt).

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

(a) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, or from a group of the formula :

$$Q^2-X^3-$$

wherein X^3 is a direct bond or is O, and Q^2 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, $N(R^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, CH=CH and C≡C wherein R^3 is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or from a group of the formula :

$$Q^3-X^4-$$

wherein $X^4$is a direct bond or is selected from CO and $N(R^4)CO$, wherein R^4 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^3 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, or from a group of the formula :

$$-X^5-Q^4$$

wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$ and $C(R^5)_2O$, wherein R^5 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, or from a group of the formula:

$$-X^6-R^6$$

wherein X^6 is a direct bond or is selected from O and $N(R^7)$, wherein R^7 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^6 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl,

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

(b) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, or from a group of the formula :

$$Q^2-X^3-$$

wherein X^3 is a direct bond or is O, and Q^2 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, $N(R^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, CH=CH and C≡C wherein R^3 is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, or from a group of the formula :

$$-X^5-Q^4$$

wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$ and $C(R^5)_2O$, wherein R^5 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, or from a group of the formula:

$$-X^6-R^6$$

wherein X^6 is a direct bond or is selected from O and $N(R^7)$, wherein R^7 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^6 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl,

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

(c) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy and (2-6C)alkynyloxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, $N(R^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, CH=CH and C≡C wherein R^3 is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl;

(d) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, or from a group of the formula:

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

wherein X^3 is O, and Q^2 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O and $N(R^3)$, wherein R^3 is hydrogen or (1-4C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl and (2-6C)alkanoyl,

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

(e) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, or from a group of the formula :

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

wherein X^3 is O, and Q^2 is azetidin-3-yl-(1-4C)alkyl, azetidin-1-yl-(2-4C)alkyl, pyrrolidin-2-yl-(1-4C)alkyl, pyrrolidin-3-yl-(1-4C)alkyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkyl, piperidin-2-yl-(1-

4C)alkyl, piperidin-3-yl-(1-4C)alkyl, piperidin-4-yl-(1-4C)alkyl, piperidino-(2-4C)alkyl, piperazino-(2-4C)alkyl or morpholino-(2-4C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O and N(R^3), wherein R^3 is hydrogen or (1-4C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, amino, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-(1-4C)alkyl]carbamoyl and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 oxo substituent (preferably any oxo group on a morpholino group in R^1 is located at the 3 or 5 position on the morpholino ring);

(f) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy, (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy or from a group of the formula :

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

wherein X^3 is O, and Q^2 is azetidin-1-yl-(2-4C)alkyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkyl, piperidino-(2-4C)alkyl, piperazino-(2-4C)alkyl or morpholino-(2-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, and (2-4C)alkanoyl,

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

(g) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropyloxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, cyclopropylmethoxy, 2-cyclopropylethoxy, vinyloxy, allyloxy, ethynyloxy, 2-propynyloxy, tetrahydrofuran-3-yloxy, tetrahydropyran-3-yloxy, tetrahydropyran-4-yloxy, tetrahydrofurfuryloxy, tetrahydrofuran-3-ylmethoxy, 2-(tetrahydrofuran-2-yl)ethoxy, 3-(tetrahydrofuran-2-yl)propoxy,

2-(tetrahydrofuran-3-yl)ethoxy, 3-(tetrahydrofuran-3-yl)propoxy, tetrahydropyranylmethoxy, 2-tetrahydropyranylethoxy, 3-tetrahydropyranylpropoxy, 2-pyrrolidin-1-ylethoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-3-yloxy, pyrrolidin-2-ylmethoxy, 2-pyrrolidin-2-ylethoxy, 3-pyrrolidin-2-ylpropoxy, 2-morpholinoethoxy, 3-morpholinopropoxy, 2-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)ethoxy, 3-(1,1-dioxotetrahydro-4H-1,4-thiazin-4-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropoxy, piperidin-3-yloxy, piperidin-4-yloxy, piperidin-3-ylmethoxy, 2-piperidin-3-ylethoxy, piperidin-4-ylmethoxy, 2-piperidin-4-ylethoxy, 2-homopiperidin-1-ylethoxy, 3-homopiperidin-1-ylpropoxy, 2-piperazin-1-ylethoxy, 3-piperazin-1-ylpropoxy, 2-homopiperazin-1-ylethoxy, 3-homopiperazin-1-ylpropoxy, pyrrolidin-1-yl, morpholino, piperidino and piperazin-1-yl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, NH, $N(CH_3)$,CH=CH and C≡C,

and when R^1 is a vinyloxy, allyloxy, ethynyloxy or 2-propynyloxy group, the R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from N-(2-dimethylaminoethyl)carbamoyl, N-(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl, methylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 4-methylaminobutyl, dimethylaminomethyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl and 4-dimethylaminobutyl, or from a group of the formula :

$$Q^3-X^4-$$

wherein X^4 is a direct bond or is NHCO or $N(CH_3)CO$ and Q^3 is pyrrolidin-1-ylmethyl, 2-pyrrolidin-1-ylethyl, 3-pyrrolidin-1-ylpropyl, 4-pyrrolidin-1-ylbutyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, 2-pyrrolidin-2-ylethyl, 3-pyrrolidin-2-ylpropyl, morpholinomethyl, 2-morpholinoethyl, 3-morpholinopropyl, 4-morpholinobutyl, piperidinomethyl, 2-piperidinoethyl, 3-piperidinopropyl, 4-piperidinobutyl, piperidin-3-ylmethyl, 2-piperidin-3-ylethyl, piperidin-4-ylmethyl, 2-piperidin-4-ylethyl, piperazin-1-ylmethyl, 2-piperazin-1-ylethyl, 3-piperazin-1-ylpropyl or 4-piperazin-1-ylbutyl,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms (other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring) or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, methoxy, ethoxy, methylsulfonyl, methylamino and dimethylamino,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, trifluoromethyl, hydroxy, amino, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, carbamoyl, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl and methoxy, and any piperidin-3-ylmethyl, piperidin-4-ylmethyl or piperazin-1-yl group within a R^1 substituent is optionally N-substituted with 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-methylaminoethyl, 3-methylaminopropyl, 2-dimethylaminoethyl, 3-dimethylaminopropyl, acetyl or propionyl,

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

(h) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (3-7C)cycloalkyl-oxy and (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkoxy,

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

(i) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (3-7C)cycloalkyl-oxy and (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more fluoro or chloro substituents, or a substituent selected from hydroxy, amino, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino;

(j) R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (3-7C)cycloalkyl-oxy and (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkoxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of an O atom,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more fluoro or chloro substituents, or a substituent selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy;

(k) R^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy, cyclopropyl-(1-4C)alkoxy, cyclobutyl-(1-4C)alkoxy, cyclopentyl-(1-4C)alkoxy, cyclohexyl-(1-6C)alkoxy, tetrahydrofuranyl-(1-4C)alkoxy and tetrahydropyranyl-(1-4C)alkoxy,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of an O atom,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more fluoro or chloro substituents, or a substituent selected from hydroxy and (1-3C)alkoxy;

(l) R^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy, cyclopropylmethoxy and 2-cyclopropylethoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more fluoro or chloro substituents, or a substituent selected from hydroxy, methoxy and ethoxy;

(m) R^1 is selected from methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy 2,2,2-trifluoroethoxy, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy, 3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy, 2-piperidinoethoxy, 3-piperidinopropyl, 2-piperazinoethoxy, 3-piperazinopropoxy, 2-morpholinoethoxy and 3-morpholinopropoxy;

(n) R^1 is selected from hydrogen methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy and 2,2,2-trifluoroethoxy;

(o) R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-3C)alkoxy-(2-3C)alkoxy;

(p) R^1 is selected from hydrogen and (1-3C)alkoxy (particularly R^1 is (1-3C)alkoxy such as methoxy, ethoxy and isopropyloxy);

(q) R^1 is hydrogen;

(r) R^1 is methoxy;

(s) each R^2, which may be the same or different, is selected from halogeno, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, and a group of the formula :

$$-X^7-R^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O and $N(R^9)$, wherein R^9 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^8 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl;

(t) each R^2, which may be the same or different, is selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(u) each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl and (1-4C)alkoxy;

(v) each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl and (2-4C)alkynyl;

(w) each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, carbamoyl, hydroxy, trifluoromethyl, methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl and N,N-dimethylcarbamoyl;

(x) each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, vinyl, allyl, ethynyl, 1-propynyl, and 2-propynyl;

(y) each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy and ethynyl;

(z) each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo and ethynyl;

(aa) each R^2, which may be the same or different, is selected from halogeno (particularly fluoro, chloro and bromo);

(bb) b is 1, 2 or 3 and one R^2 is at the meta (3-) position on the anilino group in Formula 1;

(cc) b is 1, 2 or 3 and each R^2, which may be the same or different, is as defined in any of (s) to (aa) above;

(dd) b is 1, 2 or 3, one R^2 is at the meta (3-) position on the anilino group in Formula 1and is halogeno, and when b is 2 or 3 the other R^2 group(s), which may be the same or different, are as defined in any of any of (s) to (aa) above;

(ee) b is 1, 2 or 3, each R^2, which may be the same or different, is halogeno, and wherein one R^2 is at the meta (3-) position on the anilino group;

(ff) b is 1 or 2, each R^2, which may be the same or different, is halogeno (particularly fluoro, chloro or bromo) and wherein one R^2 is at the meta (3-) position and the other R^2 is at the ortho (2-) or para (4-) position on the anilino group;

(gg) b is 1 or 2, one R^2 is at the meta (3-) position on the anilino group and is chloro or bromo (particularly chloro), and when b is 2 the other R^2 group is selected from fluoro, chloro and bromo;

(hh) the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-chloroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino;

(ii) the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-chloroanilino, 3-bromoanilino, 3-methylanilino and 3-ethynylanilino;

(jj) the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in Formula I is 3-chloro-4-fluoroanilino;

(kk) the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in Formula I is 3-chloro-2-fluoroanilino or 3-bromo-2-fluoroanilino (more particularly the anilino is 3-chloro-2-fluoroanilino);

(ll) Q^1 is selected from piperidin-3-yl and piperidin-4-yl;

(mm) Q^1 is piperidin-4-yl;

(nn) each W, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, oxo, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, and from a group of the formula:

$$-X^8-R^{10}$$

wherein X^8 is a direct bond or is O, and R^{10} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl;

(oo) each W, which may be the same or different, is selected from halogeno, hydroxy, oxo, (1-6C)alkyl and (1-6C)alkoxy;

(pp) each W, which may be the same or different, is selected from halogeno (particularly fluoro), hydroxy, (1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy;

(qq) a is 0, 1, or 2 and each W, which may be the same or different, is as defined in any of (nn) to (pp);

(rr) a is 0 or 1 and W is as defined in any of (nn) to (pp);

(ss) a is 0;

(tt) Q^1 is piperidin-4-yl, a is 0 or 1 and W is as defined in any of (nn) to (pp);

(uu) X^1 is CO;

(vv) X^1 is SO_2;

(ww) X^2 is a group of the formula:

$$-(CR^{12}R^{13})_p-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$$

wherein m is 0 or 1, p is 0, 1, 2, 3 or 4 and q is 0, 1, 2, 3 or 4,

each of R^{12}, R^{13}, R^{14} and R^{15}, which may be the same or different, is selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, amino, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, and Q^5 is selected from (3-7C)cycloalkylene and (3-7C)cycloalkenylene,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within an X^2 group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(xx) X^2 is selected from a group of the formula $-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$ and a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})_q-(Q^5)_m-$, wherein m is 0 or 1, q is 1, 2, 3 or 4, and Q^5, R^{12}, R^{13}, R^{14} and R^{15} are as hereinbefore defined;

(yy) X^2 is a group of the formula $-Q^5-$, for example (3-7C)cycloalkylene such as cyclopropylidene;

(zz) X^2 is selected from cyclopropylene, cyclopbutylene, cyclopentylene, cyclohexylene, methylene-(3-6C)cycloalkylene, (3-6C)cycloalkylene-methylene-, ethylene-(3-6C)cycloalkylene and (3-6C)cycloalkylene-ethylene-,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within X^2, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(aaa) X^2 is a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})_q-$,

q is 1, 2, 3 or 4 (particularly 1 or 2),

each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within X^2, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2

or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(bbb) X^2 is a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})_q-$,

q is 1, 2 or 3,

each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within an X^2 group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, and (1-6C)alkoxy;

(ccc) X^2 is a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})_q-(CR^{12aa}R^{13aa})-$,

q is 1, 2 or 3 (particularly 1 or 2, more particularly 1),

each of R^{12}, R^{13} and R^{13aa}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl,

R^{12aa} is selected from amino, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within an X^2 group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(ddd) X^2 is a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})_q-$,

q is 1, 2, 3 or 4 (particularly 1 or 2, more particularly 1),

each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl, provided that at least one of the R^{12} or R^{13} groups in X^2 is (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within an X^2 group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, and (1-6C)alkoxy;

(eee) X^2 is selected from a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2CH_2)-$, $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$ and $-(CH_2CH_2CR^{12}R^{13})-$,

each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within X^2, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(fff) X^2 is selected from a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2CH_2)-$, $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$ and $-(CH_2CH_2CR^{12}R^{13})-$,

each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl, provided that at least one of R^{12} or R^{13} is a branched (1-6C)alkyl group,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within X^2, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

(ggg) X^2 is selected from a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2CH_2)-$, $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$ and $-(CH_2CH_2CR^{12}R^{13})-$,

each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl, provided that at least one of R^{12} or R^{13} in X^2 is a branched alkyl group, which branched alkyl group is preferably selected from iso-propyl, iso-butyl, sec-butyl and tert-butyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within X^2, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more fluoro or chloro substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy and (1-3C)alkoxy;

(hhh) X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ and $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$

wherein each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, provided that R^{12} and R^{13} are not both hydrogen;

(iii) X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$,

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is selected from (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and di-[(1-4C)alkyl]-amino-(1-4C)alkyl,

and wherein R^{12b} is selected from hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]-amino, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and di-[(1-4C)alkyl]-amino-(1-4C)alkyl;

(jjj) X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$

wherein R^{12a} is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and di-[(1-4C)alkyl]-amino-(1-4C)alkyl,

and wherein R^{12b} is selected from hydrogen, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and di-[(1-4C)alkyl]-amino-(1-4C)alkyl;

(kkk) X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$,

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is (1-4C)alkyl,

and wherein R^{12b} is selected from amino, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino;

(lll) X^2 is selected from a group of the formula $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$,

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is (1-4C)alkyl (particularly (1-3C)alkyl),

and wherein R^{12b} is selected from amino, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino (particularly R^{12b} is selected from (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino, more particularly di-[(1-3C)alkyl]-amino);

(mmm) X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12})-$, $-(CHR^{12}CH_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12})-$

wherein R^{12} is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and di-[(1-4C)alkyl]-amino-(1-4C)alkyl;

(nnn) X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12a})-$,

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is (1-4C)alkyl;

(ooo) X^2 is selected from a group of the formula $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12a})-$ (particularly, X^2 is $-(CHR^{12a})-$),

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is (1-4C)alkyl;

(ppp) X^2 is selected from a group of the formula $-(CH_2)_q-$, wherein q is 1, 2 or 3, particularly q is 1 or 2, more particularly 1;

(qqq) Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino and a group of the formula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O, $N(R^{16})$, SO_2 and $SO_2N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^6 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-4C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-4C)alkyl,

provided that when X^9 is a direct bond, Q^6 is heterocyclyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl,

and wherein any heterocyclyl group in Z is a monocyclic fully saturated 4, 5, 6 or 7-membered heterocyclyl group containing 1 or 2 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within a Z group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

wherein X^{10} is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{19})$, wherein R^{19} is hydrogen or (1-4C)alkyl, and R^{18} is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl;

(rrr) Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy and a group of the formula:

$$Q^6-X^9-$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^6 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-4C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-4C)alkyl,

provided that when X^9 is a direct bond, Q^6 is heterocyclyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl,

and wherein any heterocyclyl group in Z is a monocyclic non-aromatic fully saturated or partially saturated 4, 5, 6 or 7-membered heterocyclyl group containing 1 heteroatom selected from oxygen and nitrogen and optionally a further heteroatom selected from oxygen, nitrogen and sulfur,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within a Z group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

wherein X^{10} is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{19})$, wherein R^{19} is hydrogen or (1-4C)alkyl, and R^{18} is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl;

(sss) Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy and a group of the formula:

$$Q^6-X^9-$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^6 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-4C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-4C)alkyl,

provided that when X^9 is a direct bond, Q^6 is heterocyclyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl,

and wherein any heterocyclyl group in Z is selected from tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl and homopiperazinyl, which heterocyclyl group may be carbon or nitrogen linked to the group to which it is attached,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within a Z group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

wherein X^{10} is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{19})$, wherein R^{19} is hydrogen or (1-4C)alkyl, and R^{18} is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl;

(ttt) Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy and a group of the formula:

$$Q^6-X^9-$$

wherein X^9 is a direct bond and Q^6 is heterocyclyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl (preferably carbon linked to X^1),

and wherein any heterocyclyl group in Z is selected from azetidinyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl and homopiperazinyl,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within a Z group optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy and (1-6C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino and (2-6C)alkanoyl;

(uuu) Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, hydroxy-(2-6C)alkylamino, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, di-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, di-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]amino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, (1-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy-(2-

6C)alkoxy, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, homopiperidin-1-yl homopiperazin-1-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl and a group of the formula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

wherein X^9 is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-4C)alkyl, and Q^6 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-4C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group in Q^6 is selected from tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, which heterocyclyl group may be carbon or nitrogen linked to the group to which it is attached,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl, preferably one of the above mentioned heterocyclyl groups that may be represented by Q^6, (which heterocyclyl group is preferably carbon linked to X^1),

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within a Z group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^{10}\text{-}R^{18}$$

wherein X^{10} is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{19})$, wherein R^{19} is hydrogen or (1-4C)alkyl, and R^{18} is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl,

(1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl;

(vvv) Z is selected from amino, (1-6C)alkylamino, hydroxy-(2-6C)alkylamino, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, di-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, di-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]amino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, homopiperidin-1-yl and homopiperazin-1-yl,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within a Z group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more fluoro substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is one of the above mentioned heterocyclyl groups that may be represented by Z, such as pyrrolidin-1-yl or piperidino (preferably the sum of m +p+q is at least 1);

(www) Z is selected from hydroxy, (1-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydropyranyl and a group of the formula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

wherein X^9 is O, and Q^6 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-4C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-4C)alkyl, wherein any heterocyclyl group represented by Q^6 is preferably selected from tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl and tetrahydropyranyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is selected from tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,3-dioxolanyl, 1,4-dioxanyl, tetrahydropyranyl and oxepanyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a Z group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more fluoro substituents or a substituent selected from hydroxy,

cyano, amino, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, cyano, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino;

(xxx) Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, hydroxy-(2-6C)alkylamino, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, di-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, di-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]amino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, (1-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkoxy,

and wherein the sum of m +p+q is at least 1;

(yyy) Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, and the sum of m +p+q is at least 1;

(zzz) Z is selected from hydroxy, (1-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkoxy), and the sum of m +p+q is at least 1;

(aaaa) Z is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-methoxyethoxy, amino, methylamino, ethylamino, N-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-methoxyethyl)amino, dimethylamino, N-methyl-N-ethylamino, di-ethylamino, N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino, N-(2-hydroxyethyl)-N-ethylamino, N,N-di-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino, N-(2-methoxyethyl)-N-ethylamino, pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl,

and wherein any heterocyclyl group within Z optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkanoyl and (1-4C)alkoxy,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is one of the above mentioned heterocyclyl groups that may be represented by Z, such as pyrrolidin-1-yl, tetrahydrofuranyl or piperidino (preferably the sum of m +p+q is at least 1);

(bbbb) Z is selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, homopiperidin-1-yl, homopiperazin-1-yl, (particularly Z is selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl and morpholino),

and wherein the heterocyclyl group within Z optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substituents, which may be the same or different selected from fluoro, chloro, cyano, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, N-(1-4C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-4C)alkyl]carbamoyl, acetyl, propionyl, 2-fluoroethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, cyanomethyl, hydroxyacetyl, aminoacetyl, methylaminoacetyl, ethylaminoacetyl, dimethylaminoacetyl and N-methyl-N-ethylaminoacetyl (preferably the sum of m +p+q is at least 1);

(cccc) Z is selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl

and wherein any tetrahydrofuranyl or tetrahydropyranyl group within Z optionally bears one or two substituents, which may be the same or different selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is selected from tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl (preferably the sum of m +p+q is at least 1);

(dddd) Z is hydroxy or (1-4C)alkoxy (particularly Z is hydroxy), and the sum of m +p+q is at least 1;

(eeee) Z is as defined in any of (qqq) to (dddd) above,

and wherein X^2 is selected from $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$, $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$ and (3-6C)cycloalkenylene (for example cyclopropylene such as cyclopropylidene),

wherein each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, and (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, provided that R^{12} and R^{13} are not both hydrogen,

and wherein X^1 is CO;

(ffff) Z is as defined in any of (qqq) to (dddd) above;

X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$ (particularly, X^2 is $-(CHR^{12a})-$),

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is selected from (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl and (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl,

and wherein R^{12b} is selected from hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]-amino, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and di-[(1-4C)alkyl]-amino-(1-4C)alkyl; and wherein X^1 is CO;

(gggg) Z is selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy,

X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$ (particularly, X^2 is $-(CHR^{12a})-$),

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is (1-4C)alkyl,

and wherein R^{12b} is selected from hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino,

and wherein X^1 is CO;

(hhhh) $Z-X^2-X^1$ is hydroxy-(2-4C)alkanoyl, for example hydroxyacetyl, 2-hydroxypropionyl or 3-hydroxypropionyl, particularly $Z-X^2-X^1$ is 2-hydroxypropionyl);

(iiii) $Z-X^2-X^1$ is (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkanoyl, for example methoxyacetyl, 2-methoxypropionyl or 3-methoxypropionyl);

(jjjj) $Z-X^2-X^1$ is selected from amino-(2-4C)alkanoyl, (1-4C)alkylamino-(2-4C)alkanoyl and di-[(1-4C)alkyl]amino-(2-4C)alkanoyl (for example $Z-X^2-X^1$ is di-[(1-4C)alkyl]amino-acetyl such as dimethylaminoacetyl);

(kkkk) $Z-X^2-$ is selected from tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl and homopiperazinyl, which heterocyclyl is linked to the carbonyl group in Formula I, by a ring carbon,

and wherein the heterocyclyl group within $Z-X^2$ optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkanoyl;

(llll) $Z-X^2-$ is selected from tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl (for example $Z-X^2$ is selected tetrahydrofuran-2-yl or tetrahydropyran-2-yl);

(mmmm) $Z-X^2-$ is selected from pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl and homopiperazinyl, which heterocyclyl is linked to X^1 in Formula I, by a ring carbon,

and wherein the heterocyclyl group within $Z-X^2$ optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkanoyl; and

(nnnn) $Z-X^2$ is selected from pyrrolidin-1-yl, piperidino, morpholino, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl and homopiperazin-1-yl,

and wherein the heterocyclyl group within Z-X^2 optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkanoyl.

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

R^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy, cyclopropyl-(1-4C)alkoxy, cyclobutyl-(1-4C)alkoxy, cyclopentyl-(1-4C)alkoxy, cyclohexyl-(1-6C)alkoxy, tetrahydrofuranyl-(1-4C)alkoxy and tetrahydropyranyl-(1-4C)alkoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents, or a substituent selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy;

b is 1, 2 or 3;

each R^2, which may be the same or different, is selected from halogeno (particularly fluoro, chloro or bromo), cyano, hydroxy, trifluoromethyl, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl and (1-4C)alkoxy;

Q^1 is piperidin-4-yl;

a is 0, 1 or 2;

each W, which may be the same or different, is selected from halogeno (particularly fluoro), trifluoromethyl, hydroxy, oxo, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, and from a group of the formula:

$$-X^8-R^{10}$$

wherein X^8 is a direct bond or is O, and R^{10} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl;

X^1 is CO; and

Z and X^2 have any of the values hereinbefore defined;

provided that:

when the 4-anilino group in Formula I is 4-bromo-2-fluoroanilino or 4-chloro-2-fluoroanilino, R^1 is hydrogen or (1-3C)alkoxy, and X^1 is CO, then a is 0 and Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, and a group of the formula Q^6-X^9-, wherein Q^6-X^9- is as hereinbefore defined;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In this embodiment, a particular value for X^2 is a group selected from (3-6C)cycloalkylene (such as cyclopropylidene), $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ and $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$

wherein each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, and (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, provided that R^{12} and R^{13} are not both hydrogen,

and wherein any CH_2 group within a (3-6C)cycloalkylene group in X^2, optionally bears on each said CH_2 or group one or more (1-4C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(1-4C)alkyl, and (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl.

In this embodiment, a particular value for Z is a group selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy and a group of the formula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O and $N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^6 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-4C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-4C)alkyl,

provided that when X^9 is a direct bond, Q^6 is heterocyclyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl,

and wherein any heterocyclyl group in Z is selected from tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydro-1,4-thiazinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl and homopiperazinyl, which heterocyclyl group may be carbon or nitrogen linked to the group to which it is attached,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within a Z group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

wherein X^{10} is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{19})$, wherein R^{19} is hydrogen or (1-4C)alkyl, and R^{18} is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl.

Another particular value for Z in this embodiment is a group selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, hydroxy-(2-6C)alkylamino, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, di-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, di-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]amino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, (1-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, homopiperidin-1-yl homopiperazin-1-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl and 1,4-dioxanyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is one of the heterocyclyl groups mentioned above,

and wherein any heterocyclyl group in Z optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy.

Another particular value for Z in this embodiment is a group selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkoxy more particularly Z is hydroxy or(1-4C)alkoxy.

In this embodiment a particular value for each R^2, which may be the same or different, is a group selected from fluoro, chloro or bromo and (2-4C)alkynyl;

In this embodiment a particular 4-anilino group in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-

chloroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino. Still more particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino or 3-bromo-2-fluoroanilino.

Another particular embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy, (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy or from a group of the formula:

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

wherein X^3 is O, and Q^2 is azetidin-1-yl-(2-4C)alkyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkyl, piperidino-(2-4C)alkyl, piperazino-(2-4C)alkyl or morpholino-(2-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, and (2-4C)alkanoyl,

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

b is 1, 2 or 3;

each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo and (2-4C)alkynyl;

Q^1 is piperidin-4-yl;

a is 0 or 1 (preferably 0);

each W, which may be the same or different is selected from halogeno (particularly fluoro), hydroxy, (1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy;

X^1 is CO;

X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$,

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is selected from (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and di-[(1-4C)alkyl]-amino-(1-4C)alkyl (particularly R^{12a} is (1-4C)alkyl),

and wherein R^{12b} is selected from hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]-amino, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and di-[(1-4C)alkyl]-amino-(1-4C)alkyl (particularly R^{12b} selected from amino, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino);

Z is selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkoxy, or

$Z\text{-}X^2$ is selected from tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and morpholinyl, wherein $Z\text{-}X^2$ is linked to X^1 by a ring carbon atom,

and wherein any heterocyclyl group within Z optionally bears one or two substituents, which may be the same or different selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkanoyl;

provided that:

when the 4-anilino group in Formula I is 4-bromo-2-fluoroanilino or 4-chloro-2-fluoroanilino and R^1 is (1-3C)alkoxy, then a is 0;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In this embodiment a particular value for Z is a group selected from hydroxy, and (1-4C)alkoxy (for example Z is hydroxy, methoxy or ethoxy).

In this embodiment a particular 4-anilino group in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-chloroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino. Still more particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino or 3-bromo-2-fluoroanilino.

Another particular embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy, (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy or from a group of the formula:

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

wherein X^3 is O, and Q^2 is azetidin-1-yl-(2-4C)alkyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkyl, piperidino-(2-4C)alkyl, piperazino-(2-4C)alkyl or morpholino-(2-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 oxo substituent (particularly R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy, more particularly R^1 is (1-4C)alkoxy;

b is 1, 2 or 3 (particularly b is 1, more particularly b is 2);

each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo and (2-4C)alkynyl;

Q^1 is piperidin-4-yl;

a is 0 or 1 (preferably 0);

each W, which may be the same or different is selected from halogeno (particularly fluoro), hydroxy, (1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy;

X^1 is CO;

X^2 is a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})_q-(CR^{12aa}R^{13aa})-$,

q is 1, 2 or 3 (particularly 1 or 2, more particularly 1),

each of R^{12}, R^{13} and R^{13aa}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl,

R^{12aa} is selected from amino, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino;

Z is selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkoxy, or

$Z\text{-}X^2$ is Z is selected from tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and morpholinyl, wherein $Z\text{-}X^2$ is linked to X^1 by a ring carbon atom,

and wherein any heterocyclyl group within Z optionally bears one or two substituents, which may be the same or different selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkanoyl;

provided that:

when the 4-anilino group in Formula I is 4-bromo-2-fluoroanilino or 4-chloro-2-fluoroanilino and R^1 is (1-3C)alkoxy, then a is 0;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In this embodiment a particular value for Z is a group selected from hydroxy, and (1-4C)alkoxy (for example Z is hydroxy, methoxy or ethoxy).

In this embodiment a particular 4-anilino group in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino. More particularly in this embodiment the 4-anilino group in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino and 3-bromoanilino. Still more particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino or 3-bromo-2-fluoroanilino. Preferably the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino.

Another particular embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy, (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy or from a group of the formula:

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

wherein X^3 is O, and Q^2 is azetidin-1-yl-(2-4C)alkyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkyl, piperidino-(2-4C)alkyl, piperazino-(2-4C)alkyl or morpholino-(2-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino (particularly R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy, more particularly R^1 is (1-4C)alkoxy, for example methoxy, ethoxy, isopropyloxy, still more particularly R^1 is methoxy);

the 4-anilino group in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-chloroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino;

b is 1 or 2;

each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo and ethynyl;

Q^1 is piperidin-4-yl;

a is 0 or 1 (preferably 0);

each W, which may be the same or different is selected from halogeno (particularly fluoro), hydroxy, (1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy;

X^1 is CO;

X^2 is selected from a group of the formula $-(CHR^{12a})$-, $-(CHR^{12a}CH_2)$-, $-(C(R^{12a})_2CH_2)$-, $-(CH_2C(R^{12a})_2)$- and $-(CH_2CHR^{12b})$-,

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is (1-4C)alkyl (particularly (1-3C)alkyl),

and wherein R^{12b} is selected from amino, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino (particularly R^{12b} is selected from (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino, more particularly di-[(1-3C)alkyl]-amino);

Z is selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkoxy, or

$Z\text{-}X^2$ is selected from tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and morpholinyl, which is linked to X^1 by a ring carbon atom,

and wherein any heterocyclyl group within Z optionally bears one or two substituents, which may be the same or different selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkanoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In this embodiment a particular value for Z is a group selected from hydroxy, and (1-4C)alkoxy (for example Z is hydroxy, methoxy or ethoxy).

In this embodiment a particular 4-anilino group in Formula I is selected from 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino. Still more particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino or 3-bromo-2-fluoroanilino.

Another particular embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy, (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy or from a group of the formula:

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

wherein X^3 is O, and Q^2 is azetidin-1-yl-(2-4C)alkyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkyl, piperidino-(2-4C)alkyl, piperazino-(2-4C)alkyl or morpholino-(2-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino (particularly R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy, more particularly R^1 is (1-4C)alkoxy, for example methoxy, ethoxy, isopropyloxy, still more particularly R^1 is methoxy);

the 4-anilino group in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-chloroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino;

Z is hydroxy or (1-4C)alkoxy, (particularly Z is hydroxy, methoxy or ethoxy, more particularly Z is hydroxy or methoxy, especially Z is hydroxy);

Q^1 is piperidin-4-yl;

a is 0 or 1 (preferably 0);

each W, which may be the same or different is selected from hydroxy, (1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy;

X^1 is CO;

X^2 is selected from a group of the formula $-(CHR^{12a})-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$,

wherein R^{12a} is (1-4C)alkyl (particularly (1-3C)alkyl, more particularly methyl),

and wherein R^{12b} is selected from amino, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino (particularly R^{12b} is selected from (1-3C)alkylamino and di-[(1-3C)alkyl]-amino, more particularly di-[(1-3C)alkyl]-amino, still more particularly R^{12b} is methylamino and especially dimethylamino);

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In this embodiment a particular 4-anilino group in Formula I is selected from 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino. Still more particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino or 3-bromo-2-fluoroanilino.

Another particular embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula I wherein:

R^1 is (1-4C)alkoxy (for example methoxy, ethoxy, isopropyloxy, particularly methoxy);

the 4-anilino group in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-chloroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino;

Q^1 is piperidin-4-yl;

a is 0 or 1 (preferably 0);

each W, which may be the same or different is selected from hydroxy, (1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy;

X^1 is CO;

$Z\text{-}X^2$ is selected from tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl and morpholinyl (particularly $Z\text{-}X^2$ is tetrahydrofuranyl or pyrrolidinyl), wherein $Z\text{-}X^2$ is linked to X^1 by a ring carbon atom,

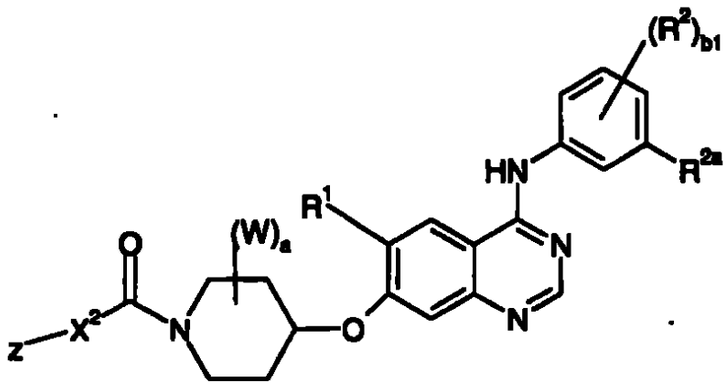
and wherein any heterocyclyl group within Z optionally bears one or two substituents, which may be the same or different selected from fluoro, chloro, hydroxy, methyl, methoxy and acetyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In this embodiment a particular 4-anilino group in Formula I is selected from 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino, more

particularly the anilino group is selected from 3-bromo-2-fluoroanilino and 3-chloro-2-fluoroanilino.

Another embodiment of the compounds of Formula I is a quinazoline derivative of the Formula Ia:



Ia

wherein:

R^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy, cyclopropyl-(1-4C)alkoxy, cyclobutyl-(1-4C)alkoxy, cyclopentyl-(1-4C)alkoxy, cyclohexyl-(1-6C)alkoxy, tetrahydrofuranyl-(1-4C)alkoxy and tetrahydropyranyl-(1-4C)alkoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents, or a substituent selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy;

b_1 is 0, 1 or 2;

each R^2, which may be the same or different, is selected from halogeno (particularly fluoro, chloro or bromo), cyano, hydroxy, trifluoromethyl, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl and (1-4C)alkoxy (particularly R^2 is selected from fluoro, chloro, bromo or ethynyl, more particularly R^2 is selected from fluoro, chloro and bromo);

R^{2a} is halogeno (particularly fluoro, chloro or bromo, more particularly fluoro or chloro, still more particularly chloro or bromo, and especially R^{2a} is chloro);

a is 0, 1 or 2;

each W, which may be the same or different, is selected from halogeno (particularly fluoro), hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

X^2 is a group of the formula:

$$-(CR^{12}R^{13})_p-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$$

wherein m is 0 or 1, p is 0, 1, 2, 3 or 4 and q is 0, 1, 2, 3 or 4,

each of R^{12}, R^{13}, R^{14} and R^{15}, which may be the same or different, is selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, amino, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, and Q^5 is selected from (3-7C)cycloalkylene and (3-7C)cycloalkenylene,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within an X^2 group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, and a group of the formula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O, $N(R^{16})$, SO_2 and $SO_2N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^6 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-4C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-4C)alkyl,

provided that when X^9 is a direct bond, Q^6 is heterocyclyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a Z substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{17})$, CO, -C≡C- and -C≡C- wherein R^{17} is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within any Z group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more (for example 1, 2 or 3) substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl,

(1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

wherein X^{10} is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{19})$, wherein R^{19} is hydrogen or (1-4C)alkyl, and R^{18} is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl;

provided that:

when the 4-anilino group in Formula I is 4-bromo-2-fluoroanilino or 4-chloro-2-fluoroanilino and R^1 is (1-3C)alkoxy, then a is 0;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

Another embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula Ia as hereinbefore defined, wherein X^2 is a group selected from (3-6C)cycloalkylene (such as cyclopropylidene), $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ and $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$

wherein each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, and (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, provided that R^{12} and R^{13} are not both hydrogen,

and wherein any CH_2 group within a (3-6C)cycloalkylene group in X^2, optionally bears on each said CH_2 or group one or more (1-4C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(1-4C)alkyl, and (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl.

Another embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula Ia as hereinbefore defined, wherein X^2 is a group selected from cyclopropylidene, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ and $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$,

wherein each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-4C)alkyl.

Another embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula Ia as hereinbefore defined, wherein Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, hydroxy-(2-6C)alkylamino, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, di-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, di-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]amino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, (1-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl,

piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, homopiperidin-1-yl homopiperazin-1-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl and 1,4-dioxanyl; or

the group $Z\text{-}X^2$ is selected from is selected from tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl and homopiperazinyl, which heterocyclyl represented by $Z\text{-}X^2$ is linked to the carbonyl group in Formula Ia, by a ring carbon,

and wherein any heterocyclyl group within $Z\text{-}X^2$ optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkanoyl.

More particularly, in Formula Ia, Z is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-methoxyethoxy, amino, methylamino, ethylamino, N-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-methoxyethyl)amino, dimethylamino, N-methyl-N-ethylamino, di-ethylamino, N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino, N-(2-hydroxyethyl)-N-ethylamino, N,N-di-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino, N-(2-methoxyethyl)-N-ethylamino, pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl; or

the group $Z\text{-}X^2$ is selected from is selected from tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl,

and wherein any heterocyclyl group within Z optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy. More particularly Z is selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkoxy, still more particularly Z is selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy (for example Z is hydroxy or methoxy). Preferably Z is hydroxy.

Another embodiment of the present invention is a quinazoline derivative of the Formula Ia as hereinbefore defined, wherein:

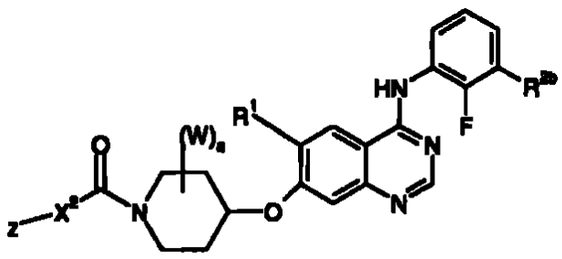
R^{2a} is bromo or chloro (particularly chloro); and

b is 0 or 1 and R^2 is at the ortho (2-) position and is halogeno (particularly R^2 is fluoro); or

b is 0 or 1 and R^2 is at the para (4-) position and is halogeno (particularly R^2 is fluoro) and wherein R^1, W, a, X^2 and Z have any of the meanings defined hereinabove in relation to the quinazoline derivative of Formula Ia .

Another particular embodiment of the invention is a quinazoline derivative of the Formula 1a as hereinbefore defined wherein the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring is selected from 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino, 3-chloro-4-fluoroanilino and 3-chloro-2-fluoroanilino. Particularly the anilino group is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino and 3-chloro-2-fluoroanilino. More particularly the anilino group is 3-chloro-4-fluoroanilino. It is preferred that the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino. Wherein in this embodiment R^1, W, a, X^2 and Z have any of the meanings defined hereinabove in relation to the quinazoline derivative of Formula 1a .

Another embodiment of the compounds of Formula I is a quinazoline derivative of the Formula Ib:



Ib

wherein:

R^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy, cyclopropyl-(1-4C)alkoxy, cyclobutyl-(1-4C)alkoxy, cyclopentyl-(1-4C)alkoxy, cyclohexyl-(1-6C)alkoxy, tetrahydrofuranyl-(1-4C)alkoxy and tetrahydropyranyl-(1-4C)alkoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents, or a substituent selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy;

R^{2b} is bromo or chloro (particularly chloro);

a is 0, 1 or 2 (particularly a is 0);

each W, which may be the same or different, is selected from hydroxy, halogeno (particularly fluoro), (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ and $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$

wherein each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-4C)alkyl (particularly X^2 is CH_2, more particularly X^2 is(CHR^{12a})-, wherein R^{12a} is (1-4C)alkyl);

Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, hydroxy-(2-6C)alkylamino, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-(1-6C)alkylamino, di-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, di-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]amino, N-[(1-4C)alkoxy-(2-6C)alkyl]-N-[hydroxy-(2-6C)alkyl]-amino, (1-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkoxy, azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, homopiperidin-1-yl homopiperazin-1-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl and 1,4-dioxanyl; or

the group $Z\text{-}X^2$ is selected from is selected from tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl and homopiperazinyl, which heterocyclyl represented by $Z\text{-}X^2$ is linked to the carbonyl group in Formula Ib, by a ring carbon,

and wherein any heterocyclyl group within $Z\text{-}X^2$ optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkanoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In an embodiment in Formula Ib, Z is selected from hydroxy, methoxy, ethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-methoxyethoxy, amino, methylamino, ethylamino, N-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-methoxyethyl)amino, dimethylamino, N-methyl-N-ethylamino, diethylamino, N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino, N-(2-hydroxyethyl)-N-ethylamino, N,N-di-(2-hydroxyethyl)amino, N-(2-methoxyethyl)-N-methylamino, N-(2-methoxyethyl)-N-ethylamino, pyrrolidin-1-yl, piperidino, piperazin-1-yl, morpholino, tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl; or

the group $Z\text{-}X^2$ is selected from is selected from tetrahydrofuranyl and tetrahydropyranyl,

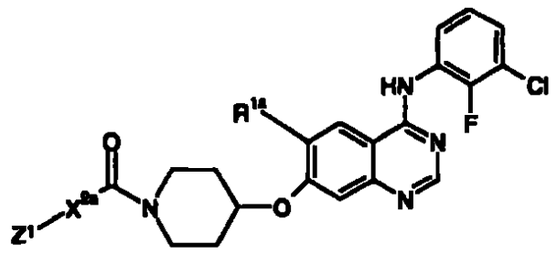
and wherein any heterocyclyl group within Z optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy.

In another embodiment in formula Ib, R^1 is selected from hydrogen methoxy, ethoxy, propyloxy, isopropyloxy, cyclopropylmethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy,

2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy and 2,2,2-trifluoroethoxy (Particularly R^1 is selected from hydrogen and (1-3C)alkoxy, more particularly R^1 is (1-3C)alkoxy such as methoxy).

In another embodiment in Formula Ib, R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy; a is 0; Z is selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkoxy, more particularly Z is selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy, particularly Z is hydroxy or methoxy (especially hydroxy); and X^2 has any of the meanings defined hereinabove in relation to the quinazoline of the Formula Ib.

Another embodiment of the compounds of Formula I is a quinazoline derivative of the Formula Ic:



Ic

wherein:

R^{1a} is selected from (1-3C)alkoxy, hydroxy-(2-3C)alkoxy and (1-3C)alkoxy-(2-3C)alkoxy (particularly R^{1a} is methoxy);

X^{2a} is selected from a group of the formula $-(CHR^{12a})-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$,

wherein R^{12a} is (1-4C)alkyl (particularly (1-3C)alkyl, more particularly methyl),

and wherein R^{12b} is selected from amino, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino (particularly R^{12b} is selected from (1-3C)alkylamino and di-[(1-3C)alkyl]-amino, more particularly di-[(1-3C)alkyl]-amino, still more particularly R^{12b} is methylamino and especially dimethylamino);

Z^1 is selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy and (1-4C)alkoxy-(2-4C)alkoxy (particularly Z^1 is hydroxy or (1-4C)alkoxy, for example hydroxy or methoxy), or the group Z^1X^{2a} is selected from tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyl, and piperidinyl, wherein Z^1-X^{2a} is linked to the carbonyl group by a ring carbon atom,

and wherein any heterocyclyl group within Z^1 optionally bears one or two substituents, which may be the same or different selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy and (2-4C)alkanoyl;

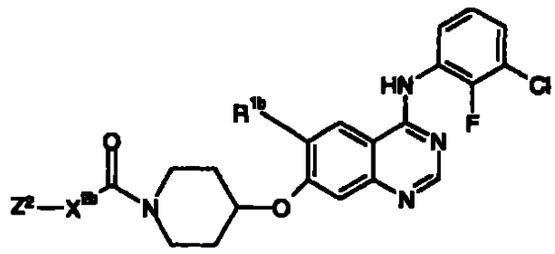
or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In this embodiment, preferably Z^1 is selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy (particularly Z^1 is hydroxy or methoxy, still more particularly Z^1 is hydroxy).

In this embodiment, preferably X^{2a} is a group of the formula $-(CHR^{12a})-$,

wherein R^{12a} is (1-4C)alkyl (particularly (1-3C)alkyl, more particularly methyl),

Another embodiment of the compounds of Formula I is a quinazoline derivative of the Formula Id:



Id

wherein:

R^{1b} is (1-4C)alkoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^{1b} substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents, or any CH_2 or CH_3 group within a R^1 which is not attached to an oxygen atom optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy and (1-3C)alkoxy;

X^{2b} is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12})-$, $-(CHR^{12}CH_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12})-$

wherein R^{12} is selected from (1-3C)alkyl, hydroxy-(1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy-(1-3C)alkyl; and

Z^2 is selected from hydroxy, (1-3C)alkoxy, hydroxy-(2-3C)alkoxy, (1-3C)alkoxy-(2-3C)alkoxy, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl and 1,4-dioxanyl;

and wherein any heterocyclyl group within Z^2-X^{2b} optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy and (2-3C)alkanoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

In an embodiment in formula Id, R^{1b} is selected from methoxy, ethoxy, 2-hydroxyethoxy, 2-fluoroethoxy, 2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy, 2,2-difluoroethoxy and 2,2,2-trifluoroethoxy (Particularly R^{1b} is (1-3C)alkoxy such as methoxy).

In another embodiment in formula Id, X^{2b} is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ and $-(CHR^{12})-$, wherein R^{12} is selected from (1-3C)alkyl, hydroxy-(1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy-(1-3C)alkyl (for example R^{12} is methyl).

In another embodiment in formula Id, X^{2b} is selected from a group of the formula $-CH_2-$ and $-(CHR^{12})-$, wherein R^{12} is (1-3C)alkyl (for example methyl). For example X^{2b} is selected from $-CH_2-$ and $-CH(CH_3)-$, particularly X^{2b} is $-CH(CH_3)-$.

In another embodiment in formula Id, Z^2 is selected from hydroxy and (1-3C)alkoxy (especially hydroxy).

In another embodiment in formula Id, the group Z^2-X^{2b}- is selected from hydroxymethyl, methoxymethyl, (S)-1-hydroxyethyl, (R)-1-hydroxyethyl, (S)-1-methoxyethyl, (R)-1-methoxyethyl. Particularly the group Z^2-X^{2b}- is 1-hydroxyethyl, more particularly (S)-1-hydroxyethyl or (R)-1-hydroxyethyl.

In another embodiment in formula Id R^{1b} is (1-3C)alkoxy such as methoxy; and the group Z^2-X^{2b}- is selected from hydroxymethyl, methoxymethyl, (S)-1-hydroxyethyl, (R)-1-hydroxyethyl, (S)-1-methoxyethyl, (R)-1-methoxyethyl. Particularly in this embodiment Z^2-X^{2b} is 1-hydroxyethyl, more particularly (S)-1-hydroxyethyl or (R)-1-hydroxyethyl.

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

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-({1-[(dimethylamino)acetyl]piperidin-4-yl}oxy)-6-methoxyquinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2-methoxyethoxy)acetyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(methoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

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

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-{[1-(ethoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}-6-methoxyquinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(3-methoxypropanoyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-oxopropan-1-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

(2*S*,3*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-ol;

4-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2-methyl-4-oxobutan-2-ol;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2,2-dimethyl-3-oxopropan-1-ol;

(3*R*,5*S*)-1-acetyl-5-{[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrrolidin-3-ol; and

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

or a pharmaceutically acceptable salt, or pharmaceutically acceptable ester thereof.

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

N-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(methoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

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

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-{[1-(ethoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}-6-methoxyquinazolin-4-amine;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol; and

3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2,2-dimethyl-3-oxopropan-1-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-ol;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(1-methyl-L-prolyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2*S*)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

(2*R*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2*S*)-2-methoxypropanoyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2R)-2-methoxypropanoyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

(2R)-3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2-(dimethylamino)-3-oxopropan-1-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[(3-chloro-4-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-bromoanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-bromo-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

(2*R*)-1-[4-({4-[3-bromo-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol; and

(2*R*)-1-[4-({4-[3-bromoanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

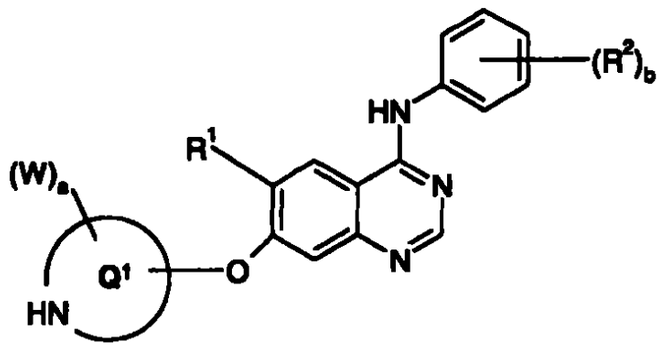
In a particular embodiment the invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula I described herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds. Suitable processes include, for example, those illustrated in WO94/27965, WO 95/03283, WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994, WO01/66099, US 5,252,586, EP 520 722, EP 566 226, EP 602 851 and EP 635 507. Such processes, when used to prepare a quinazoline derivative of the Formula I are provided as a further feature of the invention and are illustrated by the following representative process variants in which, unless otherwise stated, R^1, R^2, X^1, X^2, Q^1, W, a, b and Z have any of the meanings defined hereinbefore. Necessary starting materials may be obtained by standard procedures of organic chemistry. The preparation of such starting materials is described in conjunction with the following representative process variants and within the accompanying Examples.

Alternatively necessary starting materials are obtainable by analogous procedures to those illustrated which are within the ordinary skill of an organic chemist.

Process (a):

For the preparation of compounds of the Formula I wherein X^1 is CO, the coupling, conveniently in the presence of a suitable base, of a quinazoline of the formula II or a salt thereof:



II

wherein R^1, R^2, W, a, b and Q^1 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with an acid of the formula III, or a reactive derivative thereof:

$$Z\text{-}X^2\text{-}COOH$$

III

wherein Z and X^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary;

or

Process (b) the reaction, conveniently in the presence of a suitable base, of a quinazoline of the formula II, or salt thereof, as hereinbefore defined in relation to Process (a), with a compound of the formula IV:

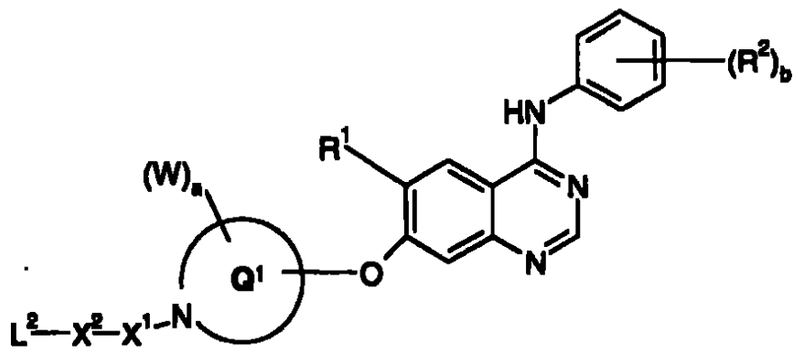
$$Z\text{-}X^2\text{-}X^1\text{-}L^1$$

IV

wherein L^1 is a displaceable group and Z, X^1 and X^2 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary;

or

Process (c) for the preparation of those quinazoline derivatives of the Formula I wherein Z is linked to X^2 by nitrogen, the reaction, conveniently in the presence of a suitable base, of a compound of the formula V:



V

wherein L^2 is a displaceable group and R^1, R^2, W, X^1, X^2, a, b and Q^1 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula ZH, wherein Z is as hereinbefore defined, except that any functional group is protected if necessary; or

Process (d)

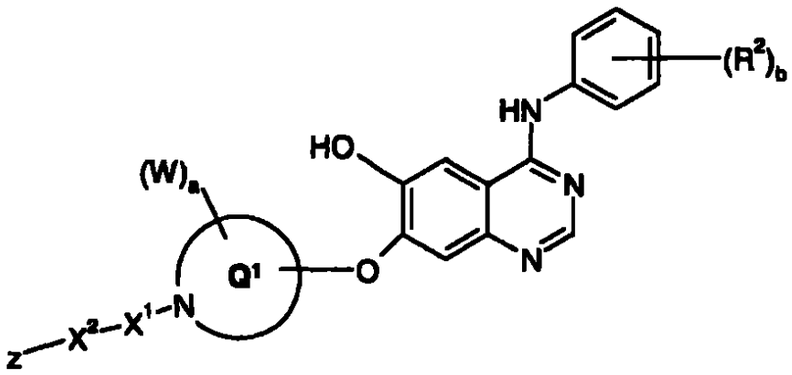
for the preparation of those quinazoline derivatives which carry a mono- or di-(1-6C)alkylamino group, the reductive amination of the corresponding quinazoline derivative of the Formula I which contains an N-H group using formaldehyde or a (2-6C)alkanolaldehyde (for example acetaldehyde or propionaldehyde); or

Process (e)

for the production of those quinazoline derivatives of the Formula I wherein R^1 is hydroxy, the cleavage of a quinazoline derivative of the Formula I wherein R^1 is a (1-6C)alkoxy group; or

Process (f)

for the production of those quinazoline derivatives of the Formula I wherein R^1 is linked to the quinazoline ring by an oxygen atom, by coupling a compound of the Formula VI:



VI

wherein R^2, W, X^1, X^2, Z, a, b and Q^1 have any of the meanings defined hereinbefore except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula $R^{1'}OH$, wherein the group $R^{1'}O$ is one of the oxygen linked groups as hereinbefore defined for R^1 (for example $R^{1'}$ is (1-6C)alkoxy or Q^2-O-), except that any functional group is protected if necessary;

and thereafter, if necessary (in any order):

(i) converting a quinazoline derivative of the Formula I into another quinazoline derivative of the Formula I;

(ii) removing any protecting group that is present by conventional means; and

(iii) forming a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester.

Specific conditions for the above reactions are as follows:

Conditions for Process (a)

The coupling reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable coupling agent, such as a carbodiimide, or a suitable peptide coupling agent, such as a uronium coupling agent, for example O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-phosphate (HATU) or O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl uronium tetrafluoroborate (TBTU); or a carbodiimide such as dicyclohexylcarbodiimide, optionally in the presence of a catalyst such as dimethylaminopyridine or 4-pyrrolidinopyridine .

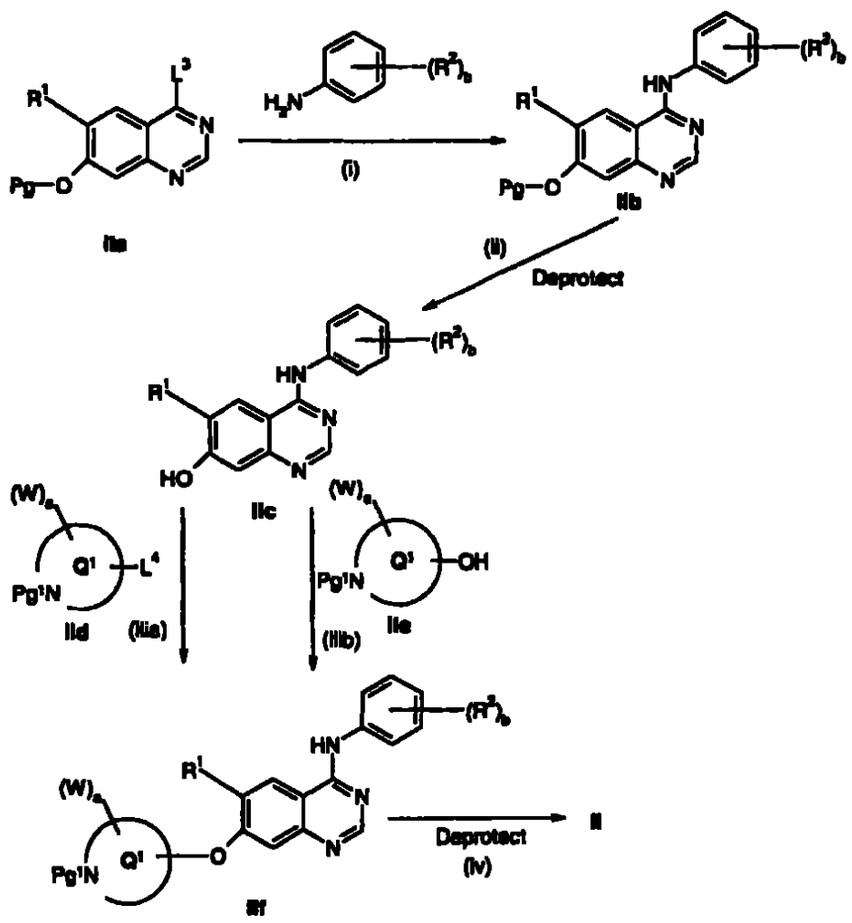
The coupling reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable base. A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, di-isopropylethylamine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate, for example sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate or calcium carbonate.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an ester such as or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulfoxide. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, from 0 to 120°C, conveniently at or near ambient temperature.

By the term "reactive derivative" of the acid of the formula III is meant a carboxylic acid derivative that will react with the quinazoline of formula II to give the corresponding amide. A suitable reactive derivative of a carboxylic acid of the formula III is, for example, an acyl halide, for example an acyl chloride formed by the reaction of the acid and an inorganic acid chloride, for example thionyl chloride; a mixed anhydride, for example an anhydride formed by the reaction of the acid and a chloroformate such as isobutyl chloroformate; an active ester, for example an ester formed by the reaction of the acid and a phenol such as pentafluorophenol, or N-hydroxybenzotriazole; or an acyl azide, for example an azide formed by the reaction of the acid and azide such as diphenylphosphoryl azide; an acyl cyanide, for example a cyanide formed by the reaction of an acid and a cyanide such as diethylphosphoryl cyanide. The reaction of such reactive derivatives of carboxylic acid with amines (such as a compound of the formula II) is well known in the art, for Example they may be reacted in the presence of a base, such as those described above, and in a suitable solvent, such as those described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature as described above.

Preparation of Starting Materials for Process (a)

The quinazoline of the formula II may be obtained by conventional procedures, for example as illustrated in *Reaction Scheme 1*:



Reaction Scheme 1

wherein R^1, R^2, Q^1, W, a and b are as hereinbefore defined, except any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means, Pg is a suitable hydroxy protecting group, Pg^1 is a suitable amino protecting group and L^3 is a displaceable group.

Conditions in *Reaction Scheme1*

Step(i): Suitable hydroxy protecting groups represented by Pg are well known in the art and include those mentioned herein, for example a lower alkanoyl group such as acetyl, or a benzyl group.

A suitable displaceable group L^3 is, for example, a halogeno (particularly chloro), alkoxy, aryloxy, mercapto, alkylthio, arylthio, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfonyloxy or arylsulfonyloxy group, for example a chloro, bromo, methoxy, phenoxy, pentafluorophenoxy, methylthio, methanesulfonyl, methanesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group. A particular displaceable group L^3 is chloro.

The reaction is conveniently carried out in the presence of an acid. Suitable acids include, for example hydrogen chloride gas (conveniently dissolved in a suitable solvent such as diethyl ether or dioxane) or hydrochloric acid.

Alternatively the quinazoline derivative of the formula IIa, wherein L^3 is halogeno (for example chloro), may be reacted with the aniline in the absence of an acid or a base. In this reaction displacement of the halogeno leaving group L^3 results in the formation of the acid HL^3 in-situ and the autocatalysis of the reaction.

Alternatively, the reaction of the quinazoline of formula IIa with the aniline may be carried out in the presence of a suitable base. A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, di-isopropylethylamine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, an alkali or alkaline earth metal carbonate, for example sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate or calcium carbonate, or an alkali metal hydride, for example sodium hydride, an alkali metal fluoride such as cesium fluoride, or an alkali metal disilazide such as sodium hexamethyldisilazide .

The above reactions are conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alcohol or ester such as methanol, ethanol, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one, dimethylsulfoxide or acetonitrile. The above reactions are conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0 to 250°C, conveniently in the range 40 to 80°C or, preferably, at or near the reflux temperature of the solvent when used.

The aniline and the compound of the formula IIa are commercially available or can be prepared using conventional methods.

Step (ii):

Deprotection using well-known methods. For example when Pg is a benzyl group it may be removed by treating the compound of formula IIb with a suitable acid such as trifluoroacetic acid. Alternatively a benzyl protecting group may be removed by metal-catalysed hydrogenation, for example by hydrogenation in the presence of a palladium on carbon catalyst. Similarly, when Pg is a lower alkanoyl group such as acetyl it may be

removed by hydrolysis under basic conditions, for example using ammonia, conveniently as a methanolic ammonia solution.

Step (iiia):

Suitable amino protecting groups Pg_2 are well known, for example tert-butoxycarbonyl (BOC) groups.

L^4 is a suitable displaceable group, for example as described above in relation to L^2, such as halogeno (particularly chloro or bromo), or an alkylsulfonyloxy (particularly methanesulfonyloxy) or arylsulfonyloxy (particularly toluene-4-sulfonyloxy or 4-nitrophenylsulfonyloxy) group.

The reaction of the compound of formula IIc with the compound of formula IId is conveniently carried out in the presence of a suitable base. Suitable bases include those described above in relation to step (i), such as cesium fluoride or potassium carbonate. The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent, for example, a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one, dimethylsulfoxide or acetonitrile. The above reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 0 to 250°C, conveniently in the range 40 to 80°C or, preferably, at or near the reflux temperature of the solvent when used.

Step (iiib):

An alternative to step (iiia) is the coupling of the compound of formula IIc with the alcohol of the formula IIe using the Mitsunobu coupling reaction. Suitable Mitsunobu conditions are well known and include, for example, reaction in the presence of a suitable tertiary phosphine and a di-alkylazodicarboxylate in an organic solvent such as THF, or suitably dichloromethane and in the temperature range 0°C to 100°C, for example 0°C to 60°C, but suitably at or near ambient temperature. A suitable tertiary phosphine includes for example tri-n-butylphosphine or particularly tri-phenylphosphine. A suitable di-alkylazodicarboxylate includes, for example, diethyl azodicarboxylate (DEAD) or suitably di-tert-butyl azodicarboxylate (DTAD). Details of Mitsunobu reactions are contained in Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol.42, 335-656 and Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol.28, 127-164.

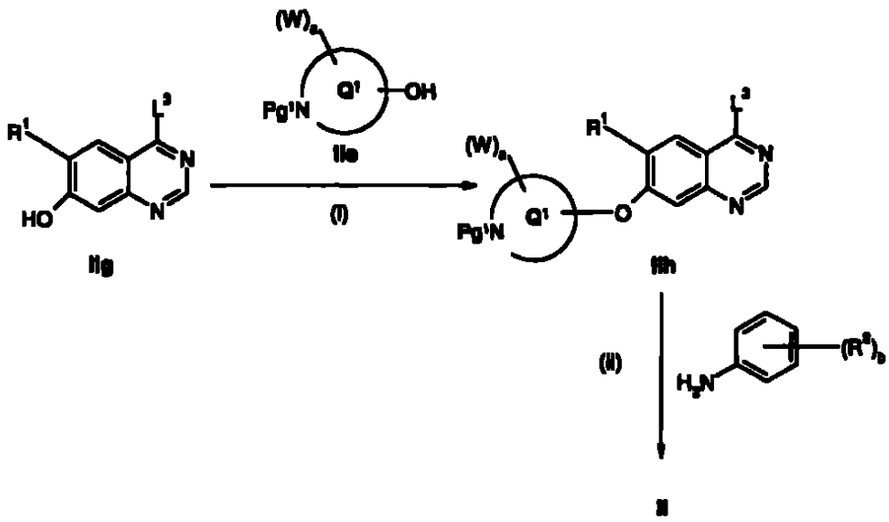
The compounds of the formulae IId and IIe are commercially available or can be prepared using conventional methods.

Step (iv):

Removal of the amino protecting group Pg_1 using well known methods. For example when Pg_1 is a BOC group, by treatment with a suitable acid such as trifluoroacetic acid or hydrochloric acid.

In an alternative route to that shown in *Reaction Scheme 1*, the aniline in step (i) may be reacted with the unprotected variant of the compound of the formula IIa (i.e. Pg is hydrogen), to give the compound of formula IIc directly.

The compound of formula II may also be prepared according to *Reaction Scheme 2*:



Reaction Scheme 2

wherein R^1, R^2, Q^1, W, a, b, L^3 and Pg^1 are as hereinbefore defined, except any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

Conditions in *Reaction Scheme2*

Step (i):

Coupling under Mitsunobu conditions as described above in relation to step (iiib) in *Reaction Scheme 1*.

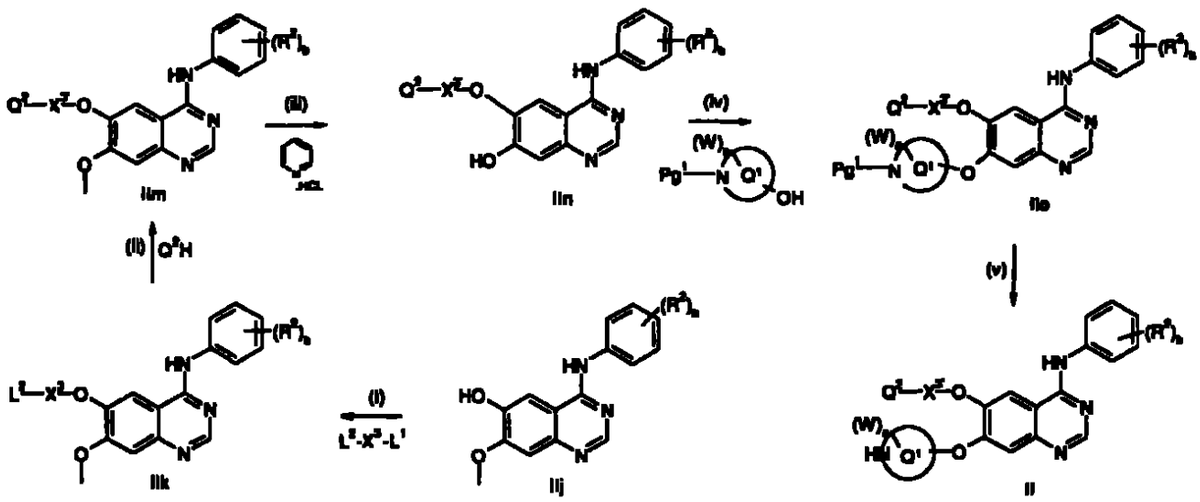
Step (ii):

The reaction is conveniently carried out in the presence of an acid. Suitable acids include, for example hydrogen chloride gas (conveniently dissolved in a suitable solvent such as diethyl ether or dioxane) or hydrochloric acid. The reaction is conveniently carried out in a suitable inert solvent, for example as described in step (i) of *Reaction Scheme 1*. Conveniently, the protecting group Pg^1 is removed in-situ as a result of the acidic conditions during the aniline coupling reaction, for example when Pg^1 is tert-butoxycarbonyl.

Alternatively, the protecting group may be removed using conventional methods following the reaction.

The quinazoline of the formula IIg is commercially available or can be prepared using conventional methods.

Quinazoline derivatives of the Formula II wherein R^1 is heterocyclyl-(2-6C)alkoxy, wherein the heterocyclyl group is nitrogen linked to the (2-6C)alkoxy group may be prepared according to *Reaction Scheme3*:



Reaction Scheme 3

wherein R^1, R^2, Q^1, W, X^2, L^1, L^2, a, b and Pg^1 are as hereinbefore defined, except any functional group is protected if necessary, $X^{3'}$ is (2-6C)-alkylene and Q^2 is a heterocyclyl group containing an NH ring group, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

Step (i): L^1 and L^2 are displaceable groups as defined in relation to Process (b), for example halogeno such as chloro. The reaction with the compound of Formula IIj may be carried out under analogous conditions to those used in Process (b) described herein.

The compound of Formula IIj may be prepared using standard methods, for example as described in WO03/082831 to give a compound of the Formula IIj carrying a 2,3-di-haloanilines. Analogous methods may be used to prepare compounds of the Formula IIj by coupling 4-chloro-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline with the appropriate aniline.

Step (ii): Analogous conditions to Process (b) described herein.

Step (iii): Cleavage of the methoxy group under standard conditions for such reactions, for example by treatment of the compound of Formula IIm with pyridinium hydrochloride at elevated temperature, for example from 60 to 180°C conveniently about 170°C.

Step(iv): Coupling under Mitsunobu conditions as described above in relation to step (iiib) in *Reaction Scheme 1*.

Step (v): Deprotection to remove the amine protecting group Pg^1, for example when Pg^1 is tert-butoxycarbonyl, by treating the compound of Formula (IIo) with a suitable acid such a trifluoroacetic acid.

Reaction Conditions for Process (b)

A suitable displaceable group L^1 includes for example halogeno such as chloro.

The reaction is conveniently performed in the presence of a suitable base, for example, conveniently in the presence of a suitable base, for example an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, di-isopropylethylamine, N-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate, for example sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, calcium carbonate, or an alkali metal hydride, for example sodium hydride, or an alkali metal disilazide such as sodium hexamethyldisilazide.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxane, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulfoxide.

The reaction is suitably carried out at a temperature of from 0°C to 30°C, conveniently at ambient temperature.

When Z is hydroxy, the hydroxy group is conveniently protected during the reaction with the compound of Formula II. Suitable protecting groups are well known, for example an alkanoyl group such as acetyl. The protecting group may be removed following reaction with the compound of Formula II by conventional means, for example alkaline hydrolysis in the presence of a suitable base such as sodium hydroxide.

Compounds of the formula IV are commercially available compounds or they are known in the literature, or they can be can be prepared by standard processes known in the art.

Reaction Conditions for Process (c):

A suitable displaceable group represented by L^2 includes, for example a halogeno or a sulfonyloxy group, for example chloro, bromo, methylsulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group. A particular group L^2 is chloro.

The reaction is conveniently performed in the presence of a suitable base, for example one of the bases described in relation to Process (b).

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxane, an ester such as ethyl acetate, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulfoxide.

The reaction is suitably carried out at a temperature of from 0°C to 80°C, conveniently at ambient temperature.

Preparation of Starting Materials for Process (c)

The compound of formula V used as starting material may be prepared by, for example, reacting, conveniently in the presence of a suitable base, a quinazoline of the formula II, or salt thereof, as hereinbefore defined in relation to Process (a), with a compound of the formula Va:

$$L^2\text{-}X^2\text{-}X^1\text{-}L^5$$

Va

wherein X^1 and X^2 are as hereinbefore defined, and L^2 and L^5 are suitable displaceable groups, provided that L^5 is more labile than L^2.

Suitable displaceable groups represented by L^2 and L^5 include for example halogeno such as chloro.

The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable base and in a suitable inert solvent or diluent as defined above for the reaction of the quinazoline of formula V with the compound of the formula ZH.

The compounds of the formulae ZH and Va are commercially available compounds or they are known in the literature, or they can be can be prepared by standard processes known in the art.

Conveniently, in an embodiment of Process (c), a quinazoline of Formula I may be prepared directly from a quinazoline of formula II by reacting the quinazoline of formula II with a compound of formula Va and then reacting the resultant product directly with the compound of the formula ZH without isolating the compound of formula V. This reaction enables the quinazoline of Formula I to be prepared in a single reaction vessel starting with the quinazoline of formula II.

Reaction Conditions for Process (d)

Process (d) may be used to alkylate an NH group in a quinazoline derivative of Formula I, for example when Z is amino or (1-6C)alkylamino, or when the group $Z\text{-}X^2$ carries an amino or (1-6C)alkylamino substituent. Suitable reductive amination conditions are well known in the art. For example, for the production of those quinazoline derivatives of the Formula I which contain an N-methyl group, the corresponding compound containing a N-H group may be reacted with formaldehyde in the presence of a suitable reducing agent. A suitable reducing agent is, for example, a hydride reducing agent, for example formic acid, an alkali metal aluminium hydride such as lithium aluminium hydride, or, suitably, an alkali metal borohydride such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triethylborohydride, sodium trimethoxyborohydride and sodium triacetoxyborohydride. The reaction is conveniently performed in a suitable inert solvent or diluent, for example tetrahydrofuran and diethyl ether for the more powerful reducing agents such as lithium aluminium hydride, and, for example, methylene chloride or a protic solvent such as methanol and ethanol for the less powerful reducing agents such as sodium triacetoxyborohydride and sodium cyanoborohydride. The reaction is suitably performed under acidic conditions in the presence of a suitable acid such as hydrogen chloride or acetic acid, a buffer may also be used to maintain pH at the desired level during the reaction. When the reducing agent is formic acid the reaction is conveniently carried out using an aqueous solution of the formic acid. The reaction is performed at a temperature in the range, for example, -10 to 100°C, such as 0 to 50°C, conveniently, at or near ambient temperature.

Quinazoline derivatives of the Formula I which contain an NH group (for example when Z is amino or (1-6C)alkylamino) may be prepared using one of the processes described hereinbefore. For example by coupling a compound of the Formula II with a suitable, optionally protected, amino acid using Process (a) followed by removal of any protecting groups.

Reaction conditions for Process (e)

The cleavage reaction may conveniently be carried out by any of the many procedures known for such a transformation. A particularly suitable cleavage reaction is the treatment of a quinazoline derivative of the Formula I wherein R^1 is a (1-6C)alkoxy group with an alkali metal halide such as lithium iodide in the presence of 2,4,6-collidine (2,4,6-trimethylpyridine). We have found that the use of 2,4,6-collidine provides selective cleavage of the (1-6C)alkoxy group at the C6 position on the quinazoline ring. The reaction may be

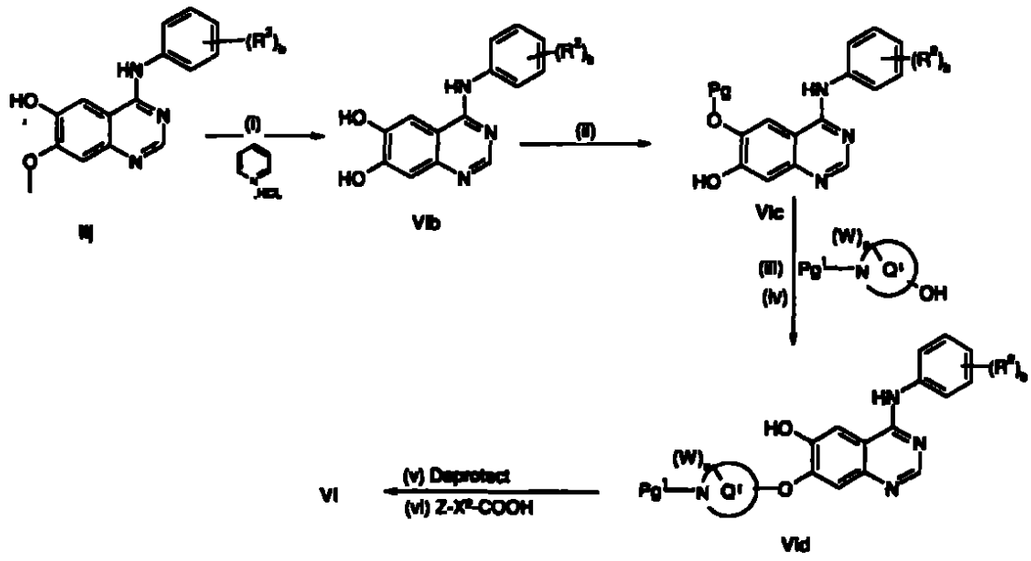
carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent as defined hereinbefore. Conveniently however the reaction may be performed using only the 2,4,6-collidine without the need for additional solvents/diluents. The reaction is suitably carried out at a temperature in the range, for example, 10 to 170°C, preferably at elevated temperature for example 120 to 170°C, for example approximately 130°C.

Reaction conditions for Process (f)

The coupling reaction is conveniently carried out under Mitsunobu conditions as described above in relation to step (iiib) in *Reaction Scheme 1*.

Preparation of Starting Materials for Process (f)

The compound of Formula VI used as starting material may be prepared by, for example, the cleavage of a quinazoline derivative of the Formula I, wherein R^1 is, for example, methoxy using Process (e) described hereinbefore. Alternatively, compound of Formula VI may be prepared using conventional procedures. For example, when X^1 is CO, a compound of the Formula VI may be prepared using the method illustrated in *Reaction Scheme 4*:



Reaction Scheme 4

wherein R^1, R^2, Q^1, W, X^2, a, b, Pg and Pg^1 are as hereinbefore defined, except any functional group is protected if necessary, and whereafter any protecting group that is present is removed by conventional means.

Conditions in *Reaction Scheme 4*

Step (i): Cleavage of methoxy group under analogous conditions to those described in step (iii) in *Reaction Scheme 3*.

Step (ii) Pg is a suitable hydroxy protecting group as hereinbefore defined, for example an alkanoyl such as acetyl. The group Pg may be introduced under standard conditions for example by reacting the compound of Formula VIb with acetic anhydride.

Step (iii) Coupling under Mitsunobu conditions as described above in relation to step (iiib) in *Reaction Scheme 1*.

Step (iv): Deprotection to remove the protecting group Pg. For example when Pg is acetyl by alkaline hydrolysis in an alcohol, for example using a methanolic ammonia solution.

Step (v): Deprotection to remove the amine protecting group Pg^1, for example when Pg^1 is tert-butoxycarbonyl, by treating the compound of Formula (VId) with a suitable acid such a trifluoroacetic acid.

Step (vi): Coupling with acid $Z\text{-}X^2\text{-}COOH$ using the method described above for Process (a).

The quinazoline derivative of the Formula I may be obtained from the above processes in the form of the free base or alternatively it may be obtained in the form of a salt, an acid addition salt. When it is desired to obtain the free base from a salt of the compound of Formula I, the salt may be treated with a suitable base, for example, an alkali or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide, or by treatment with ammonia for example using a methanolic ammonia solution such as 7N ammonia in methanol.

The protecting groups used in the processes above may in general be chosen from any of the groups described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the protection of the group in question and may be introduced by conventional methods. Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Specific examples of protecting groups are given below for the sake of convenience, in which "lower", as in, for example, lower alkyl, signifies that the group to which it is applied preferably has 1-4 carbon atoms. It will be understood that these examples are not exhaustive. Where specific examples of methods for the removal of protecting groups are given below these are similarly not exhaustive. The use of protecting groups and methods of deprotection not specifically mentioned are, of course, within the scope of the invention.

A carboxy protecting group may be the residue of an ester-forming aliphatic or arylaliphatic alcohol or of an ester-forming silanol (the said alcohol or silanol preferably

containing 1-20 carbon atoms). Examples of carboxy protecting groups include straight or branched chain (1-12C)alkyl groups (for example isopropyl, and tert-butyl); lower alkoxy-lower alkyl groups (for example methoxymethyl, ethoxymethyl and isobutoxymethyl): lower acyloxy-lower alkyl groups, (for example acetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl and pivaloyloxymethyl); lower alkoxycarbonyloxy-lower alkyl groups (for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and 1-ethoxycarbonyloxyethyl); aryl-lower alkyl groups (for example benzyl, 4-methoxybenzyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, benzhydryl and phthalidyl); tri(lower alkyl)silyl groups (for example trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl); tri(lower alkyl)silyl-lower alkyl groups (for example trimethylsilylethyl); and (2-6C)alkenyl groups (for example allyl). Methods particularly appropriate for the removal of carboxyl protecting groups include for example acid-, base-, metal- or enzymically-catalysed cleavage.

Examples of hydroxy protecting groups include lower alkyl groups (for example tert-butyl), lower alkenyl groups (for example allyl); lower alkanoyl groups (for example acetyl); lower alkoxycarbonyl groups (for example tert-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl groups (for example allyloxycarbonyl); aryl-lower alkoxycarbonyl groups (for example benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl); tri(lower alkyl)silyl (for example trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl) and aryl-lower alkyl (for example benzyl) groups.

Examples of amino protecting groups include formyl, aryl-lower alkyl groups (for example benzyl and substituted benzyl, 4-methoxybenzyl, 2-nitrobenzyl and 2,4-dimethoxybenzyl, and triphenylmethyl); di-4-anisylmethyl and furylmethyl groups; lower alkoxycarbonyl (for example tert-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl (for example allyloxycarbonyl); aryl-lower alkoxycarbonyl groups (for example benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl); lower alkanoyloxyalkyl groups (for example pivaloyloxymethyl); trialkylsilyl (for example trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl); alkylidene (for example methylidene) and benzylidene and substituted benzylidene groups.

Methods appropriate for removal of hydroxy and amino protecting groups include, for example, acid-, base-, metal- or enzymically-catalysed hydrolysis for groups such as 2-nitrobenzyloxycarbonyl, hydrogenation for groups such as benzyl and photolytically for groups such as 2-nitrobenzyloxycarbonyl. For example a tert butoxycarbonyl protecting

group may be removed from an amino group by an acid catalysed hydrolysis using trifluoroacetic acid.

The reader is referred to Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, published by John Wiley & Sons 1992, for general guidance on reaction conditions and reagents and to Protective Groups in Organic Syntheais, 2nd Edition, by T. Green *et al.*, also published by John Wiley & Son, for general guidance on protecting groups.

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

When a pharmaceutically acceptable salt of a quinazoline derivative of the Formula I is required, for example an acid-addition salt, it may be obtained by, for example, reaction of said quinazoline derivative with a suitable acid using a conventional procedure.

When a pharmaceutically acceptable ester of a quinazoline derivative of the Formula I is required, it may be obtained by, for example, reaction of said quinazoline derivative with a suitable acid or alcohol using a conventional procedure as herein described in relation to definition of pharmaceutically acceptable esters.

As mentioned hereinbefore some of the compounds according to the present invention may contain one of more chiral centers and may therefore exist as stereoisomers (for example when Q^1 is piperidin-3-yl). Stereoisomers may be separated using conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. The enantiomers may be isolated by separation of a racemate for example by fractional crystallisation, resolution or HPLC. The diastereoisomers may be isolated by separation by virtue of the different physical properties of the diastereoisomers, for example, by fractional crystallisation, HPLC or flash

chromatography. Alternatively particular stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a chiral reagent. When a specific stereoisomer is isolated it is suitably isolated substantially free for other stereoisomers, for example containing less than 20%, particularly less than 10% and more particularly less than 5% by weight of other stereoisomers.

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

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

Certain intermediates used in the processes described above are novel and form a further feature of the present invention. According to a further aspect of the present invention there is provided a quinazoline derivative of the Formula II as hereinbefore defined wherein a is 2 and each R^2, which may be the same or different, is halogeno (particularly selected from fluoro and chloro) and wherein the R^2 groups are located at the ortho (2-) and meta (3-) positions on the aniline ring; or a salt thereof. A particular compound of the Formula II is a compound of the Formula II wherein the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino or 3-bromo-2-fluoroanilino, more particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino. In an embodiment in the compound of Formula II, or a salt thereof, R^1 is (1-4C)alkoxy; a is 0 or 1; W, when present is on a ring carbon atom in Q^1 and is selected from (1-4C)alkyl, hydroxy and (1-4C)alkoxy (preferably W is 0); Q^1 is piperidin-4-yl and the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino or 3-bromo-2-fluoroanilino, more particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino. The intermediate of Formula II may be in the form of a salt of the intermediate. Such salts need not be a pharmaceutically acceptable salt. For example it may be useful to form prepare an intermediate in the form of a pharmaceutically non-acceptable salt if, for example, such salts are useful in the manufacture of a compound of Formula I. Preferably,

salts of the compound of Formula II are pharmaceutically acceptable salts as hereinbefore defined in relation to the quinazoline derivative of Formula I.

Biological Assays

The inhibitory activities of compounds were assessed in non-cell based protein tyrosine kinase assays as well as in cell based proliferation assays before their *in vivo* activity was assessed in Xenograft studies.

a) Protein Tyrosine Kinase phosphorylation Assays

This test measures the ability of a test compound to inhibit the phosphorylation of a tyrosine containing polypeptide substrate by EGFR, erbB2 or erbB4 tyrosine kinase enzyme.

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

Constitutive kinase activity of these recombinant proteins was determined by their ability to phosphorylate a synthetic peptide (made up of a random co-polymer of Glutamic Acid, Alanine and Tyrosine in the ratio of 6:3:1). Specifically, Maxisorb™ 96-well immunoplates were coated with synthetic peptide (0.2μg of peptide in a 200μl phosphate buffered saline (PBS) solution and incubated at 4°C overnight). Plates were washed in 50mM HEPES pH 7.4 at room temperature to remove any excess unbound synthetic peptide. EGFR or erbB2 activities were assessed by incubation in peptide coated plates for 20 minutes at room temperature in 100mM HEPES pH 7.4 at room temperature, adenosine trisphosphate (ATP) at Km concentration for the respective enzyme, 10mM $MnCl_2$, 0.1mM Na_3VO_4, 0.2mM DL-dithiothreitol (DTT), 0.1% Triton X-100 with test compound in DMSO (final concentration of 2.5%). Reactions were terminated by the removal of the liquid components of the assay followed by washing of the plates with PBS-T (phosphate buffered saline with 0.5% Tween 20).

The immobilised phospho-peptide product of the reaction was detected by immunological methods. Firstly, plates were incubated for 90 minutes at room temperature with anti-phosphotyrosine primary antibodies that were raised in the mouse (4G10 from Upstate Biotechnology). Following extensive washing, plates were treated with Horseradish

Peroxidase (HRP) conjugated sheep anti-mouse secondary antibody (NXA931 from Amersham) for 60 minutes at room temperature. After further washing, HRP activity in each well of the plate was measured colorimetrically using 22'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulfonate (6)] diammonium salt crystals (ABTS™ from Roche) as a substrate.

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

b) EGFR driven KB cell proliferation assay

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

KB cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% foetal calf serum, 2 mM glutamine and non-essential amino acids at 37°C in a 7.5% CO_2 air incubator. Cells were harvested from the stock flasks using Trypsin/ethylaminediaminetetraacetic acid (EDTA). Cell density was measured using a haemocytometer and viability was calculated using trypan blue solution before being seeded at a density of $1.25x10^3$ cells per well of a 96 well plate in DMEM containing 2.5% charcoal stripped serum, 1mM glutamine and non-essential amino acids at 37°C in 7.5% CO_2 and allowed to settle for 4 hours.

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

Absorbance of the solubilised cells was read at 540nm using a Molecular Devices ThermoMax microplate reader. Inhibition of proliferation was expressed as an IC_{50} value. This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to

give 50% inhibition of proliferation. The range of proliferation was calculated from the positive (vehicle plus EGF) and negative (vehicle minus EGF) control values.

c) **Clone 24 phospho-erbB2 cell assay**

This immunofluorescence end point assay measures the ability of a test compound to inhibit the phosphorylation of erbB2 in a MCF7 (breast carcinoma) derived cell line which was generated by transfecting MCF7 cells with the full length erbB2 gene using standard methods to give a cell line that overexpresses full length wild type erbB2 protein (hereinafter 'Clone 24' cells).

Clone 24 cells were cultured in Growth Medium (phenol red free Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% foetal bovine serum, 2 mM glutamine and 1.2mg/ml G418) in a 7.5% CO_2 air incubator at 37°C. Cells were harvested from T75 stock flasks by washing once in PBS (phosphate buffered saline, pH7.4, Gibco No. 10010-015) and harvested using 2mls of Trypsin (1.25mg/ml) / ethylaminediaminetetraacetic acid (EDTA) (0.8mg/ml) solution. The cells were resuspended in Growth Medium. Cell density was measured using a haemocytometer and viability was calculated using Trypan Blue solution before being further diluted in Growth Medium and seeded at a density of $1x10^4$ cells per well (in 100ul) into clear bottomed 96 well plates (Packard, No. 6005182).

3 days later, Growth Medium was removed from the wells and replaced with 100ul Assay Medium (phenol red free DMEM, 2mM glutamine, 1.2mg/ml G418) either with or without erbB inhibitor compound. Plates were returned to the incubator for 4hrs and then 20µl of 20% formaldehyde solution in PBS was added to each well and the plate was left at room temperature for 30 minutes. This fixative solution was removed with a multichannel pipette, 100µl of PBS was added to each well and then removed with a multichannel pipette and then 50µl PBS was added to each well. Plates were then sealed and stored for up to 2 weeks at 4°C.

Immunostaining was performed at room temperature. Wells were washed once with 200µl PBS / Tween 20 (made by adding 1 sachet of PBS / Tween dry powder (Sigma, No. P3563) to 1L of double distilled H_2O) using a plate washer then 200µl Blocking Solution (5% Marvel dried skimmed milk (Nestle) in PBS /Tween 20) was added and incubated for 10 minutes. Blocking Solution was removed using a plate washer and 200µl of 0.5% Triton X-100 / PBS was added to permeabalise the cells. After 10 minutes, the plate was washed with 200µl PBS / Tween 20 and then 200µl Blocking Solution was added once again and incubated for 15 minutes. Following removal of the Blocking Solution with a plate washer, 30µl of rabbit polyclonal anti-phospho ErbB2 IgG antibody (epitope phospho-Tyr 1248, SantaCruz,

No. SC-12352-R), diluted 1:250 in Blocking Solution, was added to each well and incubated for 2 hours. Then this primary antibody solution was removed from the wells using a plate washer followed by two 200µl PBS / Tween 20 washes using a plate washer. Then 30µl of Alexa-Fluor 488 goat anti-rabbit IgG secondary antibody (Molecular Probes, No. A-11008), diluted 1:750 in Blocking Solution, was added to each well. From now onwards, wherever possible, plates were protected from light exposure, at this stage by sealing with black backing tape. The plates were incubated for 45 minutes and then the secondary antibody solution was removed from the wells followed by two 200ul PBS / Tween 20 washes using a plate washer. Then 100µl PBS was added to each plate, incubated for 10 minutes and then removed using a plate washer. Then a further 100µl PBS was added to each plate and then, without prolonged incubation, removed using a plate washer. Then 50µl of PBS was added to each well and plates were resealed with black backing tape and stored for up to 2 days at 4°C before analysis.

The Fluorescence signal is each well was measured using an Acumen Explorer Instrument (Acumen Bioscience Ltd.), a plate reader that can be used to rapidly quantitate features of images generated by laser-scanning. The instrument was set to measure the number of fluorescent objects above a pre-set threshold value and this provided a measure of the phosphorylation status of erbB2 protein. Fluorescence dose response data obtained with each compound was exported into a suitable software package (such as Origin) to perform curve fitting analysis. Inhibition of erbB2 phosphorylation was expressed as an IC_{50} value. This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of erbB2 phosphorylation signal.

d) *In vivo* Xenograft assay

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

Female Swiss athymic (*nu/nu* genotype) mice were bred and maintained in Alderley Park in negative pressure Isolators (PFI Systems Ltd.). Mice were housed in a barrier facility with 12hr light/dark cycles and provided with sterilised food and water *ad libitum*. All procedures were performed on mice of at least 8 weeks of age. LoVo tumour cell (colorectal adenocarcinoma obtained from the ATCC) xenografts were established in the hind flank of donor mice by sub cutaneous injections of $1x10^7$ freshly cultured cells in 100µl of serum free media per animal. On day 5 post-implant, mice were randomised into groups of 7 prior to the

treatment with compound or vehicle control that was administered once daily at 0.1ml/10g body weight. Tumour volume was assessed twice weekly by bilateral Vernier calliper measurement, using the formula (length x width) x √(length x width) x (π/6), where length was the longest diameter across the tumour, and width was the corresponding perpendicular. Growth inhibition from start of study was calculated by comparison of the mean changes in tumour volume for the control and treated groups, and statistical significance between the two groups was evaluated using a Students *t* test.

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

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

Test (b):- IC_{50} in the range, for example, 0.001 - 5 μM;

Test (c):- IC_{50} in the range, for example, 0.01 - 5 μM;

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

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

By way of example, using Test (a) (for the inhibition of EGFR tyrosine kinase protein phosphorylation) and Test (b) (the KB cell assay) described above, representative compounds described in the Examples herein gave the IC_{50} results shown below in Table A:

Table A

Compound of Example	IC_{50} (nM) Test (a) (Inhibition of EGFR tyrosine kinase protein phosphorylation)	IC_{50} (nM) Test (b) (EGFR driven KB cell proliferation assay)
2	76	112
3	41	55
4[1]	30	37
4[3]	65	84
4[4]	52	109

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

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

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

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

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

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

for example, 0.05 mg/kg to 25 mg/kg body weight will be used. Oral administration is however preferred, particularly in tablet form. Typically, unit dosage forms will contain about 0.5 mg to 0.5 g of a compound of this invention.

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

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

multiple myeloma or lymphoma, and also solid tumours, for example bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung (particularly non-small-cell lung), neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancers.

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

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

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

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

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

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of those tumours in a warm-blooded animal such as a human which are sensitive to inhibition of one or more of the erbB family of receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially EGFR) tyrosine kinases, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and/or survival of

tumour cells which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, for use in the prevention or treatment of those tumours in a warm-blooded animal such as a human which are sensitive to inhibition of erbB receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially EGFR) tyrosine kinases, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

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

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

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

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

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as a human which comprises administering to said animal an effective amount of

a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined hereinbefore.

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

By "a selective EGFR kinase inhibitory effect" is meant that the quinazoline derivative of Formula I is more potent against EGF receptor tyrosine kinase than it is against other kinases. In particular some of the compounds according to the invention are more potent against EGF receptor kinase than it is against other tyrosine kinases such as other erbB receptor tyrosine kinases such erbB2. For example a selective EGFR kinase inhibitor according to the invention is at least 5 times, preferably at least 10 times more potent against EGF receptor tyrosine kinase than it is against erbB2 tyrosine kinase, as determined from the relative IC_{50} values in suitable assays. For example, by comparing the IC_{50} value from the KB cell assay (a measure of the EGFR tyrosine kinase inhibitory activity) with the IC_{50} value from the Clone 24 phospho-erbB2 cell assay (a measure of erb-B2 tyrosine kinase inhibitory activity) for a given test compound as described above.

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

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

Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined hereinbefore.

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

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

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

(i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea; antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);

(ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and iodoxyfene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example

as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5α-reductase such as finasteride;

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

(iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erbb2 antibody trastuzumab [Herceptin™] and the anti-erbb1 antibody cetuximab [C225]) , farnesyl transferase inhibitors, MEK inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example other inhibitors of the epidermal growth factor family (for example other EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;

(v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], compounds such as those disclosed in International Patent Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin αvβ3 function and angiostatin);

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

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

(viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and

(ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such

as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

(x) Cell cycle inhibitors including for example CDK inhibitiors (eg flavopiridol) and other inhibitors of cell cycle checkpoints (eg checkpoint kinase); inhibitors of aurora kinase and other kinases involved in mitosis and cytokinesis regulation (eg mitotic kinesins); and histone deacetylase inhibitors

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

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

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

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

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

(ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulfate or sodium sulfate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;

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

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

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

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

(vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at the operating frequency of the NMR apparatus used (300 or 400 MHz), using perdeuterio dimethyl sulfoxide (DMSO-d_6) as solvent unless otherwise indicated; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad;

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

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

(x) mass spectra (MS) were run using a Waters or Micromass electrospray LC-MS in positive or negative ion mode; values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is $(MH)^+$;

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

(xii) where compounds were purified using Mass-Triggered Preparative LCMS the following conditions were used:

Column: ThermoHypersil Keystone B-Basic 5μ 21 mm x 100 mm

Eluant: 7.5 minutes Gradient from 20% to 95% of acetonitrile in water (buffer 2g/l of $(NH_4)_2CO_3$, pH 8.9).

Flow rate: 25 ml /min;

(xiii) melting points (mp) were measured using a Buchi B-545 Automated melting point apparatus;

(xiv) unless stated otherwise compounds containing an asymmetrically substituted carbon atom were not resolved; and

(xv) the following abbreviations have been used:

HATU O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-Tetramethyluronium Hexafluoro-Phosphate;

DIPEA:	diisopropylethylamine;
DMA:	*N,N*-dimethylacetamide;
DMF:	*N,N*-dimethylformamide;
DCM	dichloromethane;
DMSO:	dimethylsulfoxide

EtOAc: ethyl acetate;

IPA: isopropyl alcohol;

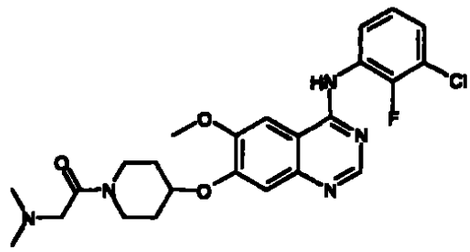
TBTU: O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl uronium tetrafluoroborate;

TFA: trifluoroacetic acid; and

THF: tetrahydrofuran.

Example 1

***N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-7-({1-[(dimethylamino)acetyl]piperidin-4-yl}oxy)-6-methoxyquinazolin-4-amine**



N,N-Dimethylaminoacetyl chloride hydrochloride (100mg) was added portionwise to a stirred solution of *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride (250mg, 0.57mmol) and diisopropylethylamine (300 µl) in methylene chloride (25 ml) at 0°C. The reaction mixture was allowed to stir for 2 hours to room temperature. The reaction mixture was washed with saturated sodium bicarbonate solution (25ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residues were purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0 to 90/10), followed by methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (90/10). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to give the title product as a white foam (0.125g, 45%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.50-1.65 (m, 1H); 1.65-1.80 (m, 1H); 1.95-2.15 (m, 2H); 2.25 (s, 6H); 3.10-3.50 (m, 4H); 3.75-4.05 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.90 (m, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.40-7.60 (m, 2H); 7.85 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 488.

The *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride used as starting material was prepared as follows:

4.0M HCl in Dioxane (4.0 ml) was added to a stirred suspension of 7-(benzyloxy)-4-chloro-6-methoxyquinazoline (CAS Registry No162364-72-9, prepared as described in WO98/13354, Example 1) (60 g, 0.2 mol) and 3-chloro-2-fluoroaniline (31.96 g, 0.22 mol) in acetonitrile (1200 ml). The reaction mixture was heated at 80°C for 1 hour then left to stand

overnight. Acetonitrile (500 ml) was added and the resulting precipitate filtered, washed with acetonitrile (3 x 500 ml) and dried under vacuum to give 7-(benzyloxy)-*N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxyquinazolin-4-amine hydrochloride as a beige solid (85.45 g, 96%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 4.02 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.30-7.60 (m, 9H), 7.65 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.8 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 410.

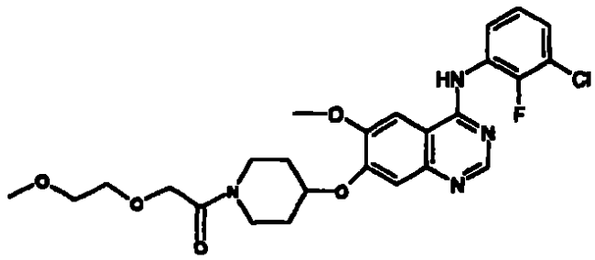
A solution of 7-(benzyloxy)-*N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxyquinazolin-4-amine hydrochloride (85.45g, 0.192mol) in trifluoroacetic acid (300 ml) was heated at 80°C for 1 hour. The reaction mixture was the evaporated to dryness and the residues re-dissolved in methanol (200ml). This solution was then added dropwise to a stirred aqueous solution of saturated sodium bicarbonate (500ml). The resulting precipitate was collected by filtration, washed with acetonitrile and dried under vacuum. The resulting solids were then purified by hot (100°C) trituration with a mixture of butanone (500 ml) and MeOH (100ml), filtered and dried to 4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-ol as a cream solid (45 g, 73%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6): 3.98 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 320.

4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-ol (500 mg, 1.565 mmol) was dissolved in DMA (20 ml). *tert*-Butyl (4-methanesulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate (436.6 mg, 1.565 mmol) and cesium fluoride (236.3 mg, 1.565 mmol) were added, and the mixture was heated to 60°C with stirring. After 18 hours, *tert*-butyl 4-methanesulfonyloxypiperidine-1-carboxylate and cesium fluoride were again added in the same quantities to the reaction mixture and heating was continued at 60°C for a further 18 hours. The solvent was evaporated, and the residue was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution (50ml) and EtOAc (2x50ml). The organics were combined, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The resulting product was then purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/EtOAc (100/0 to 0/100). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to give *tert*-butyl 4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidine-1-carboxylate as a colourless foam (757 mg, 96%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6): 1.52 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.02-2.20 (m, 2H), 3.20-3.45 (m, 2H), 3.75-3.92 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.55-7.70 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 503.

Trifluoroacetic acid (50 ml) was added to a solution of *tert*-butyl 4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidine-1-carboxylate (750 mg, 1.49 mmol) in methylene chloride (1 ml) and triethylsilane (1 ml) and the solution stirred for 1 hour. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure and the residues re-dissolved in EtOAc (5 ml). This solution was then treated with 1M HCl/diethylether (1 ml) followed by more diethylether (50 ml) to give a white precipitate. The resulting solids were collected following centrifugation and dried under vacuum to give *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride as a white solid (750 mg); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6): 2.00-2.20 (m, 2H), 2.25-2.45 (m, 2H), 3.15-3.50 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 5.02 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60-7.85 m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.56 (bs, 2H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 403.

Example 2

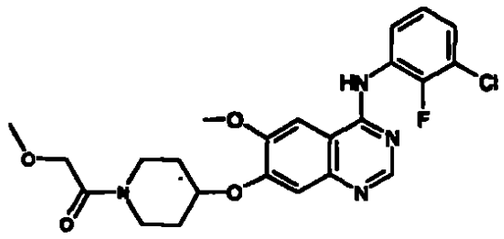
***N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2-methoxyethoxy)acetyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine**



N-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride (300 mg), diisopropylethylamine (0.45 ml) and 2-(2-methoxyethoxy)acetyl chloride (0.105 g) were stirred in methylene chloride (9 ml) for 2.5 hours. Methylene chloride (20 ml) was added and the organic layer was washed with aqueous sodium hydroxide (2M, 30 ml) and water (30 ml). The resulting product was purified by flash column chromatography eluting with methanol (3%) and methylene chloride (97%) gave a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give the title product as a white solid (0.110 g); ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.51 (t, J=7Hz, 2H), 3.60 (t, J=9Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 519; melting point 110 to 111°C.

Example 3

***N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(methoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine**

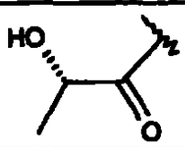


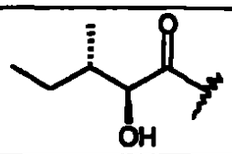
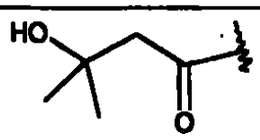
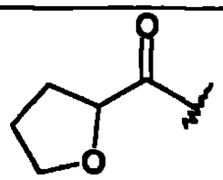
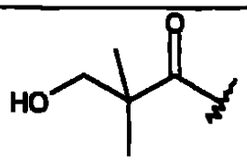
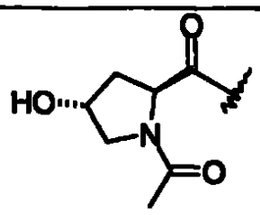
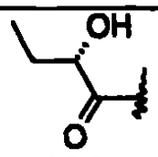
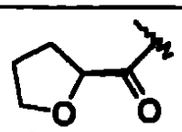
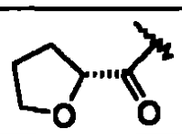
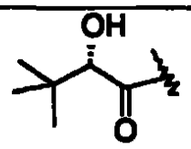
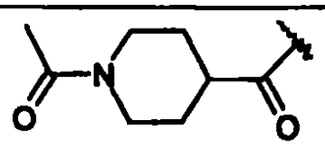
HATU (0.24g) was added to a solution of *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride (250 mg), diisopropylethylamine (0.37 ml) and methoxyacetic acid (0.054 g) in methylene chloride (9 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. Methylene chloride (20 ml) was added and the organic layer was washed with aqueous sodium hydroxide (2M, 30 ml) and water (30 ml). The resulting product was purified by flash column chromatography eluting with methanol (3%) and methylene chloride (97%) to give a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give the title product as a white solid (0.200 g); ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 475.

Example 4

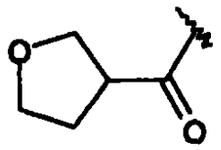
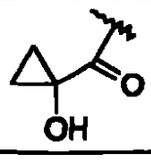
Using a similar procedure to that described in Example 3, *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride was coupled with the appropriate carboxylic acid to give the compounds shown in Table I:

Table 1

No. and Note	R
[1]	hydroxyacetyl
[2]	ethoxyacetyl
[3]	3-methoxypropanoyl
[4]	3-hydroxypropanoyl
[5]	

No. and Note	R
[6]	
[7]	
[8]	
[9]	
[10]	
[11]	
[12]	
[13]	
[14]	
[15]	

59

No. and Note	R
[16]	
[17]	

Notes:

In Table 1  refers to the point of attachment of the carbonyl group in Table 1 to the nitrogen in the piperidin-4-yl group.

[1] 2-[4-({4-[3-Chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2-oxoethanol (0.170 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 1.78 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50-7.67 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 461.

[2] *N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-7-{[1-(ethoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}-6-methoxyquinazolin-4-amine as a white solid (0.185 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 1.18 (t, J=8Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.52 (q, J=8Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 489; melting point 160 to 161°C.

[3] *N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(3-methoxypropanoyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine (0.155 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.62 (t, J=9Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.60 (t, J=9Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 489; melting point 184 to 185°C.

[4] 3-[4-({4-[3-Chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-oxopropan-1-ol (0.061 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 1.72 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.62 (t, J=8Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.13 (t, J=5Hz,

1H), 4.83 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 475; melting point 128 to 132°C.

[5] Following the coupling reaction between (2*S*)-2-hydroxypropanoic acid and *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride the product was purified by flash column chromatography eluting with methylene chloride / 7N ammonia solution in methanol (98.6/1.4) to give a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20ml) to give (2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol as an amorphous white solid (0.092 g) (melting point 107 to 111°C). Recrystallisation from acetonitrile gave a crystalline solid (melting point 189 to 191°C); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.19 (d, 3H), 1.48-1.75 (m, 2H), 1.94-2.13 (m, 2H), 3.21-3.53 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78-4.06 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.83-4.99 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 475.

[6] Following the coupling reaction, the product was purified by flash column chromatography eluting with methylene chloride / 7N ammonia solution in methanol (98/2) gave a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give (2*S*,3*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-ol as a white solid (0.244 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 0.91 (t, J=7Hz, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.61 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 517; melting point 114 to 118°C.

[7] Following the coupling reaction, the product was purified by flash column chromatography eluting with methanol (4%) and methylene chloride (96%) gave a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20ml) to give 4-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2-methyl-4-oxobutan-2-ol as a white solid (0.232 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.20 (s, 6H), 1.54-1.77 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.91 (1H, m), 7.28 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 503; melting point 196 to 199°C.

[8] Following the coupling reaction, the product was purified by flash column chromatography eluting with methylene chloride / 7N ammonia solution in methanol (98/2) gave a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give *N*-(3-chloro-

2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine as a white solid (0.260 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.69 (t, J=7Hz, 1H), 4.89 (1H, m), 7.29 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 501; melting point 199 to 201°C.

[9] Following the coupling reaction, the product was purified by flash column chromatography eluting with methanol (4%) and methylene chloride (96%) gave a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give 3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2,2-dimethyl-3-oxopropan-1-ol as a white solid (0.244g). ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.10 (s, 6H), 1.64 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.54 (t, J=6Hz, 1H), 4.91 (1H, m), 7.29 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.64 (br s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 503; melting point 111 to 115°C.

[10] (3*R*,5*S*)-1-Acetyl-5-{[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrrolidin-3-ol (0.160 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 1.65-1.87 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 3.44-3.64 (m, 4H), 3.81 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.28-4.39 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 558; melting point 183 to 187°C.

[11] Following the coupling reaction, the product was purified by flash column chromatography eluting with methanol (3%) and methylene chloride (97%) to give a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give (2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxobutan-2-ol (0.108 g) as a white solid; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 0.91 (t, J=9Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 489; melting point 152 to 153°C.

[12] Following the coupling reaction, the product was purified by flash column chromatography eluting with methylene chloride / 7N ammonia solution in methanol (98/2) gave a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2*S*)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine as a white solid (0.142 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K)

1.73 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.69 (t, J=7Hz, 1H), 4.89 (1H, m), 7.29 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 501; melting point 198 to 199°C.

[13] Following the coupling reaction, the product was purified by flash column chromatography eluting with methylene chloride / 7N ammonia solution in methanol (98/2) gave a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2*R*)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine as a white solid (0.212 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.69 (t, J=7Hz, 1H), 4.89 (1H, m), 7.29 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 501; melting point 193 to 194°C.

[14] Following the coupling reaction, the product was purified by flash column chromatography eluting with methanol (2.5%) and methylene chloride (97.5%) to give a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give (2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-ol (0.026 g) as a white solid; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 0.94 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 517; melting point 205 to 206°C.

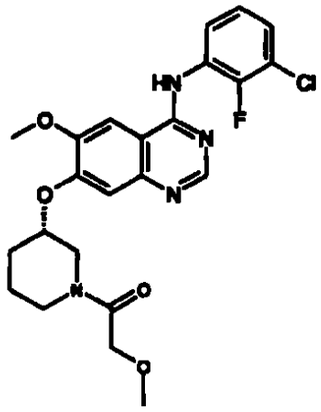
[15] 7-({1-[(1-acetylpiperidin-4-yl)carbonyl]piperidin-4-yl}oxy)-*N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxyquinazolin-4-amine; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO + CD_3COOD): 1.33-1.46 (m, 1H); 1.50-1.62 (m, 1H): 1.62-1.74 (m, 3H); 1.75-1.85 (m, 1H); 2.00-2.18 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 2.62-2.71 (m, 1H); 2.92-3.00 (m, 1H); 3.13 (dd, 1H); 3.30-3.43 (m, 1H); 3.47-3.57 (m, 1H); 3.80-3.98 (m, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.39 (d, 1H); 4.93 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.92 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 556.

[16] *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(tetrahydrofuran-3-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO + CD_3COOD): 11.64-1.74 (m, 1H); 1.74-1.84 (m, 1H); 2.01-2.17 (m, 4H); 3.33-3.55 (m, 3H); 3.66-3.80 (m, 3H); 3.80-3.99 (m, 3H); 4.03 (s, 3H); 3.93 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 8.12- (s, 1H); 8.92 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 501.

[17] Following the coupling reaction, the product was purified by flash column chromatography eluting with methanol (5%) and methylene chloride (95%) to give a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give 1-{[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]carbonyl}cyclopropanol as a white solid (0.125 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 0.80 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 487; melting point 177 to 178°C.

Example 5

***N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[(3*S*)-1-(methoxyacetyl)piperidin-3-yl]oxy}quinazolin-4-amine**



HATU (0.24 g) was added to a solution of *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(3*S*)-piperidin-3-yloxy]quinazolin-4-amine dihydrochloride (250 mg), diisopropylethylamine (0.37 ml) and methoxyacetic acid (0.054 g) in methylene chloride (9 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. Methylene chloride (20 ml) was added and the organic layer was washed with aqueous sodium hydroxide (2M, 30 ml) and water (30 ml). The resulting product was purified by flash column chromatography eluting with methanol (3%) and methylene chloride (97%) gave a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20ml) to give the title product as a white solid (0.202 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 1.60 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (d, J=14Hz, 1H), 4.12 (d, J=14Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 475.

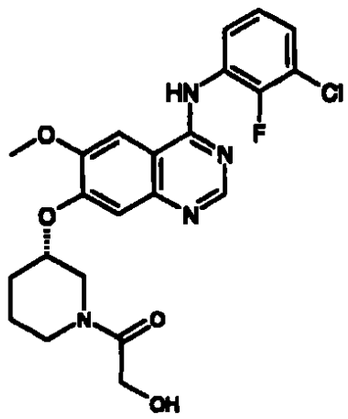
The *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(3*S*)-piperidin-3-yloxy]quinazolin-4-amine dihydrochloride used as starting material was prepared as follows:

Diethylazodicarboxylate (3.73 g) was added dropwise to a mixture of *tert*-butyl (3*R*)-3-hydroxypiperidine-1-carboxylate (4.29 g), 4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-ol (3.00 g) and triphenylphosphine (5.61 g) in methylene chloride (75 ml). The solution was then heated to 40°C and stirred for 3 hours. After cooling the mixture was filtered and then purified by flash column chromatography eluting with isohexane/acetone/triethylamine (80/20/1) to give *tert*-butyl (3*S*)-3-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate as a colourless oil (3.29 g) which was used directly; Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 394.

4.0M HCl in dioxane (6.0 ml) was added to a stirred suspension of *tert*-butyl (3*S*)-3-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate (3.21 g) and 3-chloro-2-fluoroaniline (0.98ml) in acetonitrile (50mL). The reaction mixture was heated at 80°C and left at this temperature overnight. The solvent was evaporated and the residue purified by flash column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/7N ammonia solution in methanol (97/3 to 95/5) to give *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(3*S*)-piperidin-3-yloxy]quinazolin-4-amine dihydrochloride as a solid (3.20 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.82 (m,1H), 3.20 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.63(s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 403.

Example 6

2-[(3*S*)-3-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2-oxoethanol

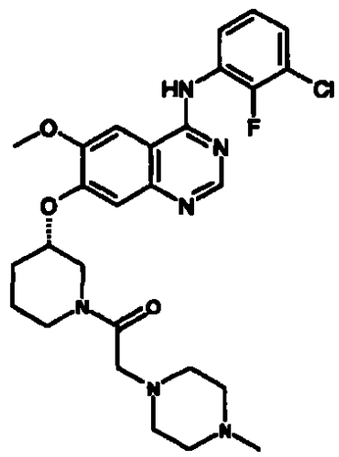


Using an analogous procedure to that described in Example 5 *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(3*S*)-piperidin-3-yloxy]quinazolin-4-amine dihydrochloride (250mg) was coupled with glycolic acid (0.045g). The resulting product was purified by flash column chromatography eluting with methanol (3%) and methylene chloride (97%) to give a

foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20ml) to give the title product as a white solid (0.105 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 373K) 1.59 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.04-4.18 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 461.

Example 7

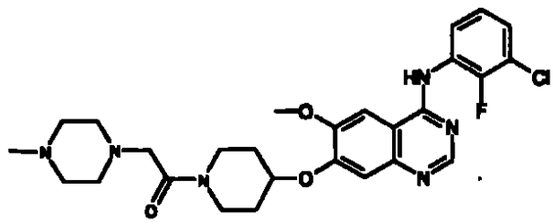
***N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({(3*S*)-1-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-3-yl}oxy)quinazolin-4-amine**



Chloroacetyl chloride (47 µl) was added to a solution of *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(3*S*)-piperidin-3-yloxy]quinazolin-4-amine dihydrochloride (250 mg) and diisopropylethylamine (373 µl) in methylene chloride (10 ml) and the mixture was stirred at ambient temperature for 1 hour. 1-Methylpiperazine (228 mg) was added, and the solution stirred for 1 hour before being washed with aqueous sodium hydroxide (2M, 10 ml) and water (10 ml). The organics were then purified by flash column chromatography eluting with methylene chloride/7N ammonia solution in methanol (97/3) to give a foam. This was re-precipitated by stirring in diethyl ether (20 ml) to give the title product as a white solid (0.135g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.42-1.67 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 2H), 1.98-2.48 (m, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.82-3.05 (m, 1H), 3.20-4.02 (m, 8H), 4.68 (m, 1H,), 7.30 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.44-7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.64 (m, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 543; melting point 120 to 121°C.

Example 8

***N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine**

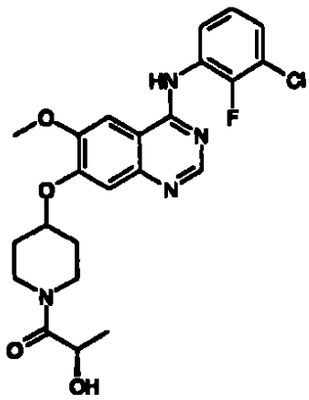


Using an analogous procedure to that described in Example 7 *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride (250mg) was reacted with chloroacetyl chloride (47 µl), followed by 1-Methylpiperazine (228mg) and purification to give the title product as a white solid (0.110 g); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.57 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.27-2.48 (m, 8H), 3.08-3.52 (m, 4H), 3.86-4.04 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.90 (m, 1H,), 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 543.

Example 9

(2*R*)-1-[4-({4-[3-Chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))



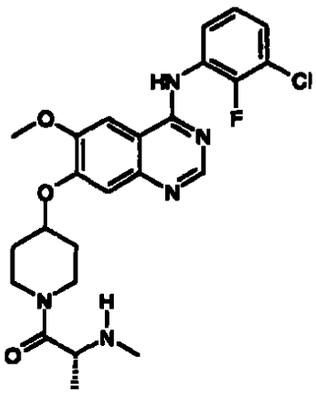
A suspension of a hydrochloride salt of N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine (4.87 g, 11.1 mmol, prepared using an analogous process to that described in Example 1) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (40 ml) was stirred and cooled in a bath of ice/water. Triethylamine (4.7 mls, 33.7 mmol), N,N-diisopropylethylamine (1.9 ml, 11 mmol) and D-(-)-lactic acid (1.5 g, 16.7 mmol) were added. HATU (5.27 g, 13.87 mmol) was then added portionwise such that the internal temperature remained less than 12°C. The

reaction mixture was stirred at room temperature overnight and partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution ($NaHCO_3$) and ethyl acetate (EtOAc). The combined organic layers were washed with saturated aqueous ammonium chloride (x2), 50% aqueous brine (x2) and brine (x1), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and evaporated. The residues were purified by column chromatography eluting with dichloromethane/7N ammonia in methanol (96/4). Fractions containing the desired product were evaporated to a gum which was triturated with diethylether/isohexane (1:1). This solid was then crystallised from acetonitrile to give the title product as a white powder (2.93g, 55.6%); ^{1}H NMR Spectrum (DMSO d_6) 1.20 (d, 3H), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.93-2.13 (m, 2H), 3.15-3.53 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72-4.08 (m, 2H), 4.35-4.55 (m, 1H), 4.80-5.00 (m, 2H), 7.27(dd, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.40-7.60 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 9.63 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 475; melting point: 189 to 189.5°C.

Example 10

***N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2*R*)-2-(methylamino)propanoyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine**

(Process (a))



tert-butyl {(1*R*)-2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethyl}methylcarbamate (2.22 g, 3.77 mmol) was dissolved in acetonitrile (20 ml) and treated with 4M HCl in dioxane (3.8 ml, 15.2 mmol) at 80°C for 5 minutes. The reaction mixture was partitioned between saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate. The organics were washed with brine (x1), dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The residues were purified by column chromatography eluting with dichloromethane/7N ammonia in methanol (92/8). Fractions containing the desired product were evaporated to give a gum which was triturated with diethyl ether/isohexane (1:1) to give the title product as a white powder. (1.55g, 84.1%); ^{1}H

NMR Spectrum : (DMSO d_6 + CD_3CO_2D) 1.35 (d, 3H), 1.61 – 1.81 (m, 2H), 1.98 – 2.15 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.26 – 3.51 (m, 2H), 3.65 – 3.79 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 – 4.08 (m, 1H), 4.32 – 4.42 (m, 1H), 4.85 – 4.99 (m, 1H), 7.20 – 7.29 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.42 – 7.54 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 488.

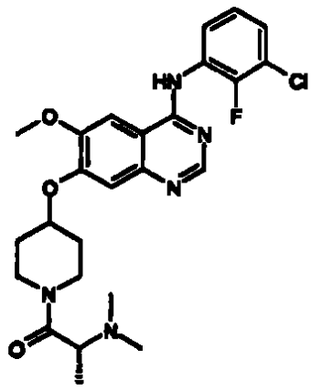
The *tert*-butyl {(1*R*)-2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethyl}methylcarbamate starting material was prepared as follows:

A hydrochloride salt of *N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine (2.0 g, 4.55 mmol) was coupled with N-*tert*-butoxycarbonyl-N-methyl-D-alanine according to the method described in Example 9. The product was purified using column chromatography eluting with dichloromethane/7N ammonia in methanol (98/2) to give *tert*-butyl {(1*R*)-2-[4-({4-[(3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-methyl-2-oxoethyl}methylcarbamate as a foam. (2.34g, 87.6%); ^{1}H NMR Spectrum : ($CDCl_3$) 1.29 (d, 3H), (1.48) (s, 9H), 1.75 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 2.04 (m, 2H), 2.07 – 2.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.26 – 3.42 (m, 1H), 3.50 – 3.85 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 – 4.28 (m, 1H), 4.65 – 4.93 (m, 1H), 5.10 – 5.21 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 – 7.21 (m, 2H), 7.28 – 7.33 (m, 2H), 8.44 – 8.54 (m, 1H), 8.69 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 588

Example 11

***N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-7-({1-[(2*R*)-2-(dimethylamino)propanoyl]piperidin-4-yl}oxy)-6-methoxyquinazolin-4-amine**

(Process (d))



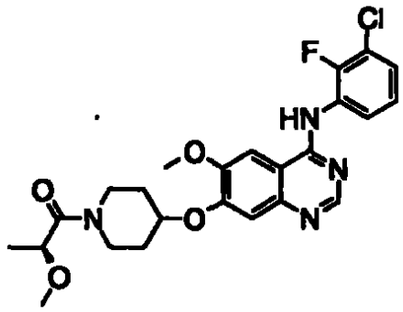
A mixture of N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2R)-2-(methylamino)propanoyl] piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine (0.5 g, 1.03 mmol (Example 10), paraformaldehyde (0.3 g, 10.0 mmol) and anhydrous magnesium sulfate (0.25 g, 2.08 mmol) in methanol (5 ml) was treated with 4M hydrogen chloride in dioxane (257 µl,

1.03 mmol). Sodium cyanoborohydride (0.26 g, 4.12 mmol) was added and the mixture heated to 40°C for 3 hours. The reaction mixture was then partitioned between saturated aqueous sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate. The organics were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with dichloromethane/7N ammonia in methanol (96/4). Fractions containing the desired product were evaporated to give a gum which was triturated with diethyl ether/isohexane (1:1) to give the title product as a white powder (0.415g, 80.7%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6 + CD_3CO_2D) 1.18 – 1.25 (m, 3H), 1.52 – 1.80 (m, 2H), 1.95 – 2.15 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 3.18 – 3.54 (m, 2H), 3.73 – 3.91 (m, 1.5H), 3.92 (s, 3H), 4.00 – 4.14 (m, 1.5H), 4.83 – 4.95 (m, 1H), 7.21 – 7.29 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41 – 7.55 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 502.

Example 12

***N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2*S*)-2-methoxypropanoyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine**

(Process (a))



Solid TBTU (285 mg, 0.75 mmol) was added to a stirred solution of *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine (200 mg, 0.50 mmol), DIPEA (0.261 ml, 1.50 mmol) and (S)-(-)-2-methoxypropionoic acid (57 mg, 0.55 mmol) in methylene chloride (3 ml). The resulting solution was allowed to stir at room temperature overnight, diluted with methylene chloride (20 ml), washed with 2N sodium hydroxide (2 x 5 ml), water (5 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The resulting foams were purified using flash chromatograpy on silica eluting with increasingly polar mixtures of methanol/methylene chloride (0/100-3/97) to give the title compound as a white solid (100%); ^{1}H NMR Spectrum: 1.34 (d, 3H), 1.64-1.72 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.25-3.47 (m, 2H), 3.86-3.97 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.21-4.23 (m, 1H), 4.88-4.91 (m, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 489.

The *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine starting material was obtained from the corresponding dihydrochloride salt (Example 1) by a basic aqueous work-up at pH=11.5 and extraction of the aqueous layer by dichloromethane. The organic layer was dried on magnesium sulfate and concentrated to give the free amine as a white foam; ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$) 1.78-1.85 (m, 2H+ 1NH), 2.18 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.69 (s, 1NH); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 403.

Example 13

***N*-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2R)-2-methoxypropanoyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine**

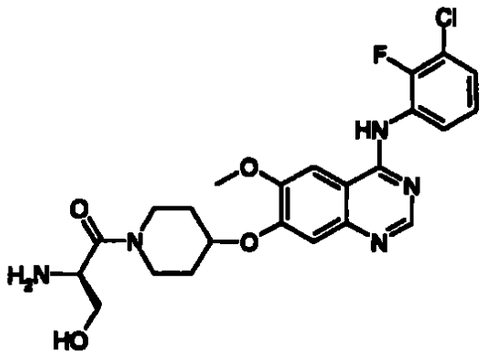
(Process (a))

The method described in Example 12 was repeated using (R)-(+)-2-methoxypropionic acid (57 mg, 0.55 mmol) to give the title compound as a white solid (82%); ^{1}H NMR Spectrum: 1.24 (d, 3H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.22-3.47 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 7.27-7.30 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 489.

Example 14

(2*R*)-2-Amino-3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-oxopropan-1-ol

(Process (a))



TBTU (709 mg, 1.87 mmol) was added to a stirred solution of *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine (500 mg, 1.24 mmol), DIPEA (0.648 ml, 3.72 mmol) and *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-D-serine (280 mg, 1.36 mmol) in methylene chloride (3 ml). The resulting solution was allowed to stir at room temperature overnight, diluted with methylene chloride (20 ml), washed with 2N NaOH (2 x 5 ml), water

(5 ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated. The resulting foam was dissolved in methylene chloride (5 ml) and treated with trifluoroacetic acid (5 ml). The resulting solution was left to stand at room temperature for 1 hour, concentrated and purified by mass-triggered preparative LCMS to give the title compound (42.5%); ^{1}H NMR Spectrum: 1.58-1.72 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 3.24-3.44 (m, 2H), 3.80-4.03 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.77 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 490.

Example 15

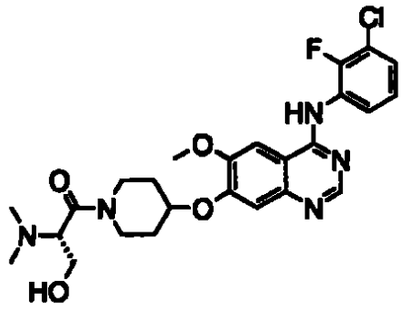
(2*S*)-2-Amino-3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-oxopropan-1-ol

The method described in Example 14 was repeated but using *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-serine (280 mg, 1.36 mmol) to give the title product (32%); ^{1}H NMR Spectrum: 1.58-1.73 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 3.24-3.44 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.93-4.96 (m, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 490.

Example 16

(2*S*)-3-[4-({4-[3-Chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2-(dimethylamino)-3-oxopropan-1-ol

(Process(d))



Solid $NaCNBH_3$ (38.3 mg, 0.614 mmol) was added to a stirred solution of (2*S*)-2-amino-3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-oxopropan-1-ol (150 mg, 0.307 mmol, Example 15), sodium acetate trihydrate (251 mg, 3.07 mmol), formaldehyde 37% (aq) (2.5 ml) and acetic acid (184 mg, 3.07 mmol) at 0-5°C. The resulting solution was allowed to warm to room temperature and stir for 1 hour. The mixture was then evaporated and the resulting yellow residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with increasingly polar mixtures of dichloromethane/7N ammonia in methanol (100/0 - 85/15). Fractions containing the desired product were combined and

evaporated to give the title compound as a white solid (26%); ^{1}H NMR Spectrum: 1.52-1.69 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 2H), 2.28-2.30 (2 x s, 6H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.53-3.76 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.92-4.94 (m, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 518.

Example 17

(2R)-3-[4-({4-[3-Chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2-(dimethylamino)-3-oxopropan-1-ol

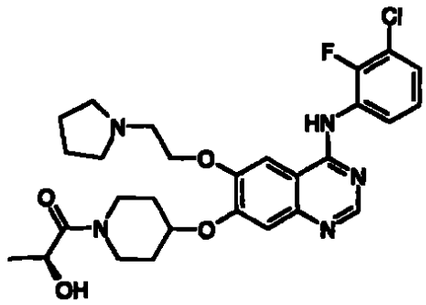
(Process(d))

The process described in Example 16 was repeated using (2R)-2-amino-3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-oxopropan-1-ol (150 mg, 0.307 mmol, Example 14) to give the title compound (32%); ^{1}H NMR Spectrum: 1.58-1.69 (m, 2H), 1.93-2.06 (m, 2H), 2.26-2.28 (2 x s, 6H), 3.17-3.20 (m, 2H), 3.53-3.74 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.66 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 518.

Example 18

(2*S*)-1-(4-{[4-[3-Chloro-2-fluoroanilino]-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)quinazolin-7-yl]oxy}piperidin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol

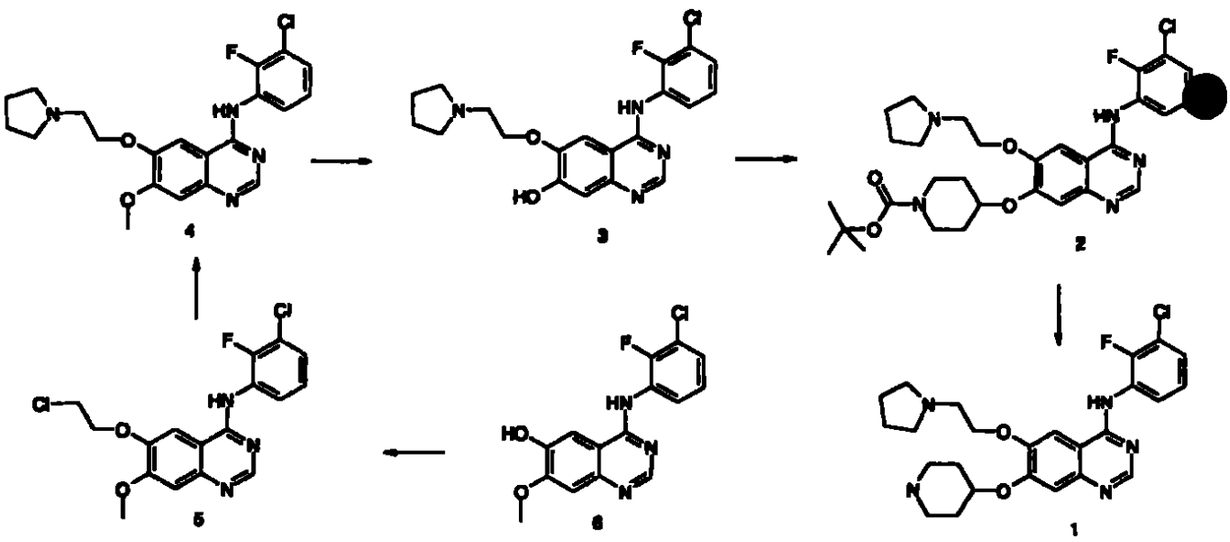
(Process (b))



(S)-(-)-2-Acetoxyproprionyl chloride (0.131 g, 0.87 mmol) was added to a stirred solution of *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-(piperidin-4-yloxy)-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)quinazolin-4-amine trihydrochloride (220 mg, 0.395 mmol) and triethylamine (0.110 ml, 0.79 mmol) in methylene chloride (10 ml) at –10°C. The resulting solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 minutes. The resulting yellow solution was diluted with methylene chloride (10 ml) and washed with water (3 x 5 ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated. The resulting foam was dissolved in THF (1 ml) and pyrrolidine (1 ml) was added. The mixture was heated at 70°C for 3 hours, evaporated and the residues purified by flash chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/7N ammonia in

methanol (95/5). Fractions containing the desired product were combined and evaporated to give the title product as a white solid. (0.099 g, 45.6%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6): δ1.20 (d, 3H), 1.52-1.82 (m, 6H), 1.86-2.08 (m, 4H), 3.24-3.50 (m, 4H), 3.74-3.86 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 3H), 7.27 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 558.

The *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-(piperidin-4-yloxy)-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)quinazolin-4-amine trihydrochloride used as a starting material (1) was prepared as follows:



1,2-Dichloroethane (5 ml) was added to a stirred suspension of 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline 6 (2.0 g, 6.27 mmol, prepared as described in Reference Example 2 of WO03/082831) and potassium carbonate (1.39 g, 10.0 mmol) in DMF (10 ml), and the resulting suspension was heated at 60°C for 48 hours. The reaction mixture was diluted with methylene chloride (50 ml) and washed with water (3 x 20 ml), dried ($MgSO_4$) and evaporated to dryness to afford 5 (2.39 g, 100%) as a brown oil which was used without further purification; Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 382.

Pyrrolidine (4.44 g, 5.13 ml, 62.5 mmol) was added to a stirred solution of 5 (2.38 g, 6.25 mmol) in DMF (30 ml) and the resulting pale brown solution was heated at 90°C for 2 hours. The reaction mixture was evaporated to dryness using a rotary evaporator and under high vacuum to afford 4 (2.6 g, 100%) as a brown foam; Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 417.

Intermediate 4 (2.60 g, 6.3 mmol) was added to neat liquid pyridinium hydrochloride (3.6 g, 31.3 mmol) at 170°C over a period of 5 minutes. The reaction mixture was allowed to stir at 170°C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature and the resulting solid was suspended in water (30 ml) and the resulting black precipitate eliminated by filtration. The pH of the filtrate was increased to 7 with concentrated aqueous ammonia and the resulting solution was evaporated to dryness. The resulting beige solid was purified by flash chromatography on silica gel eluting with increasingly polar mixtures of dichloromethane/7N ammonia in methanol (100/0 – 85/15). Fractions containing the desired product were combined and evaporated to give 3 as a pale green foam (1.62 g, 64%). Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 403.

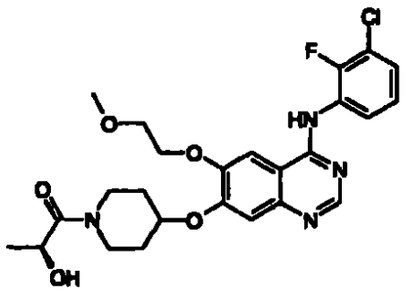
Di-tert-butylazodicarboxylate (0.571 g, 2.48 mmol) was added to a stirred solution of 3 (500 mg, 1.24 mmol), 4-hydroxy-1-tert-butoxycarbonylpiperidine (374 mg, 1.86 mmol) and triphenylphosphine (660 mg, 2.48 mmol) in THF (10 ml) at 0°C over 5 minutes. The resulting yellow solution was allowed to warm to room temperature and subsequently heated at 70°C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated and the residues were purified by flash chromatography on silica gel eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/ 7N ammonia in methanol (100/0-95/5). Fractions containing the desired product were combined and evaporated to give a 2 as a pale green oil (0.52 g, 72%); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 586.

TFA (1 ml) was added to a stirred solution of 2 (220 mg, 0.395 mmol) in methylene chloride (1 ml) at 0°C over 5 minutes. The resulting yellow solution was allowed to warm to room temperature and stir for 1 hour. The reaction mixture was evaporated to dryness and the residues re-dissolved in methylene chloride (10 ml). Ethyl ether (10 ml) was added followed by a 4.0 M solution of HCl in dioxane (2 ml). The resulting thick white precipitate was collected by filtration, washed with Ethyl ether (3 x 2 ml) and dried to a constant weight to give *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-(piperidin-4-yloxy)-6-(2-pyrrolidin-1-ylethoxy)quinazolin-4-amine trihydrochloride (1) as a white solid which was used without further purification (0.48 g, 100%); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 486.

Example 19

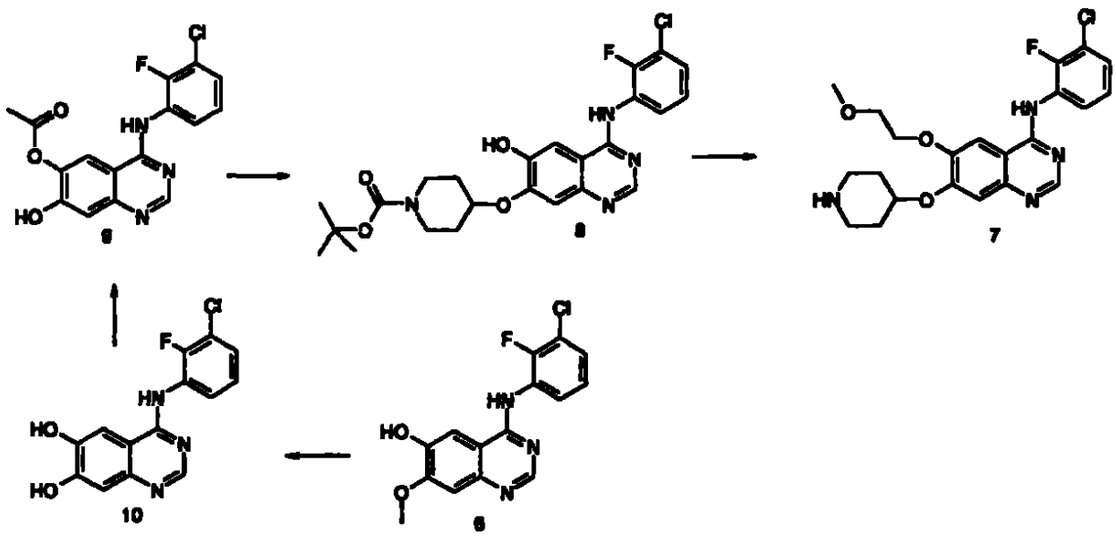
(2S)-1-(4-{[4-[3-Chloro-2-fluoroanilino]-6-(2-methoxyethoxy)quinazolin-7-yl]oxy}piperidin-1-yl)-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))



TBTU (200 mg, 0.525 mmol) was added to a stirred solution of *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-(2-methoxyethoxy)-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride (180 mg, 0.404 mmol), L-(+)-lactic acid (37 mg, 0.44 mmol) and DIPEA (0.091 ml, 0.525 mmol) in methylene chloride (10 ml). The resulting solution was stirred at room temperature for 2 hours then diluted with methylene chloride (10 ml). This solution was washed with 2N NaOH (2 x 5 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated. The residues were purified by flash chromatography on silica gel eluting with methylene chloride / 7N ammonia in methanol (95/5) to give the title product as a white solid (89 mg, 42.6%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6): δ1.21 (d, 3H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.86-2.07 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.77-3.92 (m, 5H), 4.27 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.90-4.92 (m, 3H), 7.29 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 519.

The *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-(2-methoxyethoxy)-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride (intermediate 7 in the reaction scheme below) used as starting material was prepared as follows:



Solid 4-(3-chloro-2-fluoroanilino)-6-hydroxy-7-methoxyquinazoline 6 (1.00 g, 3.13 mmol) was added to neat liquid pyridinium hydrochloride (3.62 g, 31.3 mmol) at 170°C over a period of 10 minutes. The reaction mixture was stirred at 170°C for 2 hours then cooled to

room temperature. The mixture was then suspended in water (30 ml) and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with acetonitrile (5 ml) diethyl ether (5 ml) and dried to a constant weight in a vacuum oven at 50°C to afford **10** as a beige solid (0.71 g, 77%); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 306.

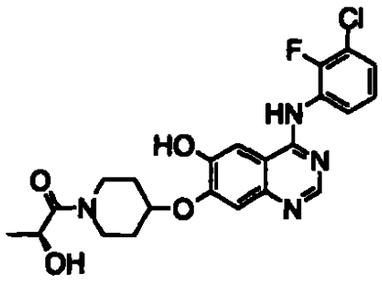
Acetic anhydride (117 mg, 1.15 mmol) and a solution NaOH (46 mg, 1.15 mmol) in water (3 ml) was added to a stirred suspension of **10** (350 mg, 1.15 mmol) in THF (3 ml) at –10°C. The resulting two-phase mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The organic phase was retained, dried ($MgSO_4$) and evaporated to dryness. The resulting beige foam was triturated with acetonitrile (3 ml), cooled to 0°C and the resulting precipitate was collected by filtration and dried to a constant weight at 40°C in a vacuum oven to give **9** as a beige solid (232 mg, 68%); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 348.

Solid di-tert-butylazodicarboxylate (364 mg, 1.58 mmol) was added to a stirred solution of **9** (250 mg, 0.72 mmol), triphenylphosphine (420 mg, 1.58 mmol) and 4-hydroxy-1-tert-butoxycarbonylpiperidine (289 mg, 1.44 mmol) in THF (10 ml) at room temperature over 5 minutes. The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 2 hours and concentrated to afford a yellow foam. The foam was dissolved in 7N NH_3 in MeOH (5 ml) and left to stand for 1 hour. The solution was concentrated and purified by flash chromatography on silica gel (elution with a mixture of DCM-MeOH 95/5) to give **8** (138 mg, 39%) as a beige foam; Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 489.

Solid di-tert-butylazodicarboxylate (166 mg, 0.72 mmol) was added to a stirred solution of **8** (115 mg, 0.24 mmol), triphenylphosphine (0.191 g, 0.72 mmol) and 2-methoxyethanol (55 mg, 0.72 mmol) in THF (2 ml) at room temperature over 5 minutes. The resulting yellow solution was stirred at room temperature for 2 hours then concentrated to a yellow foam. This was dissolved in DCM (1 ml), treated with trifluoroacetic acid (1 ml) and left to stand for 1 hour. The solution was concentrated and purified by mass-triggered preparative LCMS to give *N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-(2-methoxyethoxy)-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine dihydrochloride (**7**) as a white solid (80 mg, 77%); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 447.13.

Example 20

4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-7-({1-[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-6-ol

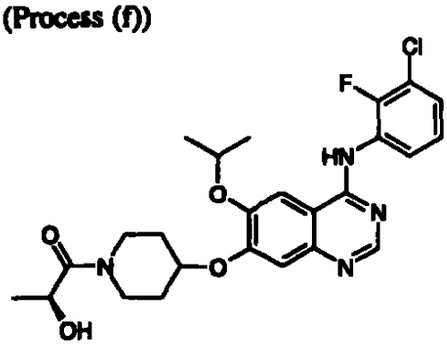


Solid lithium iodide (2.11 g, 15.8 mmol) was added to stirred neat 2,4,6-collidine (5 ml) at 130°C. The resulting yellow solution was heated at 130°C for 1 hour. Solid (2*S*)-1-[4-({4-[(3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol (1.5 g, 3.17 mmol, Example 4[5]) over a period of 10 minutes. The resulting solution was stirred at 130°C for 16 hours to give a dark brown solid precipitate. The liquid was decanted and the solid was purified by mass-triggered preparative LCMS to give the title product as a brown solid (1.30 g, 87%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6): δ1.21 (d, 3H), 1.61-1.77 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.45 (s, 2H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 461.

Example 21

(2S)-1-[4-({4-[3-Chloro-2-fluoroanilino]-6-isopropoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (f))



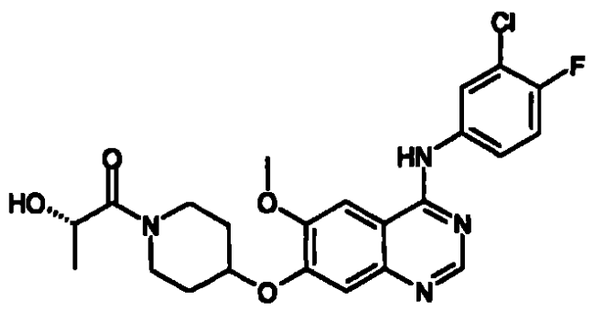
Solid di-tert-butylazodicarboxylate (225 mg, 0.98 mmol) was added to a stirred solution of 2-propanol (0.074 ml, 0.98 mmol) and triphenylphosphine (260 mg, 0.98 mmol) in THF (1 ml) at 0°C over 5 minutes. The resulting yellow solution was allowed to warm to room temperature and 4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-7-({1-[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-6-ol (250 mg, 0.33 mmol, Example 20) was added. The mixture was heated at 80°C for 3 hours, cooled and evaporated. The residues were purified by mass-triggered preparative LCMS to give the title compound as a white solid

(75 mg, 45.7%); ^{1}H NMR Spectrum: ($CDCl_3$): δ1.37 (d, 3H), 1.43 (d, 6H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.95-2.07 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.69 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 503.

Example 22

(2*S*)-1-[4-({4-[(3-Chloro-4-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol.

(Process (a))



HATU (190 mg, 0.5 mmol) was added to a stirred solution of *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride (200 mg, 0.456 mmol), L-(+)-lactic acid (45 mg, 0.5 mmol) and N-methyl morpholine (0.15ml, 1.39mmol) in DMF (10 ml) at room temperature. After 2 hours the mixture was evaporated to dryness and the residues were purified by column chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of dichloromethane/methanol (99/1-90/10). Fractions containing the desired product were evaporated to a gum. This was triturated with diethylether (10 ml) and the resulting solid was collected by filtration and dried under high vacuum to give the title product as a white powder. (54.2 mg, 25%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.1-1.3 (m, 3H), 1.5-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.0-3.60 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.7 – 7.8 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.87 (bs, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 475.

The *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride used as the starting material was prepared as follows:

Di-tert-butylazodicarboxylate (1.64g, 7.14 mmol) in methylene chloride (20 ml) was added slowly to a stirred suspension of 4-Chloro-6-methoxyquinazolin-7-ol (1.0g, 4.76 mmol, prepared as described in WO2004041829, Example 1 therein (preparation of starting materials)), 4-hydroxy-1-tert-butoxycarbonylpiperidine (1.44g, 7.14mmol) and triphenylphosphine (1.87g, 7.14mmol) in methylene chloride (50 ml) at 5^{0}C under an atmosphere of nitrogen. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature for

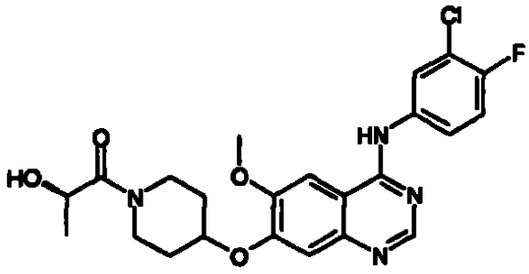
18 hours. The reaction mixture was then filtered and purified by flash chromatography on silica eluting with increasingly polar mixtures of isohexane/ethyl acetate/triethylamine (75/24/1 followed by 0/99/1). The fractions containing the desired product were combined and evaporated under vacuum to give *tert*-butyl 4-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate as a white solid (1.75g, 93.4%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.40 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.60 -3.80 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.92 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 394.

4.0M HCl in Dioxane (1 ml) was added to a suspension of *tert*-butyl 4-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate (331mg, 0.84mmol) and 3-chloro-4-fluoroaniline (134.5mg) in acetonitrile (10 ml). The reaction mixture was stirred and heated at 70°C for 4 hours. The resulting precipitate was filtered hot, washed with acetonitrile and dried under vacuum to give *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride (566mg); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 403.

Example 23

(2*R*)-1-[4-({4-[3-Chloro-4-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))

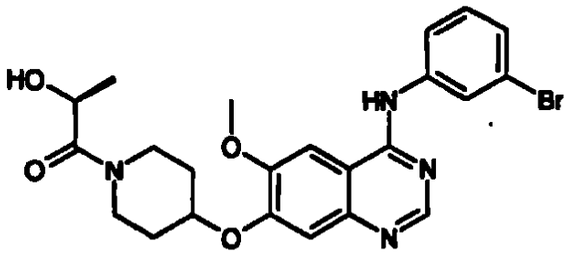


D-Lactic acid was coupled with *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride using the same conditions as those described in Example 22 to give the title product; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.5-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.50 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.8 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.7 – 7.85 (m, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.55 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 475; melting point 143.6°C.

Example 24

(2*S*)-1-[4-({4-[3-Bromoanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))



N-(3-Bromophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with L-(+)-lactic acid using an analogous process to that described in Example 22 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.5-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.60 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 501,503.

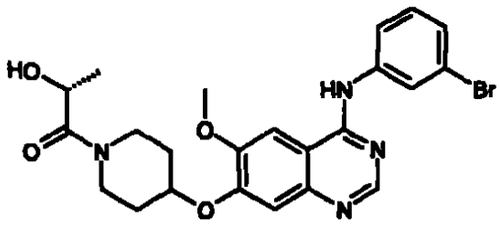
The *N*-(3-bromophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride starting material was prepared as follows.

tert-Butyl 4-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate was coupled with 3-bromoaniline using an analogous process to that described in Example 21 (preparation of starting materials) for the preparation of *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride, to give *N*-(3-bromophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6): 1.8-2.1 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 2H), 3.0-3.35 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.88 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.2 (bs, 2H), 11.7 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 431.

Example 25

(2*R*)-1-[4-({4-[3-Bromoanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))

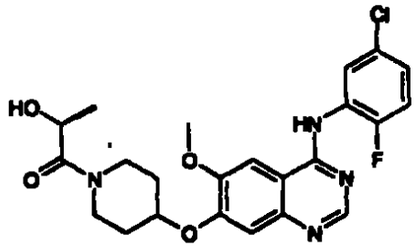


N-(3-bromophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with D-lactic acid using an analogous process to that described in Example 22 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.5-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 501,503.

Example 26

(2*S*)-1-[4-({4-[5-Chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))



N-(5-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with L-(+)-lactic acid using an analogous process to that described in Example 22 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.5-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.60 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.3-7.45 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 475.

The *N*-(5-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride starting material was prepared as follows.

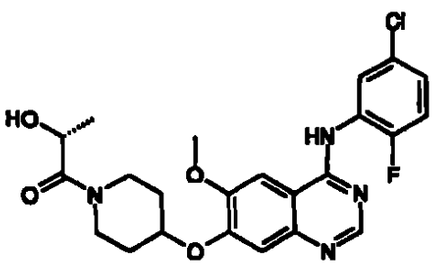
tert-butyl 4-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate was coupled with 2-fluoro-5-chloroaniline using an analogous process to that described in Example 22 (preparation of starting materials) for the preparation of *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride, to give *N*-(5-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride;

^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.8-2.1 (m, 2H), 2.1-2.35 (m, 2H), 3.0-3.35 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.8-5.0 (m, 1H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.55-7.75 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.22 (bs, 2H), 11.94 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 403.

Example 27

(2*R*)-1-[4-({4-[5-Chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))

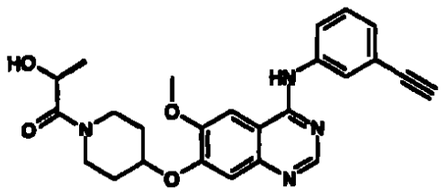


N-(5-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with D-lactic acid using an analogous process to that described in Example 22 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 3H), 7.7 (dd, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.55 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 475.

Example 28

(2*S*)-1-[4-({4-[3-Ethynylanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))



N-(3-Ethynylphenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with L-(+)-lactic acid using an analogous process to that described in Example 22 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.48 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 447.

The *N*-(3-ethynylphenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride used as starting material was prepared as follows:

tert-butyl 4-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate was coupled with 3-ethynylaniline using an analogous process to that described in Example 22 (preparation of starting materials) for the preparation of *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride, to give *N*-(3-ethynylphenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.85-2.1 (m, 2H),2.1-2.3 (m, 2H), 3.0-3.35 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.25 (s, 1H), 4.8-4.95 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.83(s, 1H), 9.22 (bs, 2H), 11.68 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 375.

Example 29

(2*R*)-1-[4-({4-[(3-Ethynylanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

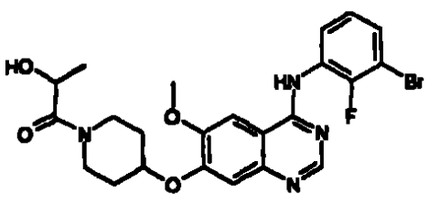
(Process (a))

N-(3-Ethynylphenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with D-lactic acid using an analogous process to that described in Example 28 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.47 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 447.

Example 30

(2*S*)-1-[4-({4-[3-Bromo-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))



N-(3-Bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with L-(+)-lactic acid using an analogous process to that described in Example 22 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H),

3.95 (s, 3H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.48-7.65 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.6 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 521.

The *N*-(3-Bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride starting material was prepared as follows:

tert-Butyl 4-[(4-chloro-6-methoxyquinazolin-7-yl)oxy]piperidine-1-carboxylate was coupled with *tert*-butyl (3-bromo-2-fluorophenyl)carbamate using an analogous process to that described in Example 22 (preparation of starting materials) for the preparation of *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride, to give *N*-(3-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride; ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.85-2.1 (m, 2H),2.1-2.32 (m, 2H), 3.0-3.35 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.83-5.0 (m, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.5-7.65 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.8(s, 1H), 9.15 (bs, 2H), 11.86 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 447.12.

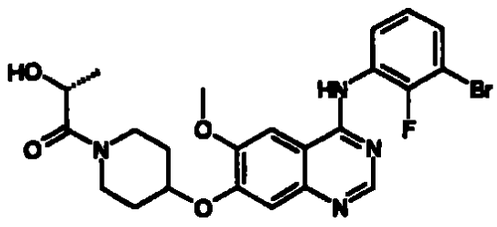
The *tert*-butyl (3-bromo-2-fluorophenyl)carbamate starting material was prepared as follows. Triethylamine (0.6 ml) was added to a stirred solution of 3-bromo-2-fluorobenzoic acid (438 mg, 2mmol) in tert- butanol (10 ml). Diphenyl phosphoryl azide (1 ml, 4.6mmol) was then added and the reaction mixture was heated under reflux overnight.

The solution was evaporated to dryness and azeotroped with toluene. The residues were then purified by flash chromatography on silica eluting with ethyl acetate / i-hexane (10/90). Fractions containing the required product were combined and evaporated to give *tert*-butyl (3-bromo-2-fluorophenyl)carbamate as a white solid (330mg); ^{1}H NMR Spectrum : ($CDCl_3$) 1.5 (s, 9H), 6.4 (s, 1H), 7.1-7.25 (m, 1H), 7.7 (dd, 1H).

Example 31

(2*R*)-1-[4-({4-[3-Bromo-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))



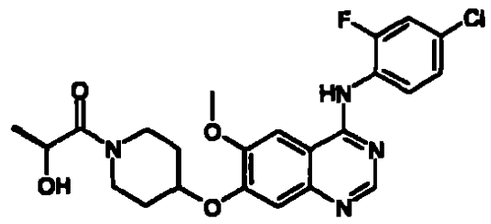
N-(3-Bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with D-lactic acid using an analogous process to that described in Example 22 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.95

(s, 3H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.48-7.65 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 521.

Example 32

(2*S*)-1-[4-({4-[(4-Chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (a))



N-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with L-(+)-lactic acid using an analogous process to that described in Example 22 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.44 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.25-7.4 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 475; melting point 149°C.

The *N*-(4-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride starting material was prepared as follows:

4-[(4-chloro-2-fluorophenyl)amino]-6-methoxyquinazolin-7-ol (5g, 15.65 mmol, prepared as described in WO 2001/077085) was dissolved in DMA (200 ml). *tert*-Butyl (4-methanesulfonyloxy)piperidine-1-carboxylate (6.55 g, 23.5 mmol) and cesium fluoride (7.09 g, 46.95 mmol) were added, and the mixture was heated to 60°C with stirring. The solvent was evaporated, and the residue was partitioned between water (200ml) and EtOAc (200ml). The organics were washed with water (2x100 ml) and brine (100 ml), dried over $MgSO_4$ and evaporated to give *tert*-butyl 4-({4-[4-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidine-1-carboxylate (7.23 g, 91.9%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6): 1.4 (d, 9H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.8-2.1 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 503.

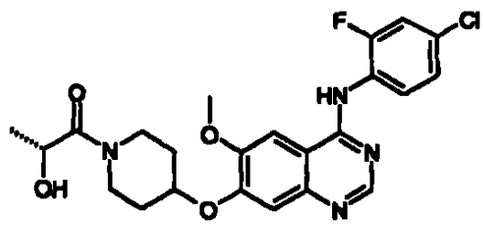
A solution of 4M hydrogen chloride in dioxane (100 ml) was added to a stirred solution of *tert*-butyl 4-({4-[4-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidine-1-carboxylate (7.23g, 14.4 mmol) in acetonitrile (100 ml). The reaction mixture was heated at 70°C for 1 hour then concentrated to ½ volume. The resulting

precipitate was collected by filtration, washed with acetonitrile and dried under vacuum to give *N*-(4-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride as a white solid (4.42 g, 76.3%); ^{1}H NMR Spectrum: (DMSO-d_6): 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.32 (m, 2H), 3.00-3.35 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.80(s, 1H), 9.30(bs, 2H), 11.90 (bs, 1H); Mass Spectrum : $(M+H)^+$ 403.

Example 33

(2*R*)-1-[4-({4-[4-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process)a))

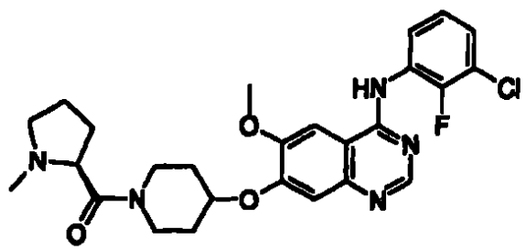


N-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with D-lactic acid using an analogous process to that described in Example 22 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m,2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7 – 4.1 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.43 (pent, 1H), 4.80-4.98 (m, 2H), 7.25-7.4 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 475; melting point 118°C.

Example 34

***N*-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(1-methyl-L-prolyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine**

(Process)a))



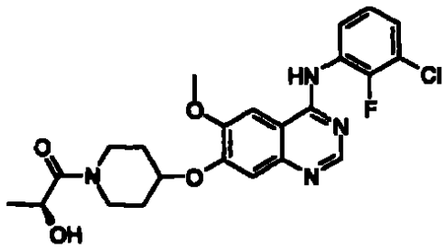
N-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine hydrochloride was coupled with N-methyl-L-proline using an analogous process to that described in Example 2 to give the title product as a white powder; ^{1}H NMR Spectrum : (DMSO d_6) 1.4-1.9 (m,5H), 1.9-2.20 (m, 7H), 2.9-3.05 (m, 1H), 3.05- 3.25 (m, 2H), 3.25-

3.65 (m, 1H + H_2O), 3.75-4.2 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.75-5.0 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7. 8 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 514; melting point 193°C.

Example 35

(2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol

(Process (b))

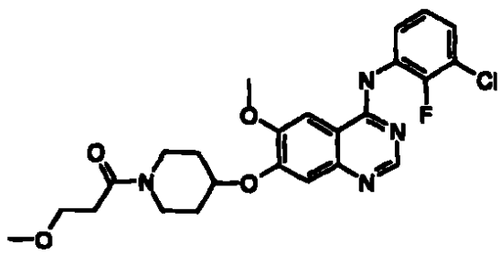


N-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine (500 mg, 1.05 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (128 mg, 1.05 mmol) were stirred in acetonitrile (2.5 ml) and diisopropylethylamine (0.366 ml, 2.10 mmol) was added. The mixture was cooled to 0°C and a solution of (S)-(-)-2-acetoxypropionyl chloride (0.166 ml, 1.31 mmol) in acetonitrile (0.5 ml) was added drop-wise. The reaction mixture was then stirred at this temperature for 0.5 hours. Water (1.0 ml) and potassium hydroxide (0.641 ml of a 49% w/w solution in water) were added and the mixture stirred at room temperature over night. The layers were separated and the organic layer diluted with ethyl acetate (2.5 ml). Water was added followed by glacial acetic acid (0.210 ml). The mixture was stirred and partitioned. The organics were dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to give the title product (215mg, 43%) as a white solid; ^{1}H NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.19 (d, 3H), 1.48 - 1.75 (m, 2H), 1.94 - 2.13 (m, 2H), 3.21 - 3.53 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 - 4.06 (m, 2H), 4.40 - 4.52 (m, 1H), 4.83 - 4.99 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42 - 7.55 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 475.

Example 36

N-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(3-methoxypropanoyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine

(Process (b))



N-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-(piperidin-4-yloxy)quinazolin-4-amine was coupled with 3-methoxypropionyl chloride using an analogous process to that described in Example 35 except that following addition of the water and potassium hydroxide at the completion of the coupling reaction, the layers were separated directly and the product was extracted and isolated as described in Example 35 to give the title product; ^{1}H NMR Spectrum: ($DMSOd_6$) 1.59 (m, 1H); 1.69 (m, 1H); 2.04 (m, 2H); 2.61 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.26 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.57 (t, 2H); 3.77 (m, 1H); 3.95 (m, 4H); 4.90 (m, 1H); 7.29 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.83 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 9.63 (s, 1H). Mass Spectrum: $(M+H)^+$ 489.

Example 37

Pharmaceutical compositions

The following illustrates representative pharmaceutical dosage forms of the invention as defined herein (the active ingredient being termed "Compound X") which may be prepared, for therapeutic or prophylactic use in humans:

(a)	Tablet I	mg/tablet
	Compound X	100
	Lactose Ph.Eur	182.75
	Croscarmellose sodium	12.0
	Maize starch paste (5% w/v paste)	2.25
	Magnesium stearate	3.0

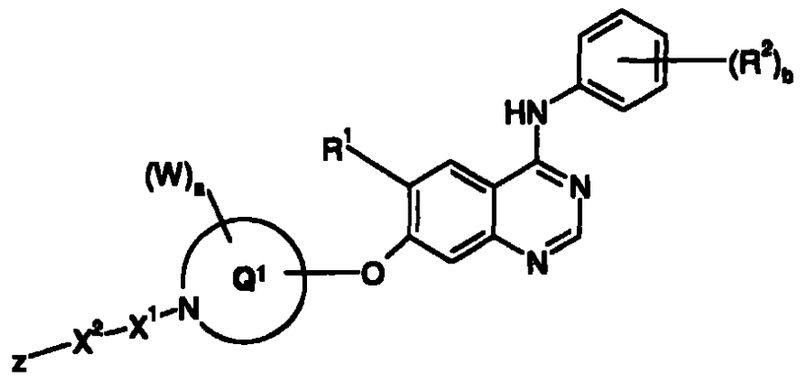
(b)	Injection I	(50 mg/ml)
	Compound X	5.0% w/v
	1M Sodium hydroxide solution	15.0% v/v
	0.1M Hydrochloric acid (to adjust pH to 7.6)	
	Polyethylene glycol 400	4.5% w/v
	Water for injection to 100%.	

The above compositions may be prepared by conventional procedures well known in the pharmaceutical art. For example, Tablet I may be prepared by blending the components together and compressing the mixture into a tablet.

5

CLAIMS

1. A quinazoline derivative of the Formula I:



wherein:

R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, or from a group of the formula :

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

wherein X^3 is a direct bond or is O, and Q^2 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^3)$, CO, $CH(OR^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, $SO_2N(R^3)$, $N(R^3)SO_2$, CH=CH and C≡C wherein R^3 is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from halogeno, carboxy, carbamoyl, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl or from a group of the formula :

$$Q^3\text{-}X^4\text{-}$$

wherein X^4 is a direct bond or is selected from CO and $N(R^4)CO$, wherein R^4 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^3 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino,

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

$$-X^5-Q^4$$

wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, $C(R^5)_2O$, $C(R^5)_2S$ and $C(R^5)_2N(R^5)$, wherein R^5 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-6C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-6C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears one or more substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, formyl, mercapto, sulfamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, or from a group of the formula:

$$-X^6-R^6$$

wherein X^6 is a direct bond or is selected from O, $N(R^7)$ and C(O), wherein R^7 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^6 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, carboxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl, carbamoyl-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl-(1-6C)alkyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoyl-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonyl-(1-6C)alkyl,

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

b is 1, 2, 3, 4 or 5;

each R^2, which may be the same or different, is selected from halogeno, cyano, nitro, hydroxy, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, trifluoromethyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxycarbonyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino and a group of the formula :

$$-X^7-R^8$$

wherein X^7 is a direct bond or is selected from O and $N(R^9)$, wherein R^9 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^8 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl, di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl, (2-6C)alkanoylamino-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxycarbonylamino-(1-6C)alkyl;

Q^1 is piperidinyl;

a is 0, 1, 2, 3 or 4;

each W, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, oxo, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^8-R^{10}$$

wherein X^8 is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{11})$, wherein R^{11} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^{10} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, N-(1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl or N,N-di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl;

X^1 is selected from CO and SO_2;

X^2 is a group of the formula:

$$-(CR^{12}R^{13})_p-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$$

wherein m is 0 or 1, p is 0, 1, 2, 3 or 4 and q is 0, 1, 2, 3 or 4,

each of R^{12}, R^{13}, R^{14} and R^{15}, which may be the same or different, is selected from hydrogen, (1-6C)alkyl, amino, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino, and Q^5 is selected from (3-7C)cycloalkylene and (3-7C)cycloalkenylene,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within an X^2 group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino;

Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino and a group of the formula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

wherein X^9 is a direct bond or is selected from O, $N(R^{16})$, SO_2 and $SO_2N(R^{16})$, wherein R^{16} is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^6 is (3-7C)cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl-(1-4C)alkyl, (3-7C)cycloalkenyl, (3-7C)cycloalkenyl-(1-4C)alkyl, heterocyclyl or heterocyclyl-(1-4C)alkyl;

provided that when X^9 is a direct bond, Q^6 is heterocyclyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a Z substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, S, SO, SO_2, $N(R^{17})$, CO, -C=C- and -C≡C- wherein R^{17} is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within any Z group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, cyano, amino, carboxy, carbamoyl, sulfamoyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy, (2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkyl-(2-6C)alkanoylamino, N-(1-6C)alkylsulfamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]sulfamoyl, (1-6C)alkanesulfonylamino and N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, mercapto, (1-6C)alkyl, (2-6C)alkenyl, (2-6C)alkynyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylthio, (1-6C)alkylsulfinyl, (1-6C)alkylsulfonyl,

(1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (2-6C)alkanoyl, (2-6C)alkanoyloxy and from a group of the formula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

wherein X^{10} is a direct bond or is selected from O, CO, SO_2 and $N(R^{19})$, wherein R^{19} is hydrogen or (1-4C)alkyl, and R^{18} is halogeno-(1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy-(1-4C)alkyl, cyano-(1-4C)alkyl, amino-(1-4C)alkyl, N-(1-4C)alkylamino-(1-4C)alkyl and N,N-di-[(1-4C)alkyl]amino-(1-4C)alkyl;

provided that:

when the 4-anilino group in Formula I is 4-bromo-2-fluoroanilino or 4-chloro-2-fluoroanilino and R^1 is hydrogen or (1-3C)alkoxy, then a is 0 and Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkanesulfonylamino, N-(1-6C)alkyl-(1-6C)alkanesulfonylamino, and a group of the formula Q^6-X^9-;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

2. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to claim 1 wherein:

R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-6C)alkoxy, (2-6C)alkenyloxy, (2-6C)alkynyloxy, or from a group of the formula :

$$Q^2-X^3-$$

wherein X^3 is a direct bond or is O, and Q^2 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein adjacent carbon atoms in any (2-6C)alkylene chain within a R^1 substituent are optionally separated by the insertion into the chain of a group selected from O, $N(R^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, CH=CH and C≡C wherein R^3 is hydrogen or (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2=CH- or HC≡C- group within a R^1 substituent optionally bears at the terminal CH_2= or HC≡ position a substituent selected from carbamoyl, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno or (1-6C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, amino, cyano, carbamoyl, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl and N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, or from a group of the formula :

$-X^5-Q^4$

wherein X^5 is a direct bond or is selected from O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$ and $C(R^5)_2O$, wherein R^5 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and Q^4 is heterocyclyl or heterocyclyl-(1-6C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, amino, carbamoyl, (1-6C)alkyl, (2-8C)alkenyl, (2-8C)alkynyl, (1-6C)alkylsulfonyl, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, N-(1-6C)alkylcarbamoyl, N,N-di-[(1-6C)alkyl]carbamoyl, (2-6C)alkanoyl, or from a group of the formula:

$-X^6-R^6$

wherein X^6 is a direct bond or is selected from O and $N(R^7)$, wherein R^7 is hydrogen or (1-6C)alkyl, and R^6 is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl, cyano-(1-6C)alkyl, amino-(1-6C)alkyl, (1-6C)alkylamino-(1-6C)alkyl and di-[(1-6C)alkyl]amino-(1-6C)alkyl,

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

3. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to claim 1 wherein:

R^1 is selected from hydrogen, hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy, (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy or from a group of the formula :

Q^2-X^3-

wherein X^3 is O, and Q^2 is azetidin-1-yl-(2-4C)alkyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkyl, piperidino-(2-4C)alkyl, piperazino-(2-4C)alkyl or morpholino-(2-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino, and (2-4C)alkanoyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1 oxo substituent.

4. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to claim 1 wherein R^1 is (1-3C)alkoxy.

5. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of the preceding claims wherein:

b is 1, 2 or 3; and

each R^2, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro, bromo, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl and (2-4C)alkynyl.

6. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of the preceding claims wherein:

b is 1, 2 or 3 and one R^2 is at the meta (3-) position on the anilino group in Formula 1 and is halogeno.

7. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of claims 1 to 4 wherein the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in the compound of Formula I is selected from 3-chloro-2-bromoanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-ethynylanilino and 3-bromoanilino.

8. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of the preceding claims wherein:

X^2 is a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})_q-(CR^{12aa}R^{13aa})-$, wherein

q is 1, 2 or 3,

each of R^{12}, R^{13} and R^{13aa}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl,

R^{12aa} is selected from amino, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within an X^2 group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkoxy, (1-6C)alkylamino and di-[(1-6C)alkyl]amino.

9. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of claims 1 to 7 wherein: X^2 is a group of the formula $-(CR^{12}R^{13})_q-$, wherein

q is 1, 2, 3 or 4,

each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen and (1-6C)alkyl, provided that at least one of the R^{12} or R^{13} groups in X^2 is (1-6C)alkyl,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within an X^2 group, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents,

and wherein any CH_2 group which is attached to 2 carbon atoms or any CH_3 group which is attached to a carbon atom within a X^2 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy, and (1-6C)alkoxy.

10. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of claims 1 to 7 wherein:

X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12a})-$,

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is (1-4C)alkyl.

11. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of the preceding claims wherein:

Z is selected from hydroxy, amino, (1-6C)alkylamino, di-[(1-6C)alkyl]amino, (1-6C)alkoxy, hydroxy-(2-6C)alkoxy, (1-4C)alkoxy-(2-6C)alkoxy and a group of the formula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

wherein X^9 is a direct bond and Q^6 is heterocyclyl,

and provided that when m, p and q are all 0, then Z is heterocyclyl linked to X^1 by a ring carbon atom,

and wherein any heterocyclyl group in Z is selected from azetidinyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl, 1,4-dioxanyl, oxepanyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, piperazinyl and homopiperazinyl,

and wherein and wherein any CH_2 or CH_3 group within a Z group, other than a CH_2 group within a heterocyclyl ring, optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or

more halogeno or (1-4C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy,

and wherein any heterocyclyl group within a Z substituent optionally bears one or more substitutents which may be the same or different, selected from halogeno, trifluoromethyl, cyano, nitro, hydroxy, amino, formyl, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylsulfonyl, (1-4C)alkylamino, di-[(1-4C)alkyl]amino and (2-4C)alkanoyl.

12. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of the preceding claims wherein:

Z is hydroxy or (1-4C)alkoxy; and

the sum of m +p+q is at least 1.

13. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of claims 1 to 7 wherein:

X^2 is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12a})-$,

wherein each R^{12a}, which may be the same or different, is (1-4C)alkyl; and

Z is hydroxy or (1-4C)alkoxy.

14. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of the preceding claims wherein:

Q^1 is piperidin-4-yl;

a is 0 or 1; and

W is selected from halogeno, hydroxy, (1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy.

15. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of the preceding claims wherein X^1 is CO.

16. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to claim 1 wherein:

R^1 is selected from hydrogen, (1-6C)alkoxy, cyclopropyl-(1-4C)alkoxy, cyclobutyl-(1-4C)alkoxy, cyclopentyl-(1-4C)alkoxy, cyclohexyl-(1-6C)alkoxy, tetrahydrofuranyl-(1-4C)alkoxy and tetrahydropyranyl-(1-4C)alkoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^1 substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents, or a substituent selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy;

b is 1, 2 or 3;

each R^2, which may be the same or different, is selected from halogeno, cyano, hydroxy, trifluoromethyl, (1-4C)alkyl, (2-4C)alkenyl, (2-4C)alkynyl and (1-4C)alkoxy;

Q^1 is piperidin-4-yl;

a is 0, 1 or 2;

each W, which may be the same or different, is selected from halogeno, trifluoromethyl, hydroxy, oxo, (1-6C)alkyl, (1-6C)alkoxy, and from a group of the formula:

$$-X^8-R^{10}$$

wherein X^8 is a direct bond or is O, and R^{10} is halogeno-(1-6C)alkyl, hydroxy-(1-6C)alkyl or (1-6C)alkoxy-(1-6C)alkyl;

X^1 is CO;

X^2 is a group selected from (3-6C)cycloalkylene, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ and $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$,

wherein each of R^{12} and R^{13}, which may be the same or different, is selected from hydrogen, (1-4C)alkyl, hydroxy-(1-4C)alkyl, and (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl, provided that R^{12} and R^{13} are not both hydrogen,

and wherein any CH_2 group within a (3-6C)cycloalkylene group in X^2, optionally bears on each said CH_2 or group one or more (1-4C)alkyl substituents or a substituent selected from hydroxy, (1-4C)alkoxy, hydroxy-(1-4C)alkyl, and (1-3C)alkoxy-(1-4C)alkyl; and

Z is selected from hydroxy and (1-4C)alkoxy;

provided that:

when the 4-anilino group in Formula I is 4-bromo-2-fluoroanilino or 4-chloro-2-fluoroanilino, R^1 is hydrogen or (1-3C)alkoxy, and X^1 is CO, then a is 0.

17. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to claim 1 wherein:

the 4-anilino group on the quinazoline ring in Formula I is selected from 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino and 3-ethynylanilino;

R^1 is selected from (1-4C)alkoxy, hydroxy-(2-4C)alkoxy, (1-3C)alkoxy-(2-4C)alkoxy or from a group of the formula:

$$Q^2-X^3-$$

wherein X^3 is O, and Q^2 is azetidin-1-yl-(2-4C)alkyl, pyrrolidin-1-yl-(2-4C)alkyl, piperidino-(2-4C)alkyl, piperazino-(2-4C)alkyl or morpholino-(2-4C)alkyl,

and wherein any heterocyclyl group within a substituent on R^1 optionally bears 1, 2 or 3 substituents, which may be the same or different, selected from halogeno, hydroxy, amino, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]amino;

Z is hydroxy or (1-4C)alkoxy;

Q^1 is piperidin-4-yl;

a is 0 or 1;

each W, which may be the same or different is selected from hydroxy, (1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy;

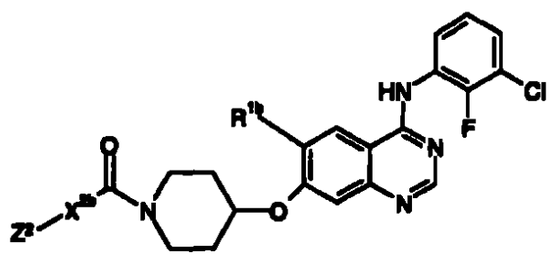
X^1 is CO;

X^2 is selected from a group of the formula $-(CHR^{12a})-$ and $-(CH_2CHR^{12b})-$,

wherein R^{12a} is (1-4C)alkyl,

and wherein R^{12b} is selected from amino, (1-4C)alkylamino and di-[(1-4C)alkyl]-amino.

18. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to claim 1 of the Formula Id:



Id

wherein:

R^{1b} is (1-4C)alkoxy,

and wherein any CH_2 or CH_3 group within a R^{1b} substituent optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group one or more halogeno substituents, or any CH_2 or CH_3 group within a R^1 which is not attached to an oxygen atom optionally bears on each said CH_2 or CH_3 group a substituent selected from hydroxy and (1-3C)alkoxy;

X^{2b} is selected from a group of the formula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12})-$, $-(CHR^{12}CH_2)-$ and $-(CH_2CHR^{12})-$

wherein R^{12} is selected from (1-3C)alkyl, hydroxy-(1-3C)alkyl and (1-3C)alkoxy-(1-3C)alkyl; and

Z^2 is selected from hydroxy, (1-3C)alkoxy, hydroxy-(2-3C)alkoxy, (1-3C)alkoxy-(2-3C)alkoxy, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 1,3-dioxolanyl, tetrahydropyranyl and 1,4-dioxanyl;

and wherein any heterocyclyl group within Z^2-X^{2b} optionally bears 1 or 2 substituents, which may be the same or different, selected from fluoro, chloro, hydroxy, (1-3C)alkyl, (1-3C)alkoxy and (2-3C)alkanoyl;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

19. A quinazoline derivative according to claim 18, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, wherein Z^2 is hydroxy and R^{12} is (1-3C)alkyl;

20. A quinazoline derivative according to claim 18, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, wherein:

R^{1b} is (1-3C)alkoxy; and

the group Z^2-X^{2b}- is selected from hydroxymethyl, methoxymethyl, (S)-1-hydroxyethyl, (R)-1-hydroxyethyl, (S)-1-methoxyethyl and (R)-1-methoxyethyl.

21. A quinazoline derivative of the Formula I according to claim 1 selected from:

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-({1-[(dimethylamino)acetyl]piperidin-4-yl}oxy)-6-methoxyquinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2-methoxyethoxy)acetyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(methoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

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

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-{[1-(ethoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}-6-methoxyquinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(3-methoxypropanoyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-oxopropan-1-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

(2*S*,3*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3-methyl-1-oxopentan-2-ol;

4-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2-methyl-4-oxobutan-2-ol;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2,2-dimethyl-3-oxopropan-1-ol;

(3*R*,5*S*)-1-acetyl-5-{[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]carbonyl}pyrrolidin-3-ol; and

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

22. A quinazoline derivative of the Formula I selected from:

N-(3-Chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(methoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

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

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-7-{[1-(ethoxyacetyl)piperidin-4-yl]oxy}-6-methoxyquinazolin-4-amine;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2,2-dimethyl-3-oxopropan-1-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-ol;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-{[1-(1-methyl-L-prolyl)piperidin-4-yl]oxy}quinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2*S*)-tetrahydrofuran-2-ylcarbonyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

(2*R*)-1-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2*S*)-2-methoxypropanoyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

N-(3-chloro-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-({1-[(2R)-2-methoxypropanoyl]piperidin-4-yl}oxy)quinazolin-4-amine;

(2R)-3-[4-({4-[3-chloro-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-2-(dimethylamino)-3-oxopropan-1-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[(3-chloro-4-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-bromoanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-bromo-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

(2*R*)-1-[4-({4-[3-bromo-2-fluoroanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol; and

(2*R*)-1-[4-({4-[3-bromoanilino]-6-methoxyquinazolin-7-yl}oxy)piperidin-1-yl]-1-oxopropan-2-ol;

or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof.

23. A quinazoline derivative of the Formula I according to any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester

thereof, according to any one of the preceding claims, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

25. A quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, according to any one of claims 1 to 23, for use as a medicament.

26. Use of a quinazoline derivative of the Formula I, a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined in any one of claims 1 to 23 in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as a human.

27. Use of a quinazoline derivative of the Formula I, a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined in any one of claims 1 to 23 in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of EGFR tyrosine kinases, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

28. Use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined in any one of claims 1 to 23 in the manufacture of a medicament for use in providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as a human.

29. Use of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined in any one of claims 1 to 23 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a cancer in a warm-blooded animal such as a human.

30. A method for producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal, such as a human, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined in any one of claims 1 to 23.

31. A method for the prevention or treatment of those tumours in a warm-blooded animal such as a human which are sensitive to inhibition of EGFR tyrosine kinases, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and/or survival of tumour cells which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined in any one of claims 1 to 23.

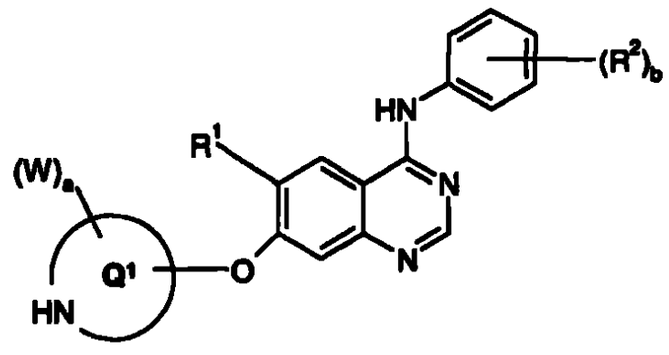
32. A method for providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal such as a human which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined in any one of claims 1 to 23.

33. A method for treating a cancer in a warm-blooded animal, such as a human, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester thereof, as defined in any one of claims 1 to 23.

34. A process for the preparation of a quinazoline derivative of the Formula I as defined in Claim 1 which comprises:

Process (a):

for the preparation of compounds of the Formula I wherein X^1 is CO, the coupling of a quinazoline of the formula II or a salt thereof:



II

wherein R^1, R^2, W, a, b and Q^1 are as defined in claim 1,except that any functional group is protected if necessary, with an acid of the formula III, or a reactive derivative

thereof:

$$Z\text{-}X^2\text{-}COOH$$

III

wherein Z and X^2 are as defined in claim 1, except that any functional group is protected if necessary;

or

Process (b) the reaction of a quinazoline of the formula II or a salt thereof, as defined in relation to Process (a), with a compound of the formula IV:

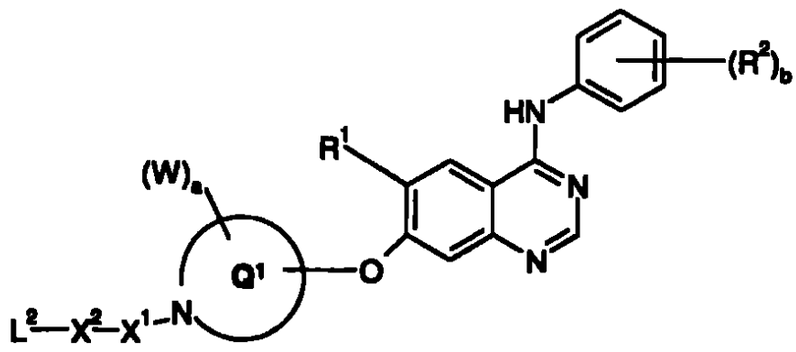
$$Z\text{-}X^2\text{-}X^1\text{-}L^1$$

IV

wherein L^1 is a displaceable group and Z, X^1 and X^2 are as defined in claim 1, except that any functional group is protected if necessary;

or

Process (c) for the preparation of those quinazoline derivatives of the Formula I wherein Z is linked to X^2 by nitrogen, the reaction of a compound of the formula V:



V

wherein L^2 is a displaceable group and R^1, R^2, W, X^1, X^2, a, b and Q^1 are as defined in claim 1, except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula ZH, wherein Z is as hereinbefore defined, except that any functional group is protected if necessary; or

Process (d)

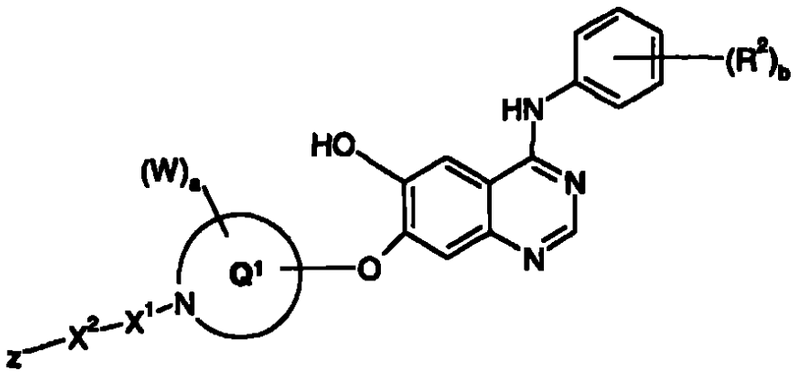
for the preparation of those quinazoline derivatives which carry a mono- or di-(1-6C)alkylamino group, the reductive amination of the corresponding quinazoline derivative of the Formula I which contains an N-H group using formaldehyde or a (2-6C)alkanolaldehyde; or

Process (e)

for the preparation of those quinazoline derivatives of the Formula I wherein R^1 is hydroxy, the cleavage of a quinazoline derivative of the Formula I wherein R^1 is a (1-6C)alkoxy group; or

Process (f)

for the preparation of those quinazoline derivatives of the Formula I wherein R^1 is linked to the quinazoline ring by an oxygen atom, by coupling a compound of the Formula VI:



VI

wherein R^2, W, X^1, X^2, Z, a, b and are as defined in claim 1 except that any functional group is protected if necessary, with a compound of the formula $R^{1'}OH$, wherein the group $R^{1'}O$ is one of the oxygen linked groups as defined for R^1 in claim 1, except that any functional group is protected if necessary;

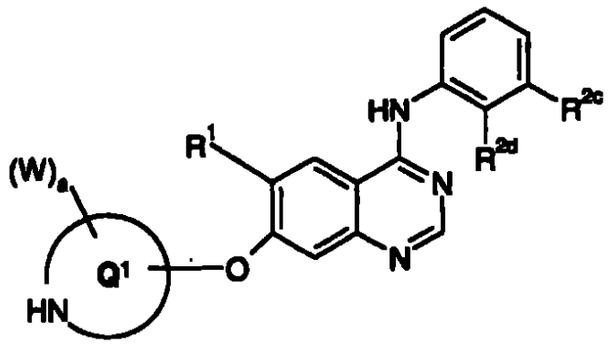
and thereafter, if necessary (in any order):

(i) converting a quinazoline derivative of the Formula I into another quinazoline derivative of the Formula I;

(ii) removing any protecting group that is present by conventional means; and

(iii) forming a pharmaceutically acceptable salt, or a pharmaceutically acceptable ester of the quinazoline derivative of the Formula I.

35. A quinazoline derivative of the Formula II:



II

wherein:

R^1, W, Q^1 and a are as defined in claim 1; and

R^{2c} and R^{2d}, which may be the same or different are halogeno;

or a salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB2004/003923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/12 C07D405/14 C07D401/14 A61K31/517 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 03/082290 A (SOLCA FLAVIO ; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIMMELSBACH FRANK (DE) 9 October 2003 (2003-10-09) claims 1-11	1-35
P,A	WO 03/082831 A (ASTRAZENECA UK LTD ; BRADBURY ROBERT HUGH (GB); HENNEQUIN LAURENT FRAN) 9 October 2003 (2003-10-09) claims 1-22	1-35
Y	WO 02/092578 A (PLE PATRICK ; ASTRAZENECA UK LTD (GB); HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND) 21 November 2002 (2002-11-21) claims 1-13	1-35

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 December 2004	18/01/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Kyriakakou, G

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/GB2004/003923

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/31048 A (BRIDGES ALEXANDER JAMES ; WARNER LAMBERT CO (US); DRISCOLL DENISE (US)) 2 June 2000 (2000-06-02) claims 1-15	1-25
Y	WO 03/040109 A (PASS MARTIN ; ASTRAZENECA UK LTD (GB); BRADBURY ROBERT HUGH (GB); HENN) 15 May 2003 (2003-05-15) claims 1-25	1-35
Y	WO 01/94341 A (PLE PATRICK ; HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND (FR); ASTRAZENECA UK LTD) 13 December 2001 (2001-12-13) claim 116	1-35
Y	WO 00/55141 A (METZ THOMAS ; SOLCA FLAVIO (AT); BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE); HIM) 21 September 2000 (2000-09-21) claims 1.-13	1-35
Y	TSOU H-R ET AL: "6-SUBSTITUTED-4-(3-BROMOPHENYLAMINO)QUINAZOLINES AS PUTATIVE IRREVERSIBLE INHIBITORS OF THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) AND HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (HER-2) TYROSINE KINASES WITH ENHANCED ANTITUMOR ACTIVITY" 2001 , JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, PAGE(S) 2719-2734 XP001026039 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-35
Y	LAURENT F. HENNEQUIN ET AL.: "Novel 4-anilinoquinazolines with c-7 Basic side chains:Design and structure activity relationship of a series of Potent, Orally Active, VEGF Receptor Tyrosine Kinase inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 45, no. 6, 14 March 2002 (2002-03-14), pages 1300-1312, XP002309921 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. the whole document	1-35
Y	JEFF B. SMALL ET AL.: "Tyrosine kinase Inhibitors.17. Irreversible Inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor....." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 43, no. 7, 6 April 2000 (2000-04-06), pages 1380-1397, XP002309922 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY. the whole document	1-35

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Ional Application No
PCT/GB2004/003923

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/32651 A (HENNEQUIN LAURENT FRANCOIS AND ; THOMAS ANDREW PETER (GB); ASTRAZENECA) 10 May 2001 (2001-05-10) claims 1-13	1-35
Y	MICHEAL D. GAUL ET AL.: "Discovery and Biological Evaluation of Potent Dual ErB-2/Egfr tyrosine Kinase Inhibitors: 6-thiazolylquinazolines" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 13, February 2003 (2003-02), pages 637-640, XP002309923 GBOXFORD the whole document	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int Intnl Application No
PCT/GB2004/003923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082290 A	09-10-2003	DE 10214412 A1	09-10-2003
		DE 10231711 A1	22-01-2004
		CA 2476008 A1	09-10-2003
		WO 03082290 A1	09-10-2003
		US 2004048880 A1	11-03-2004
WO 03082831 A	09-10-2003	CA 2479642 A1	09-10-2003
		WO 03082831 A1	09-10-2003
WO 02092578 A	21-11-2002	WO 02092578 A1	21-11-2002
WO 0031048 A	02-06-2000	AT 229008 T	15-12-2002
		AU 763626 B2	31-07-2003
		AU 6261299 A	13-06-2000
		BG 105608 A	31-01-2002
		BR 9915487 A	31-07-2001
		CA 2349721 A1	02-06-2000
		CN 1330642 T	09-01-2002
		CZ 20011759 A3	16-01-2002
		DE 69904358 D1	16-01-2003
		DE 69904358 T2	17-04-2003
		DK 1131304 T3	24-03-2003
		EA 3786 B1	30-10-2003
		EE 200100271 A	15-10-2002
		EP 1131304 A1	12-09-2001
		ES 2188254 T3	16-06-2003
		HU 0104211 A2	29-05-2002
		JP 2002530386 T	17-09-2002
		NO 20012465 A	13-07-2001
		NZ 512189 A	31-10-2003
		NZ 527718 A	26-11-2004
		PL 347717 A1	22-04-2002
		PT 1131304 T	30-04-2003
		SI 1131304 T1	30-04-2003
		SK 6572001 A3	05-02-2002
		WO 0031048 A1	02-06-2000
		US 6344455 B1	05-02-2002
		ZA 200103535 A	02-08-2002
WO 03040109 A	15-05-2003	BR 0213842 A	31-08-2004
		BR 0213843 A	31-08-2004
		CA 2465068 A1	15-05-2003
		CA 2465100 A1	15-05-2003
		EP 1444210 A1	11-08-2004
		EP 1444211 A2	11-08-2004
		WO 03040108 A1	15-05-2003
		WO 03040109 A2	15-05-2003
WO 0194341 A	13-12-2001	AT 275145 T	15-09-2004
		AU 6048201 A	17-12-2001
		BG 107332 A	31-07-2003
		BR 0111335 A	10-06-2003
		CA 2407371 A1	13-12-2001
		CN 1434821 T	06-08-2003
		CZ 20023961 A3	12-03-2003
		DE 60105295 D1	07-10-2004
		EE 200200673 A	15-06-2004
		EP 1292594 A1	19-03-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...information on patent family members

...ional Application No
PCT/GB2004/003923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0194341 A		WO 0194341 A1	13-12-2001
		HU 0301046 A2	28-08-2003
		JP 2003535859 T	02-12-2003
		MX PA02011765 A	10-04-2003
		NO 20025792 A	02-12-2002
		NZ 522204 A	30-07-2004
		PL 360745 A1	20-09-2004
		SK 17022002 A3	02-05-2003
		US 2004214841 A1	28-10-2004
		ZA 200209122 A	09-02-2004
WO 0055141 A	21-09-2000	DE 19911509 A1	21-09-2000
		AU 772520 B2	29-04-2004
		AU 3166700 A	04-10-2000
		BG 105893 A	31-05-2002
		BR 0009076 A	26-12-2001
		CA 2368059 A1	21-09-2000
		CN 1343201 T	03-04-2002
		CZ 20013326 A3	12-12-2001
		EE 200100484 A	16-12-2002
		WO 0055141 A1	21-09-2000
		EP 1163227 A1	19-12-2001
		HU 0201832 A2	28-12-2002
		JP 2002539199 T	19-11-2002
		NO 20014487 A	14-09-2001
		NZ 514706 A	28-11-2003
		PL 350522 A1	16-12-2002
		SK 13032001 A3	04-06-2002
		TR 200102782 T2	22-04-2002
		US 2002177601 A1	28-11-2002
		ZA 200107185 A	21-06-2002
WO 0132651 A	10-05-2001	AU 769222 B2	22-01-2004
		AU 1288601 A	14-05-2001
		BG 106659 A	31-03-2003
		BR 0015203 A	16-07-2002
		CA 2389767 A1	10-05-2001
		CN 1387527 T	25-12-2002
		CZ 20021526 A3	17-07-2002
		EE 200200237 A	16-06-2003
		EP 1244647 A1	02-10-2002
		WO 0132651 A1	10-05-2001
		HU 0203453 A2	28-05-2003
		JP 3522727 B2	26-04-2004
		JP 2003513089 T	08-04-2003
		NO 20022139 A	03-05-2002
		NZ 518028 A	26-03-2004
		PL 355942 A1	31-05-2004
		SK 6122002 A3	09-01-2003
		ZA 200202775 A	03-12-2003

100680

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/026150 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 401/12, 405/14, 401/14, A61K 31/517, A61P 35/00

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2004/003923

(22) Fecha de Presentación Internacional: 13 de septiembre de 2004 (13.09.2004)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0321620.7 16 de septiembre de 2003 (16.09.2003) GB
0406163.6 19 de marzo de 2004 (19.03.2004) GB

(71) Solicitante *(para todos los países destinatarios con excepción de MG, US)*: ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Södertälje S-151 85 (SE).

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

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes *(para US únicamente)*: HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre [FR/FR]; AstraZeneca Pharma, Z.I. la Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims (FR) HALSALL, Christopher, Thomas (GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE)

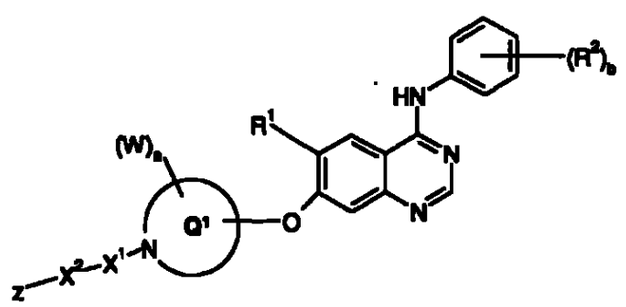
(81) Países designados *(a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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.

(84) Países designados *(a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— *con informe internacional de búsqueda*
— *antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibo de modificaciones*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA



(I)

(57) Extracto: La invención concierne a derivados de quinazolina de la Fórmula (I); en donde cada uno de R^1, R^2, W, X^1, X^2, Z, a y b son como se definen en la descripción; a procesos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la manufactura de un medicamento para proporcionar un efecto anti-proliferativo. Se espera que los derivados de quinazolina de Fórmula (I) sean útiles en el tratamiento de enfermedades tales como ciertas neoplasias mediadas por tirosina cinasas de receptor erbB, particularmente tirosina cinasas EGFR.

WO 2005/026150 A1

DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA

La invención concierne a ciertos derivados novedosos de quinazolina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus ésteres farmacéuticamente aceptables, los cuales poseen actividad anti-neoplásica y, en consecuencia, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención atañe igualmente a procesos para la manufactura de dichos derivados de quinazolina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la manufactura de medicamentos para empleo en la prevención o tratamiento de enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Muchos de los regímenes actuales de tratamiento para enfermedades resultantes de la regulación anormal de la proliferación celular, tales como psoriasis y cáncer, utilizan compuestos que inhiben la síntesis de ADN y la proliferación celular. A la fecha, los compuestos usados en tales tratamientos son generalmente citotóxicos; no obstante, sus efectos mejorados pueden ser benéficos en células que se dividen rápidamente, tales como las células tumorales. En la actualidad se están desarrollando metodologías alternativas a estos agentes anti-neoplásicos citotóxicos, por ejemplo inhibidores selectivos de vías de señalización celular. Es probable que estos tipos de inhibidores tengan el potencial de desplegar una selectividad mejorada de acción contra células tumorales y, así, es de presumir que reduzcan la probabilidad de la terapia con efectos secundarios indeseados.

Las células eucarióticas responden continuamente a múltiples señales extracelulares diversas que permiten la comunicación entre células en un organismo. Estas señales regulan una amplia variedad de respuestas físicas en la célula, incluidas la proliferación, diferenciación, apoptosis y motilidad. Las señales extracelulares adoptan la forma de una heterogénea variedad de factores solubles incluidos los factores de crecimiento, así como factores paracrinos y endocrinos. Enlazándose a receptores

específicos de transmembrana, estos ligandos integran la señal extracelular a las vías de señalización intracelular, transduciendo en consecuencia la señal a través de la membrana plasmática y permitiendo que la célula individual responda a sus señales extracelulares. Muchos de estos procesos de transducción de señales utilizan el proceso reversible de la fosforilación de proteínas, implicadas en la promoción de estas respuestas celulares diversas. El estado de fosforilación de proteínas elegidas como dianas se regula por cinasas específicas y fosfatasas que son responsables de la regulación de aproximadamente un tercio de todas las proteínas codificadas por el genoma mamífero. Como la fosforilación es un mecanismo regulador tan importante en el proceso de transducción de señales, no es sorprendente, por lo tanto, que aberraciones en estas vías intracelulares tengan como resultado un crecimiento y diferenciación celular anormal y promuevan así la transformación celular (reseñada en Cohen *y colaboradores*, Curr Opin Chem Biol. 1999, 3, 459-465).

Se ha demostrado ampliamente que un número de estas tirosina cinasas son mutadas en formas constitutivamente activas, y/o cuando se sobreexpresan, resultan en la transformación de una variedad de células humanas. Estas formas mutadas y sobreexpresadas de la cinasa están presentes en una gran proporción de tumores humanos (evaluados en Kolibaba *y colaboradores*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133. F217-F248). Como las tirosina cinasas desempeñan un papel fundamental en la proliferación y diferenciación de una variedad de tejidos, se ha centrado una gran atención en estas enzimas en el desarrollo de novedosas terapias anti-neoplásicas. Esta familia de enzimas se divide en dos grupos – tirosina cinasas de receptor y tirosina cinasas de no receptor, verbigracia. Receptores EGF y la familia SRC respectivamente. A partir de los resultados de un gran número de estudios, incluido el Proyecto Genoma Humano, se han identificado alrededor de 90 tirosina cinasas en el genoma humano: de éstas 58 son del tipo receptor y 32 son del tipo no receptor. Éstas pueden clasificarse en 20 sub-familias de tirosina cinasa de receptor y 10 de tirosina cinasa de no receptor (Robinson *y colaboradores*, Oncogene,

2000, 19, 5548-5557).

Las tirosina cinasas de receptor son de particular importancia en la transmisión de señales mitogénicas que inician la replicación celular. Estas enormes glucoproteínas, que se extienden por toda la membrana plasmática de la célula, poseen un dominio de fijación extracelular para sus ligandos específicos (tales como el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) para el Receptor EGF). La fijación del ligando tiene como resultado la activación de la actividad enzimática cinasa del receptor que se codifica por la porción intracelular del receptor. Esta actividad fosforila aminoácidos de tirosina claves en proteínas tomadas como dianas, resultando en la transducción de señales proliferantes a través de la membrana plasmática de la célula.

Se sabe que la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, las cuales incluyen EGFR, erbB2, erbB3 y erbB4, están implicadas frecuentemente en inducir la proliferación y supervivencia de células tumorales (reseñadas en Olayioye *y colaboradores*, EMBO J., 2000, 19, 3159). Un mecanismo en el cual puede lograrse esto es mediante la sobreexpresión del receptor en el nivel proteínico, generalmente como resultado de la amplificación de genes. Esto ha sido observado en muchos cánceres humanos comunes (reseñados en Klapper *y colaboradores*, Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25) tales como cáncer de mama (Sainsbury *y colaboradores*, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin *y colaboradores*, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon *y colaboradores*, Science, 1989, 244, 707; Klijn *y colaboradores*, Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 y reseñado en Salomon *y colaboradores*, Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), cánceres pulmonares amicrocíticos (NSCLCs) incluidos adenocarcinomas (Cerny *y colaboradores*, Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi *y colaboradores*, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch *y colaboradores*, Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender *y colaboradores*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) así como otros cánceres pulmonares (Hendler *y colaboradores*, Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki *y colaboradores*, Oncol. Rep., 2000, 7, 603), cáncer de vejiga (Neal *y colaboradores*, Lancet. 1985, 366; Chow *y colaboradores*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau *y colaboradores*, Mol Carcinog., 3,

254), cáncer esofágico (Mukaida *y colaboradores*, Cancer, 1991, 68, 142), cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o gástrico (Bolen *y colaboradores*, Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic *y colaboradores*, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross *y colaboradores*, Cancer Invest., 2001, 19, 554), cáncer de la próstata (Visakorpi *y colaboradores*, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar *y colaboradores*, 2000, 32, 73; Scher *y colaboradores*, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leucemia (Konaka *y colaboradores*, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *y colaboradores*, Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), ovárico (Hellstrom *y colaboradores*, Cancer Res., 2001, 61, 2420), de cabeza y cuello (Shiga *y colaboradores*, Head Neck, 2000, 22, 599) o cáncer pancréatico (Ovotny *y colaboradores*, Neoplasma, 2001, 48, 188). En la medida en que se estudien más tejidos tumorales humanos para detectar la expresión de la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, se espera que su prevalencia e importancia, ampliamente difundidas, se intensificarán aún más en el futuro.

Como consecuencia de esta regulación incorrecta de uno o más de estos receptores, se cree en gran medida que muchos tumores se vuelven clínicamente más intensivos y, por lo tanto, se correlacionan con un pronóstico más inadecuado para el paciente (Brabender *y colaboradores*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross *y colaboradores*, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu *y colaboradores*, Bioessays, 2000, 22.7, 673). Aparte de estos descubrimientos clínicos, una profusión de información pre-clínica sugiere que la familia erbB de tirosina cinasas de receptor se encuentra implicada en la transformación celular. Esto incluye las observaciones de que muchas estirpes celulares tumorales sobreexpresan uno o más de los receptores erbB y que EGFR o erbB2, cuando se transfectan en células no tumorales, tienen la capacidad de transformar estas células. Este potencial de generar tumores ha sido comprobado todavía más, puesto que ratones transgénicos, que sobreexpresan erbB2 desarrollan espontáneamente tumores en la glándula mamaria. Además, un número de estudios pre-clínicos han demostrado que pueden inducirse efectos anti-

proliferantes eliminando una o más actividades erbB mediante inhibidores de moléculas pequeñas, anticuerpos negativos o inhibidores dominantes (evaluados en Mendelsohn *y colaboradores*, Oncogene, 2000, 19, 6550). Se ha reconocido, en consecuencia, que los inhibidores de estas tirosina cinasas de receptor deben ser valiosos como un inhibidor selectivo de la proliferación de células cancerosas de mamífero (Yaish *y colaboradores*, Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *y colaboradores*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *y colaboradores*, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn *y colaboradores*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Recientemente el inhibidor de tirosina cinasa EGFR de molécula pequeña, Iressa (también conocido como gefitinib, y ZD1834) ha sido aprobado para uso en el tratamiento de cáncer pulmonar amicrocítico avanzado. Más aún, los hallazgos que emplean anticuerpos inhibidores contra EGFR y erbB2 (c-225 y trastuzumab respectivamente) han demostrado ser benéficos en la clínica para el tratamiento de tumores sólidos seleccionados (evaluados en Mendelsohn *y colaboradores*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Se ha detectado la amplificación y/o actividad de miembros de las tirosina cinasas de receptor de erbB y, así, se han implicado en desempeñar un papel en un número de trastornos proliferantes no malignos tales como psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder *y colaboradores*, Science, 1989, 243, 811), hiperplasia prostática benigna (BPH) (Kumar *y colaboradores*, Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), arteriosclerosis y restenosis (Bokemeyer *y colaboradores*, Kidney Int., 2000, 58, 549). Se espera, en consecuencia, que inhibidores de tirosina cinasas de receptor tipo erbB sean útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos no malignos de proliferación celular excesiva.

La Solicitud de Patente Europea EP 566 226 divulga ciertas 4-anilinoquinazolinas que son inhibidores de tirosina cinasa de receptor.

Las solicitudes de Patente Internacional WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034,

WO 97/38994 divulgan que ciertos derivados de quinazolina, que llevan un sustituyente anilino en la posición 4 y un sustituyente en la posición 6 y/o 7, poseen actividad inhibidora de tirosina cinasa.

La Solicitud de Patente Europea EP 837 063 divulga 4-aminoderivados de quinazolina arilo sustituidos que llevan una fracción que contiene un grupo arilo o heteroarilo en la posición 6 ó 7 en el anillo de quinazolina. Se afirma que los compuestos son útiles para tratar trastornos hiperproliferativos.

Las Solicitudes Internacionales de Patente WO 97/30035 y WO 98/13354 divulgan ciertas 4-anilinoquinazolinas sustituidas en la posición 7 que son inhibidores de tirosina cinasas de receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

WO 00/55141 divulga compuestos de 4-anilinoquinazolina sustituida en la posición 6, 7, caracterizados porque las sustituyentes en la posición 6 y/o 7 llevan ciertos grupos éster.

WO 00/56720 divulga compuestos de 6,7-dialcoxi-4-anilinoquinazolina para el tratamiento de cáncer o reacciones alérgicas.

WO01/21596 divulga el uso de ciertos derivados de 4-anilinoquinazolina como inhibidores de cinasa aurora 2.

WO 02/18351 y WO 02/18372 divulgan ciertos compuestos de 4-anilinoquinazolina sustituida en la posición 6 y/o 7, de los cuales se afirma que tienen un efecto inhibidor sobre la transducción de señales mediada por tirosina cinasas.

WO 02/41882 divulga compuestos de 4-anilinoquinazolina sustituida en la posición 6 y/o 7 por un grupo pirrolidinil-alcoxi o sustituido o piperidinil-alcoxi.

Ahora hemos descubierto que, sorprendentemente, ciertos derivados de quinazolina sustituida en la posición 7 con un sustituyente, que contiene ciertos grupos alcanoilo sustituido, poseen potente actividad anti-neoplásica. De igual manera, los compuestos de la presente invención poseen por lo general una potencia celular elevada y propiedades físicas favorables, particularmente solubilidad, las cuales pueden aportar ventajas

en la formulación y administración del compuesto a los pacientes. Muchos de los compuestos de la invención poseen propiedades favorables DMPK (metabolismo del medicamento y farmacocinética), por ejemplo elevada biodisponibilidad y/o altos niveles plasmáticos y/o una semivida ventajosa y/o un volumen favorable de distribución, y se espera que tales propiedades proporcionen un mejorada eficacia *in vivo* y puedan reducir la variabilidad inter-paciente en la exposición al compuesto, comparada con otros inhibidores de tirosina cinasa EGFR tales como gefitinib.

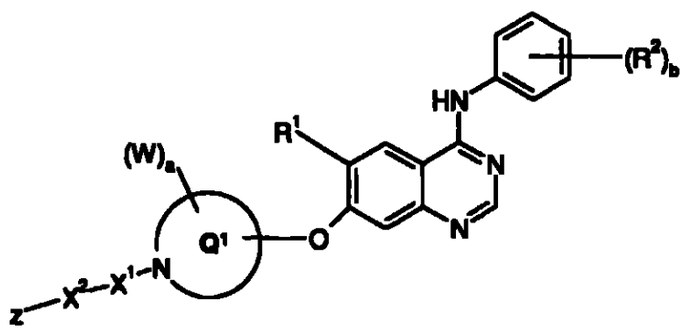
Más aún, muchos de los compuestos de acuerdo con la presente invención son inactivos o sólo débilmente activos en un análisis hERG.

Sin querer implicar que los compuestos divulgados en la presente invención poseen actividad farmacológica tan sólo en virtud de un efecto sobre un proceso biológico único, se cree que los compuestos proveen un efecto anti-neoplásico mediante la inhibición de una o más de la familia erbB de tirosina cinasas de receptor que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación de células neoplásicas. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proveen un efecto anti-neoplásico mediante la inhibición de tirosina cinasa EGFR.

Generalmente los compuestos de la presente invención poseen potente actividad inhibidora contra la familia de tirosina cinasa de receptor erbB, por ejemplo, mediante inhibición de tirosina cinasas de receptor EGF y/o erbB2 y/o erbB4, poseyendo al mismo tiempo actividad inhibidora menos potente contra otras cinasas, tales como tirosina cinasas VEGF y KDR. Más aún, los compuestos de la presente invención poseen una potencia sustancialmente mejor contra la tirosina cinasa EGFR sobre la de la tirosina cinasa erbB2. Por consiguiente, puede ser posible administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención en una dosis que sea suficiente para inhibir la tirosina cinasa EGFR sin tener al mismo tiempo un efecto significativo sobre las tirosina cinasas erbB2 (u otras). La inhibición selectiva provista por los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden facilitar tratamientos para enfermedades mediadas por tirosina

cinasa EGFR, reduciendo simultáneamente los efectos colaterales indeseados que puedan asociarse con la inhibición de otras tirosina cinasas.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I:



I

en donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es un enlace directo o es O, y Q^2 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C) cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2, $N(R^3)$, CO, $CH(OR^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, $SO_2N(R^3)$, $N(R^3)SO_2$, CH=CH y C≡C en donde R^3 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó HC≡ un sustituyente seleccionado de halógeno, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la fórmula:

$$Q^3\text{-}X^4\text{-}$$

en donde X^3 es un enlace directo o se selecciona de CO y $N(R^4)CO$, en donde R^4 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^4 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, oxo, tioxo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil] carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^5-Q^4$$

en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, $C(R^5)_2O$, $C(R^5)_2S$ y $C(R^5)_2N(R^5)$, en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^4 es (3-7C) cicloalquilo, (3-7C) cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) sustituyentes, las cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, mercapto, sulfamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-

6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^6-R^6$$

en donde X^6 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^7)$ y C(O), en donde R^7 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^6 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxicarbonil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo ;

b es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, trifluorometilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino y un grupo de la fórmula:

$$-X^7-R^8$$

en donde X^7 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^9)$, en donde R^9 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^8 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-

6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo o (1-6C) alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo;

Q^1 es piperidinilo;

a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

$$-X^8-R^{10}$$

en donde X^8 es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{11})$, en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{10} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o N,N-di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo;

X^1 se selecciona de CO y SO_2;

X^2 es un grupo de la fórmula:

$$-(CR^{12}R^{13})_p-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$$

en donde m es 0 ó 1, p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y q es 0, 1,2,3 ó 4,

cada uno de R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, amino, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, y Q^5 se selecciona de (3-7C) cicloalquileno y (3-7C)cicloalquenileno,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino y un grupo de la fórmula:

Q^6-X^9-

en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^{16})$, SO_2 y $SO_2N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es (3-7C) cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, (3-7C) cicloalquenilo, (3-7C) cicloalquenil-(1-4C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-4C)alquilo;

a condición que cuando X^9 es un enlace directo, Q^6 es heterociclilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z es heterociclilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente Z se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2, $N(R^{17})$, CO, -C=C- y -C=C- en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en cualquier grupo Z, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) sustituyentes los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C) alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

$-X^{10}-R^{18}$

en donde X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{19})$, en donde R^{19} es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y R^{18} es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo; a condición que:

cuando el grupo 4-anilino en Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino y R^1 es hidrógeno o (1-3C)alcoxi, entonces a es 0 y Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, y un grupo de la fórmula Q^6-X^9-;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación particular de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I, como se define más arriba, o su sal farmacéuticamente aceptable.

En esta especificación el término genérico "alquilo" incluye los dos grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y terc-butilo, y grupos (3-7C)cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos de la versión de cadena recta únicamente; las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicos de la versión de cadena ramificada únicamente y las referencias a grupos cicloalquilo individuales tales como "ciclopentilo" son específicos de ese anillo de 5 miembros únicamente. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo (1-6C)alcoxi incluye metoxi, etoxi, ciclopropiloxi y ciclopentiloxi, (1-6C)alquilamino incluye metilamino, etilamino, ciclobutilamino y ciclohexilamino, y di-[(1-6Calquil]amino incluye dimetilamino, dietilamino, N-ciclobutil-N-metilamino y N-ciclohexil-N-etilamino.

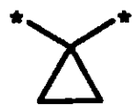
Hay que entender que, en la medida que algunos de los compuestos

de Fórmula I definidos arriba pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica que posea la actividad ya mencionada. Hay que entender además que en las denominaciones de compuestos quirales (*R,S*) denota cualquier mezcla escalémica o racémica, mientras que (*R*) y (*S*) denotan los enantiómeros. En la ausencia de (*R*, *S*), (*R*) o (*S*) en la denominación, hay que entender que la denominación se refiere a cualquier mezcla escalémica o racémica, en donde una mezcla escalémica contiene enantiómeros *R* y *S* en cualesquiera proporciones relativas y una mezcla racémica contiene enantiómeros *R* y *S* en la proporción 50:50. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo por técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo mediante síntesis de materiales de partida óptimamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Análogamente, la actividad ya mencionada puede evaluarse usando las técnicas estándar de laboratorio mencionadas más adelante.

Valores apropiados de los radicales genéricos mencionados más arriba incluyen los divulgados a continuación.

Un valor apropiado para cualquiera de los grupos 'Q' (por ejemplo Q^2, Q^4 ó Q^6) cuando es (3-7C)cicloalquilo o para el grupo (3-7C) cicloalquilo en un grupo 'Q' o R es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo [2.2.1]heptilo y un valor apropiado para uno cualquiera de los grupos 'Q' (por ejemplo Q^2, Q^4 ó Q^6) cuando es (3-7C) cicloalquenilo o para el grupo (3-7C) cicloalquenilo en un grupo 'Q' es, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. Hay que entender que la referencia a (3-7C) cicloalquileno usado aquí para Q^5 se refiere a un grupo de enlace (3-7C)cicloalcano divalente, grupo que puede enlazarse mediante átomos de carbono diferentes en el anillo (3-7C) cicloalquileno, o que puede enlazarse mediante un solo átomo de carbono en el anillo (3-7C)cicloalquileno. Por consiguiente, la referencia a, por ejemplo, un grupo "ciclopropileno" incluye cicloprop-1,2-ileno y un grupo

ciclopropilideno de la fórmula:



No obstante, referencias a un grupo (3-7C)cicloalquileno individual tal como ciclopropilideno son específicas de ese grupo únicamente. Una convención similar se adopta para los grupos (3-7C)cicloalquenileno representados por Q^5.

Un valor apropiado para los grupos 'Q', distintos de Q^1 (por ejemplo Q^2, Q^3, Q^4 ó Q^6) cuando es heterociclilo o para el grupo heterociclilo en un grupo 'Q' es un anillo monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, saturado no aromático (es decir, sistemas de anillo con el grado máximo de saturación) o parcialmente saturado (es decir, sistemas de anillo que retienen algún, pero no todo, el grado de insaturación) con hasta cinco heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, los cuales, a menos que se especifique otra cosa, pueden estar enlazados a carbono o nitrógeno, por ejemplo oxiranilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, 1,1-dioxotetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirimidinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, decahidroisoquinolinilo o decahidroquinolinilo, particularmente tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 1,4-oxazepanilo, tiamorfolinil 1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazinilo, piperidinilo o piperazinilo, más particularmente tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolino, morfolin-2-ilo, piperidino, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-2-ilo o piperazin-1-ilo. Un átomo de nitrógeno o azufre en un grupo heterociclilo puede oxidarse para producir el correspondiente óxido N o S, por ejemplo 1,1-dioxotetrahidrotienilo, 1-oxotetrahidrotienilo, 1,1-dioxotetrahidrotiopiranilo o 1-

oxotetrahidrotiopiranilo. Un valor apropiado para tal grupo que lleva 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo.

Q^1 es piperidinilo, grupo que se enlaza al oxígeno en Fórmula I mediante un átomo de carbono de anillo.

Un valor apropiado para un grupo 'Q' cuando es heterociclil-(1-6C)alquilo es, por ejemplo, heterociclilmetilo, 2-heterocicliletilo y 3-heterociclilpropilo. La invención comprende valores apropiados correspondientes para grupos 'Q' cuando, por ejemplo, en lugar de un grupo heterociclil-(1-6C)alquilo, está presente un (3-7C) cicloalquil-(1-6C)alquilo o (3-7C) cicloalquenil-(1-6C)alquilo.

Valores apropiados para cualquiera de los grupos 'R' (R^1 a R^{19}), W, o para varios grupos en un grupo X^1, X^2 o Z incluyen:

para halógeno:	fluoro, cloro, bromo y yodo;
para (1-6C)alquilo:	metilo, etilo, propilo, isopropilo y terc-butilo;
para (2-8C)alquenilo:	vinilo, isopropenilo, alilo y but-2-enilo;
para (2-8C)alquinilo:	etinilo, 2-propinilo y but-2-inilo;
para (1-6C)alcoxi:	metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi;
para (2-6C)alqueniloxi:	viniloxi y aliloxi;
para (2-6C)alquiniloxi:	etiniloxi y 2-propiniloxi;
para (1-6C)alquiltio:	metiltio, etiltio y propiltio;
para (1-6C)alquilsulfinilo:	metilsulfinilo y etilsulfinilo;
para (1-6C)alquilsulfonilo:	metilsulfonilo y etilsulfonilo;
para (1-6C)alquilamino:	metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y butilamino;
para di-[(1-6C)alquil]amino:	dimetilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino y diisopropilamino;
para (1-6C)alcoxicarbonilo:	metoxicarbonilo, etoxicarbonilo,

propoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo;

para N-(1-6C)alquilcarbamoilo: N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo y N-propilcarbamoilo;

para N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo: N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo y N,N-dietilcarbamoilo;

para (2-6C)alcanoilo: acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo;

para (2-6C)alcanoiloxi: acetoxi y propioniloxi;

para (2-6C)alcanoilamino: acetamido y propionamido;

para N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino: N-metilacetamido y N-metilpropionamido;

para N-(1-6C)alquilsulfamoilo: N-metilsulfamoilo y N-etilsulfamoilo;

para N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo: N,N-dimetilsulfamoilo

para (1 -6C)alcanosulfonilamino: metanosulfonilamino y etanosulfonilamino;

para N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino: N-metilmetanosulfonilamino y N-metiletanosulfonilamino;

para (3-6C)alquenoilamino: acrilamido, metacrilamido y crotonamido;

para N-(1-6C)alquil-(3-6C)alquenoilamino: N-metilacrilamido y N-metilcrotonamido;

para (3-6C)alquinoilamino: propiolamido;

para N-(1-6C)alquil-(3-6C) alquinoilamino: N-metilpropiolamido;

para amino-(1-6C)alquilo: aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo y 3-aminopropilo;

para (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo: metilaminometilo, etilaminometilo, 1-metilaminoetilo, 2-metilaminoetilo, 2-etilaminoetilo y 3-metilaminopropilo;

para di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo: dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 1-dimetilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo y 3-dimetilaminopropilo;

para halógeno-(1-6C)alquilo:	clorometilo, 2-cloroetilo, 1-cloroetilo y 3-cloropropilo;
para hidroxi-(1-6C)alquilo:	hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo;
para (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo:	metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo;
para ciano-(1-6C)alquilo:	cianometilo, 2-cianoetilo, 1-cianoetilo y 3-cianopropilo;
para (1-6C)alquiltio-(1-6C)alquilo:	metiltiometilo, etiltiometilo, 2-metiltioetilo, 1-metiltioetilo y 3-metiltiopropilo;
para (1-6C)alquilsulfinil-(1-6C)alquilo:	metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, 2-metilsulfiniletilo, 1-metilsulfiniletilo y 3-metilsulfinilpropilo;
para (1-6C)alquilsulfonil-(1-6C)alquilo:	metilsulfonilmetilo, etilsulfonilmetilo, 2-metilsulfoniletilo, 1-metilsulfoniletilo y 3-metilsulfonilpropilo;
para (2-6C)alcanoilamino-(1-6C) alquilo:	acetamidometilo, propionamidometilo y 2-acetamidoetilo;
para N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino(1-6C)alquilo:	N-metilacetamidometilo, 2-(N-metilacetamido)etilo y 2-(N-metilpropionamido)etilo;
para (1-6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C) alquilo:	metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo, terc-butoxicarbonilaminometilo y 2-metoxicarbonilaminoetilo;
(2-6C)alcanoiloxi-(1-6C)alquilo:	acetoximetilo, 2-acetoxietilo y 2-propioniloxietilo;
para carbamoil(1 -6C)alquilo:	carbamoilmetilo, 1-carbamoiletilo, 2-carbamoiletilo y 3-carbamoilpropilo;
para (2-6C)alcanoil(1-6C)alquilo:	acetilmetilo y 2-acetiletilo;

para N-(1-6C)alquilcarbamoil(1-6C) alquilo:	N-metilcarbamoilmetilo, N-etilcarbamoilmetilo, N-propilcarbamoilmetilo, 1-(N-metilcarbamoil)etilo, 1-(N-etilcarbamoil)etilo, 2-(N-metilcarbamoil)etilo, 2-(N-etilcarbamoil)etilo y 3-(N-metilcarbamoil)propilo;
para N,N di-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo:	N,N-dimetilcarbamoilmetilo, N,N-dietilcarbamoilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etilo y 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propilo;
para sulfamoil(1-6C)alquilo:	sulfamoilmetilo, 1-sulfamoiletilo, 2-sulfamoiletilo y 3-sulfamoilpropilo;
para N-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo:	N-metilsulfamoilmetilo, N-etilsulfamoilmetilo, N-propilsulfamoilmetilo, 1-(N-metilsulfamoil)etilo, 2-(N-metilsulfamoil)etilo y 3-(N-metilsulfamoil)propilo; y
para N,N di-(1-6C)alquilsulfamoil(1-6C)alquilo:	N,N-dimetilsulfamoilmetilo, N,N-dietilsulfamoilmetilo, N metilo, N-etilsulfamoilmetilo, 1-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 1-(N,N-dietilsulfamoil)etilo, 2-(N,N-dimetilsulfamoil)etilo, 2-(N,N-dietilsulfamoil)etilo y 3-(N,N-dimetilsulfamoil)propilo;

Cuando, como se define más arriba, Z en Fórmula I es un grupo de la fórmula Q^6-X^9-, y X^9 es $SO_2N(R^{16})$, el grupo SO_2 se une a Q^6 y el átomo de nitrógeno se une a X^2 en Fórmula I. La misma convención se aplica a otros grupos definidos aquí. Por ejemplo cuando X^2 es un grupo de la fórmula

Q^5-$(CR^{14}R^{15})_p$, el grupo Q^5 se une al grupo Z en Fórmula I y el grupo $(CR^{14}R^{15})_p$ se une al grupo X^1 en Fórmula I.

Como se define más arriba, átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en, por ejemplo, un sustituyente R^1 puede separarse opcionalmente mediante la inserción en la cadena de un grupo tal como O, $CON(R^3)$, $N(R^3)$ ó C≡C. Por ejemplo, la inserción de un grupo C≡C en la cadena etileno en un grupo 2-morfolinoetoxi da origen a un grupo 4-morfolinobut-2-iniloxi y, por ejemplo, la inserción de un grupo CONH gen la cadena etileno en un grupo 3-metoxipropoxi da origen a, por ejemplo, un grupo 2-(2-metoxiacetamido)etoxi. Hay que entender que el término cadena (2-6C)alquileno se refiere a cualquier grupo CH_2CH_2 (por ejemplo en R^1) e incluye, por ejemplo cadenas alquileno en un grupo (1-6C)alquilo, (1- 6C)alcoxi, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alqueniloxi, (2-8C)alquinilo y (2-8C)alquiniloxi. Por ejemplo la inserción de un grupo $N(CH_3)$ entre los átomos de carbono tercero y cuarto en un grupo hex-5-eniloxi en R^1 da origen a un grupo 3-(N-metil-N-alilamino)propoxi.

Cuando, como se define más arriba, cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó HC≡ un sustituyente tal como un grupo de la fórmula Q^3-X^4- en donde X^4 es, por ejemplo, NHCO y Q^3 es un grupo heterociclil-(1-6C)alquilo, sustituyentes R^1 apropiados así formados incluyen, por ejemplo, grupos N-[heterociclil-(1-6C)alquil]carbamoilvinilo tales como N-(2-pirrolidin-1-iletil)carbamoilvinilo o grupos N-[heterociclil-(1-6C)alquil]carbamoiletinilo tales como N-(2-pirrolidin-1-iletil)carbamoiletinilo.

Cuando aquí se hace referencia a un grupo CH_2 ó CH_3 que lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo, convenientemente hay presentes 1 ó 2 halogenos o sustituyentes (1-6C)alquilo en cada dicho grupo CH_2 y convenientemente hay 1, 2 ó 3 tales sustituyentes presentes en cada dicho grupo CH_3.

Cuando aquí se hace referencia a cualquier grupo CH_2 ó CH_3 que lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente como

se define aquí, sustituyentes apropiados así formados incluyen, por ejemplo, grupos heterociclil-(1-6C)alcoxi hidroxi-sustituidos tales como 2-hidroxi-3-piperidinopropoxi y 2-hidroxi-3-morfolinopropoxi, grupos heterociclil-(1-6C)alquilamino hidroxi-sustituido tales como 2-hidroxi-3-piperidinopropilamino y 2-hidroxi-3-morfolinopropilamino, y grupos (2-6)alcanoilo hidroxi-sustituido tales como hidroxiacetilo, 2-hidroxipropionilo y 2-hidroxibutirilo.

Cuando aquí se hace referencia a "cualquier grupo CH_2 ó CH_3, distinto de un grupo CH_2 en un grupo heterociclilo, que lleva opcionalmente un sustituyente", hay que entender que tal expresión está presente únicamente para distinguir entre sustituyentes opcionales, que pueden estar presentes en, por ejemplo, un grupo CH_3 en un grupo alquilo, de sustituyentes que pueden estar presentes en átomos de carbono de un grupo heterociclilo. Por consiguiente, hay que entender, que esta expresión no excluye otros sustituyentes de estar presentes en átomos de carbono de anillo en un grupo heterociclilo cuando aquí se declara que dicho grupo heterociclilo puede llevar asimismo en forma opcional uno o más sustituyentes. Por ejemplo, si R^1 es 3-(pirrolidin-1-il)propoxi y se declara aquí que un grupo CH_2 ó CH_3 en, por ejemplo, un sustituyente R^1, distinto de un grupo CH_2 en un grupo heterociclilo, lleva opcionalmente un sustituyente hidroxi, y que cualquier grupo heterociclilo en R^1 lleva opcionalmente un sustituyente alquilo, entonces el sustituyente hidroxi opcional puede estar presente en un grupo CH_2 del grupo propoxi para producir por ejemplo un grupo 2-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propoxi. Análogamente, un grupo alquilo tal como metilo puede estar presente en el anillo pirrolidinilo para producir, por ejemplo, un grupo 3-(3-metilpirrolidin-1-il)propoxi. Igualmente, el grupo propoxi puede sustituirse por un grupo hidroxi y el anillo pirrolidinilo puede sustituirse por un grupo metilo para producir, por ejemplo, un grupo 2-hidroxi-3-(3-metilpirrolidin-1-il)propoxi.

Para evitar dudas, cuando W es oxo, un CH_2 en Q^1 se sustituye por O para producir un grupo C(O).

Hay que entender que si la referencia aquí a Q^1 es, por ejemplo piperidin-4-ilo, se refiere a la unión del anillo piperidina al oxígeno en Fórmula I. El anillo piperidina se sustituye adicionalmente en la posición 1 por el grupo $Z\text{-}X^2\text{-}X\text{-}$ y lleva opcionalmente uno o más sustituyentes W en uno o más de los átomos de carbono del anillo piperidinilo disponible.

Hay que entender que ciertos compuestos de la Fórmula I pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que la invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas que exhiben un efecto inhibidor sobre una tirosina cinasa de receptor erbB.

Hay que entender asimismo que ciertos compuestos de la Fórmula I pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca la totalidad de tales formas que exhiben un efecto inhibidor sobre una tirosina cinasa de receptor erbB.

Hay que entender además que la invención se relaciona con todas las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula I que exhiben un efecto inhibidor sobre una tirosina cinasa de receptor erbB.

Una sal apropiada, farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula I es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico; o, por ejemplo, una sal de un compuesto de la Fórmula I que es suficientemente ácida, por ejemplo una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de calcio o magnesio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

El término "éster farmacéuticamente aceptable" utilizado aquí se refiere a un éster de un derivado de quinazolina de la Fórmula I que se hidroliza *in vivo* para dejar el compuesto original o su sal farmacéuticamente aceptable. Un éster hidrolizable *in vivo* de una quinazolina de Fórmula I puede usarse para alterar o mejorar el perfil físico

y/o farmacocinético del compuesto original, por ejemplo la solubilidad. Grupos éster apropiados que pueden utilizarse en la formación de profármacos de éster farmacéuticamente aceptable son bien conocidas, por ejemplo como se discute en:

Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella, Vol. 14 of the ACS Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed.;

Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987;

Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); and N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Un éster particular farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable es, un éster formado con un grupo carboxi o, particularmente, hidroxi (por ejemplo cuando Z es hidroxi) en Fórmula I, éster que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir la quinazolina original de Fórmula I cuando se administra a un animal de sangre caliente tal como un humano.

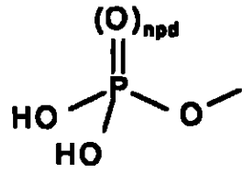
Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables de un grupo carboxi en Fórmula I incluyen ésteres de C_{1-6}alcoximetilo por ejemplo metoximetilo, ésteres de C_{1-6}alcanoiloximetilo por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C_{3-8}cicloalcoxicarboniloxiC_{1-6}alquilo por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de C_{1-6}alcoxicarboniloxietilo por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables para un grupo hidroxi en Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato, éteres de α-aciloxialquilo y compuestos relacionados, y ésteres derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioicos, en los cuales cada fracción alquilo o alquenilo tienen ventajosamente no más de 6 átomos de carbono, y pueden formarse en cualquier grupo hidroxi en los compuestos de esta invención, por ejemplo cuando Z es hidroxi o contienen un grupo hidroxi. Luego de la administración el éster farmacéuticamente aceptable experimenta descomposición de hidrólisis *in vivo* para producir el grupo carboxi/hidroxi original en el derivado de quinazolina de Fórmula I.

Ejemplos de éteres de α-aciloxialquilo, que pueden usarse para formar un éster farmacéuticamente aceptable, incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptable para un grupo hidroxi en Fórmula I (por ejemplo cuando Z es hidroxi) incluyen (1-6C)alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, (1-6C)alcoxicarbonilo (para producir ésteres de alquilcarbonato), di-(1-4C)alquilcarbamoilo y N-(di-(1-4C) alquilaminoetil)-N-(1-4C)alquilcarbamoilo (para producir carbamatos), di-(1-4C)alquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen clorometilo o aminometilo, (1-4C)alquilaminometilo y di-((1-4C)alquil)aminometilo, y morfolino o piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno de anillo mediante un grupo de enlace metileno a la posición 3 ó 4 del anillo benzoilo.

Ésteres particulares farmacéuticamente aceptables son ésteres de fosfato formados con un grupo hidroxi en el derivado de quinazolina para la Fórmula I (por ejemplo cuando Z es hidroxi o contienen un grupo hidroxi), o su sal farmacéuticamente aceptable. Más particularmente, ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen derivados de quinazolina de la Fórmula I en los cuales un grupo hidroxi en Fórmula I forma un éster fosforilo (npd es 1) o fosfirilo (npd es 0) de la fórmula (PD1), o su sal

farmacéuticamente aceptable:



(PD1)

Otro éster particular farmacéuticamente aceptable es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en el cual un hidroxi en Fórmula I (por ejemplo cuando Z es hidroxi) forma un fosforilo para producir un grupo de la fórmula (PD1) en donde npd es 1.

Intermedios útiles para la preparación de tales ésteres incluyen compuestos que contienen un grupo de fórmula (PD1) en el cual uno cualquiera o ambos de los grupos -OH en (PD1) se protege independientemente por (1-4C)alquilo (siendo tales compuestos también compuestos interesantes por su propio derecho), fenilo o fenil-(1-4C)alquilo (sustituyéndose tales grupos fenilo en forma opcional por 1 ó 2 grupos seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, nitro, halo y (1-4C) alcoxi).

Ésteres farmacéuticamente aceptables de un derivado de quinazolina de Fórmula I, que contienen un grupo tal como (PD1), pueden prepararse por reacción de un derivado de quinazolina de Fórmula I con un agente fosforilante convenientemente protegido (por ejemplo, que contenga un grupo saliente cloro o dialquilamino), seguida por oxidación (si es necesario) y desprotección. Agentes fosforilantes apropiados son bien conocidos e incluyen, por ejemplo compuestos de fosforamidita protegida tales como una N,N-di-[(1-6C)alquil]-fosforamidita, por ejemplo di-terc-butil N,N-dietilfosforamidita.

Hay que entender que un grupo éster en el derivado de quinazolina de la Fórmula I pueden formar una sal farmacéuticamente aceptable del grupo éster y que tales sales forman parte de la presente invención. Donde se requieren sales farmacéuticamente aceptables de un éster farmacéuticamente aceptable esto se logra por técnicas convencionales bien

conocidas por aquellas personas de habilidad ordinaria en el arte. Así, por ejemplo, compuestos que contienen un grupo de fórmula (PD1), pueden ionizarse (parcial o completamente) para formar sales con un número apropiado de iones contrarios. A manera de ejemplo, si un profármaco de éster farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de Fórmula I contiene un grupo (PD1), hay presentes dos funcionalidades HO-P-, cada una de las cuales puede formar una sal apropiada con un ión contrario adecuado. Sales apropiadas de un grupo de la fórmula (PD1) son sales de base tales como una sal de metal alcalino por ejemplo sodio, una sal de metal alcalinotérreo por ejemplo calcio o magnesio o una sal de amina orgánica por ejemplo trietilamina, o tris-(2-hidroxietil)amina. Así por ejemplo el grupo (PD1) puede formar una sal mono- o di-sódica).

Compuestos novedosos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, derivados de quinazolina de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables, o sus ésteres farmacéuticamente aceptables, en donde, a menos que se indique lo contrario, cada uno de R^1, R^2, W, Q^1, X^1, X^2, a, b y Z tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente o en los parágrafos (a) a (nnnn) a continuación:

(a) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, (2-6C) alqueniloxi, (2-6C) alquiniloxi, o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es un enlace directo o es O, y Q^2 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C) cicloalquil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, CH=CH y C≡C en donde R^3 es hidrógeno o (1-6C) alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó HC≡ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquil y di-[(1-6C) alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la

fórmula:

$$Q^3\text{-}X^4\text{-}$$

en donde X^4 es un enlace directo o se selecciona de CO y $N(R^4)CO$, en donde R^4 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^3 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, ciano, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^5\text{-}Q^4$$

en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$ y $C(R^5)_2O$, en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^4 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^6\text{-}R^6$$

en donde X^6 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^7)$, en donde R^7 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^6 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo y N,N-di-[(1 -6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(b) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es un enlace directo o es O, y Q^2 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, CH=CH y C≡C en donde R^3 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó HC≡ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, ciano, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^5\text{-}Q^4$$

en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$ y $C(R^5)_2O$, en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^4 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, o de un grupo de la fórmula:

$$X^6\text{-}R^6$$

en donde X^6 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^7)$, en donde R^7 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^6 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(c) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi y (2-6C)alquiniloxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, CH=CH y C≡C en donde R^3 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, ciano, carbamoilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo;

(d) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es O, y Q^2 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O y $N(R^3)$, en donde R^3 es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, ciano, (1-6C)alcoxi, (1-

6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo y (2-6C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(e) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es O, y Q^2 es azetidin-3-il-(1-4C)alquilo, azetidin-1-il-(2-4C)alquilo, pirrolidin-2-il-(1-4C)alquilo, pirrolidin-3-il-(1-4C)alquilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alquilo, piperidin-2-il-(1-4C)alquilo, piperidin-3-il-(1-4C)alquilo, piperidin-4-il-(1-4C)alquilo, piperidino-(2-4C)alquilo, piperazino- (2-4C)alquilo o morfolino-(2-4C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O y $N(R^3)$, en donde R^3 es hidrógeno o (1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, (1-4C)alcoxi, amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, amino, carbamoilo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, N-(1-

4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-(1-4C)alquil]carbamoilo y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 sustituyente oxo (preferiblemente cualquier grupo oxo en un grupo morfolino en R^1 se localiza en la posición 3 ó 5 en el anillo morfolino);

(f) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi, (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es O, y Q^2 es azetidin-1-il-(2-4C)alquilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alquilo, piperidino-(2-4C)alquilo, piperazino-(2-4C)alquilo o morfolino-(2-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 sustituyente oxo;

(g) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, metoxi, etoxi, propoxi, isopropiloxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, ciclopropilmetoxi, 2-ciclopropiletoxi, viniloxi, aliloxi, etiniloxi, 2-propiniloxi, tetrahidrofuran-3-iloxi, tetrahidropiran-3-iloxi, tetrahidropiran-4-iloxi, tetrahidrofurfuriloxi, tetrahidrofuran-3-ilmetoxi, 2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi, 3-(tetrahidrofuran-2-il)propoxi, 2- (tetrahidrofuran-3-il)etoxi, 3-(tetrahidrofuran-3-il)propoxi, tetrahidropiranilmetoxi, 2-tetrahidropiraniletoxi, 3-tetrahidropiranilpropoxi, 2-pirrolidin-1-iletoxi, 3-pirrolidin-1-ilpropoxi, pirrolidin-3-iloxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, 2-pirrolidin-2-iletoxi, 3-pirrolidin-2-ilpropoxi,2-morfolinoetoxi, 3-morfolinopropoxi, 2-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)etoxi, 3-(1,1-dioxotetrahidro-4H-1,4-tiazin-4-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropoxi, piperidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, piperidin-3-ilmetoxi, 2-piperidin-3-iletoxi, piperidin-4-ilmetoxi, 2-piperidin-4-iletoxi, 2-homopiperidin-1-iletoxi, 3-homopiperidin-1-ilpropoxi, 2-piperazin-1-

iletoxi, 3-piperazin-1-ilpropoxi, 2-homopiperazin-1-iletoxi, 3-homopiperazin-1-ilpropoxi, pirrolidin-1-ilo, morfolino, piperidino y piperazin-1-ilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, NH, $N(CH_3)$,CH=CH y C≡C,

y cuando R^1 es un grupo viniloxi, aliloxi, etiniloxi o 2-propiniloxi, el sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó HC≡ un sustituyente seleccionado de N-(2-dimetilaminoetil)carbamoilo, N-(3-dimetilaminopropil)carbamoilo, metilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 4-metilaminobutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo y 4-dimetilaminobutilo, o de un grupo de la fórmula:

$$Q^3\text{-}X^4\text{-}$$

en donde X^4 es un enlace directo o es NHCO o $N(CH_3)CO$ y Q^3 es pirrolidin-1-ilmetilo, 2-pirrolidin-1-iletilo, 3-pirrolidin-1-ilpropilo, 4-pirrolidin-1-ilbutilo, pirrolidin-2-ilmetilo, 2-pirrolidin-2-iletilo, 3-pirrolidin-2-ilpropilo, morfolinometilo, 2-morfolinoetilo, 3-morfolinopropilo, 4-morfolinobutilo, piperidinometilo, 2-piperidinoetilo, 3-piperidinopropilo, 4-piperidinobutilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-piperidin-3-iletilo, piperidin-4-ilmetilo, 2-piperidin-4-iletilo, piperazin-1-ilmetilo, 2-piperazin-1-iletilo, 3-piperazin-1-ilpropilo o 4-piperazin-1-ilbutilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono (distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo) o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, metoxi, etoxi, metilsulfonilo, metilamino y dimetilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, hidroxi, amino,

metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, carbamoilo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y metoxi, y cualquier grupo piperidin-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo o piperazin-1-ilo en un sustituyente R^1 se N-sustituye opcionalmente con 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilaminoetilo, 3-metilaminopropilo, 2-dimetilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, acetilo o propionilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo;

(h) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, (3-7C)cicloalquil-oxi y (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, oxo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino;

(i) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, (3-7C)cicloalquil-oxi y (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes fluoro o cloro sustituyentes, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino;

(j) R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, (3-7C)cicloalquil-oxi y (3-7C)cicloalquil-(1-6C)alcoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan en forma opcional por la inserción en la cadena de un átomo de O,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-4C)alcoxi;

(k) R^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi, ciclopropil-(1-4C)alcoxi, ciclobutil-(1-4C)alcoxi, ciclopentil-(1-4C)alcoxi, ciclohexil-(1-6C)alcoxi, tetrahidrofuranil-(1-4C)alcoxi y tetrahidropiranil-(1-4C)alcoxi,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan en forma opcional por la inserción en la cadena de un átomo de O,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-3C)alcoxi;

(l) R^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi, ciclopropilmetoxi y 2-ciclopropiletoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes fluoro o cloro, o un sustituyente seleccionado de hidroxi, metoxi y etoxi;

(m) R^1 se selecciona de metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-(pirrolidin-1-il)etoxi, 3-(pirrolidin-1-il)propoxi, 2-piperidinoetoxi, 3-piperidinopropilo, 2-piperazinoetoxi, 3-piperazinopropoxi, 2-morfolinoetoxi y 3-morfolinopropoxi;

(n) R^1 se selecciona de hidrógeno metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi;

(o) R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-3C)alcoxi-(2-3C)alcoxi;

(p) R^1 se selecciona de hidrógeno y (1-3C)alcoxi (particularmente R^1 es (1-3C)alcoxi tal como metoxi, etoxi e isopropiloxi);

(q) R^1 es hidrógeno;

(r) R^1 es metoxi;

(s) cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, y un grupo de la fórmula:

$$-X^7-R^8$$

en donde X^7 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^9)$, en donde R^9 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^8 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo;

(t) cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, hidroxi, amino, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(u) cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, hidroxi, trifluorometilo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo y (1-4C)alcoxi;

(v) cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo y (2-4C)alquinilo;

(w) cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, carbamoilo, hidroxi, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo y N,N-dimetilcarbamoilo;

(x) cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, hidroxi, trifluorometilo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, 1-propinilo, y 2-propinilo;

(y) cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo, ciano, hidroxi, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi y etinilo;

(z) cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo y etinilo;

(aa) cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno (particularmente fluoro, cloro y bromo);

(bb) b es 1, 2 ó 3 y un R^2 está en la posición meta (3) en el grupo anilino en Fórmula 1;

(cc) b es 1, 2 ó 3 y cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es como se define en cualquiera de los anteriores (s) a (aa);

(dd) b es 1, 2 ó 3, un R^2 está en la posición meta (3) en el grupo anilino en Fórmula 1 y es halógeno, y cuando b es 2 ó 3, el otro(s) grupo(s) R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son como se define en cualquiera de los anteriores (s) a (aa);

(ee) b es 1, 2 ó 3, cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es halógeno, y en donde un R^2 está en la posición meta (3) en el grupo anilino;

(ff) b es 1 ó 2, cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es halógeno (particularmente fluoro, cloro o bromo) y en donde un R^2 está en la posición meta (3) y el otro R^2 está en la posición orto (2) o para (4) en el grupo anilino;

(gg) b es 1 ó 2, un R^2 está en la posición meta (3) en el grupo anilino y es cloro o bromo (particularmente cloro), y cuando b es 2 el otro grupo R^2 se selecciona de fluoro, cloro y bromo;

(hh) el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino;

(ii) el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino, 3-metilanilino y 3-etinilanilino;

(jj) el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en Fórmula I es 3-cloro-4-fluoroanilino;

(kk) el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en Fórmula I es 3-cloro-2-fluoroanilino ó 3-bromo-2-fluoroanilino (más particularmente el anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

(ll) Q^1 se selecciona de piperidin-3-ilo y piperidin-4-ilo;

(mm) Q^1 es piperidin-4-ilo;

(nn) cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, oxo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, y de un grupo de la fórmula:

$$-X^8-R^{10}$$

en donde X^8 es un enlace directo o es O, y R^1 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo;

(oo) cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, hidroxi, oxo, (1-6C)alquilo y (1-6C)alcoxi;

(pp) cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno (particularmente fluoro), hidroxi, (1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi;

(qq) a es 0, 1, ó 2 y cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es como se define en cualquiera de (nn) a (pp);

(rr) a es 0 ó 1 y W es como se define en cualquiera de (nn) a (pp);

(ss) a es 0;

(tt) Q^1 es piperidin-4-ilo, a es 0 ó 1 y W es como se define en cualquiera de (nn) a (pp);

(uu) X^1 es CO;

(vv) X^1 es SO_2;

(ww) X^2 es un grupo de la fórmula:

$$-(CR^{12}R^{13})_p-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$$

en donde m es 0 ó 1, p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y q es 0, 1, 2, 3 ó 4,

cada uno de R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, amino, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, y Q^5 se selecciona de (3-7C)cicloalquileno y (3-7C)cicloalquenileno,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo X^2, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente

X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(xx) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$ y un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})_q-(Q^5)_m-$, en donde m es 0 ó 1, q es 1, 2, 3 ó 4, y Q^5, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son como se definen anteriormente;

(yy) X^2 es un grupo de la fórmula $-Q^5-$, por ejemplo (3-7C)cicloalquileno tal como ciclopropilideno;

(zz) X^2 se selecciona de ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno, metileno-(3-6C)cicloalquileno, (3-6C)cicloalquileno-metileno, etileno-(3-6C)cicloalquileno y (3-6C)cicloalquileno-etileno,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en X^2, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(aaa) X^2 es un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})_q-$,

q es 1, 2, 3 ó 4 (particularmente 1 ó 2), cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en X^2, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(bbb) X^2 es un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})_q-$,

q es 1, 2 ó 3,

cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo X^2, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, y (1-6C)alcoxi;

(ccc) X^2 es un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})_q-(CR^{12aa}R^{13aa})-$,

q es 1, 2 ó 3 (particularmente 1 ó 2, más particularmente 1),

cada uno de R^{12}, R^{13} y R^{13aa}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo,

R^{12aa} se selecciona de amino, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(ddd) X^2 es un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})_q-$,

q es 1, 2, 3 ó 4 (particularmente 1 ó 2, más particularmente 1),

cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo, a condición que por lo menos uno de los grupos R^{12} ó R^{13} en X^2 sea (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo X^2, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente

X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, y (1-6C)alcoxi;

(eee) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2CH_2)-$, $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$ y $-(CH_2CH_2CR^{12}R^{13})-$,

cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en X^2, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(fff) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2CH_2)-$, $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$ y $-(CH_2CH_2CR^{12}R^{13})-$,

cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo, a condición que por lo menos uno de R^{12} ó R^{13} sea un grupo (1-6C)alquilo ramificado,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en X^2, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

(ggg) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2CH_2)-$, $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$ y $-(CH_2CH_2CR^{12}R^{13})-$,

cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo, a condición que por lo menos uno de R^{12} ó R^{13} en X^2 sea un grupo alquilo ramificado, el cual grupo alquilo ramificado se selecciona preferiblemente de iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes cloro o fluoro,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-3C)alcoxi;

(hhh) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ y $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$,

en donde cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, a condición que R^{12} y R^{13} no sean ambos hidrógeno;

(iii) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$,

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-3C)alcoxi- (1-4C)alquilo, amino- (1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y di-[(1-4C)alquil]-amino-(1-4C)alquilo,

y en donde R^{12b} se selecciona de hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]-amino, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino- (1-4C)alquilo y di-[(1-4C)alquil]-amino-(1-4C)alquilo;

(jjj) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, y $-(CH_2CHR^{12b})-$,

en donde R^{12a} se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y di-[(1-4C)alquil]-amino-(1-4C)alquilo,

y en donde R^{12b} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y di-[(1-4C)alquil]-amino-(1-4C)alquilo;

(kkk) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$,

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es (1-4C)alquilo,

y en donde R^{12b} se selecciona de amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino;

(lll) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$,

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es (1-4C)alquilo (particularmente (1-3C)alquilo),

y en donde R^{12b} se selecciona de amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino (particularmente R^{12b} se selecciona de (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino, más particularmente di-[(1-3C)alquil]-amino);

(mmm) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12})-$, $-(CHR^{12}CH_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12})-$,

en donde R^{12} se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino- (1-4C)alquilo y di-[(1-4C)alquil]-amino-(1-4C)alquilo;

(nnn) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12a})-$,

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es (1-4C)alquilo,

(ooo) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12a})-$ (particularmente, X^2 es $-(CHR^{12a})-$),

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es (1-4C)alquilo;

(ppp) X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CH_2)_q-$, en donde q es 1, 2 ó 3, particularmente q es 1 ó 2, más particularmente 1;

(qqq) Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino y un grupo de la fórmula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^{16})$, SO_2 y $SO_2N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-4C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-4C)alquilo,

a condición que cuando X^9 es un enlace directo, Q^6 sea heterociclilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea heterociclilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z es un grupo heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, monocíclico, completamente saturado, que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo Z, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio,

(1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

en donde X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{19})$, en donde R^{19} es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y R^{18} es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo;

(rrr) Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi y un grupo de la fórmula:

$$Q^6-X^9-$$

en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-4C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-4C)alquilo,

a condición que cuando X^9 es un enlace directo, Q^6 sea heterociclilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea heterociclilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z es un grupo heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, completamente saturado o parcialmente saturado, no aromático, monocíclico, que contiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno y nitrógeno y, opcionalmente, un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo Z, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil] carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-

6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil] sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

en donde X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{19})$, en donde R^{19} es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y R^{18} es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi- (1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo;

(sss) Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi y un grupo de la fórmula:

$$Q^{6}-X^{9}-$$

en donde X^{9} es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^{6} es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-4C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-4C)alquilo,

a condición que cuando X^{9} es un enlace directo, Q^{6} sea heterociclilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea heterociclilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z se selecciona de tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, el cual grupo heterociclilo puede ser carbono o nitrógeno enlazado al grupo al cual se une,

BF
127

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo Z, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

en donde X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{19})$, en donde R^{19} es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y R^{18} es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo;

(ttt) Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi y un grupo de la fórmula:

$$Q^6-X^9-$$

en donde X^9 es un enlace directo y Q^6 es heterociclilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea heterociclilo (preferiblemente carbono enlazado a X^1),

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z se selecciona de azetidinilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-6C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, formilo, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino y (2-6C)alcanoilo;

(uuu) Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, hidroxi-(2-6C)alquilamino, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, di-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, di-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]amino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, (1-6C)alcoxi, hidroxi-(2-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alcoxi, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

en donde X^9 se selecciona de O y $N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y Q^6 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-4C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Q^6 se selecciona de tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo,

oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, el cual grupo heterociclilo puede ser un carbono o nitrógeno enlazado al grupo al cual se une,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea heterociclilo, preferiblemente uno de los grupos heterociclilo ya mencionados que pueden representarse por Q^6, (el cual grupo heterociclilo es preferiblemente carbono enlazado a X^1),

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo Z, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

en donde X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{19})$, en donde R^{19} es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y R^{18} es halógeno- (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-

4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo;

(vvv) Z se selecciona de amino, (1-6C)alquilamino, hidroxi-(2-6C)alquilamino, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, di-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, di-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]amino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, homopiperidin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo Z, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes fluoro o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquil amino y di-[(1-4C)alquil]amino,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea uno de los grupos heterociclilo ya mencionados que pueden representarse por Z, tales como pirrolidin-1-ilo o piperidino (preferiblemente la sumatoria de m + p + q sea por lo menos 1);

(www) Z se selecciona de hidroxi, (1-6C)alcoxi, hidroxi-(2-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alcoxi, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidropiranilo y un grupo de la fórmula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

en donde X^9 es O, y Q^6 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-4C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-4C)alquilo, en donde cualquier grupo heterociclilo representado por Q^6 se selecciona preferiblemente de

tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo y tetrahidropiranilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z se seleccione de tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidropiranilo y oxepanilo, y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo Z lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes fluoro o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino;

(xxx) Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, hidroxi-(2-6C)alquilamino, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, di-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, di-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]amino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, (1-6C)alcoxi, hidroxi-(2-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-6C)alcoxi,

y en donde la sumatoria de m +p+q es por lo menos 1;

(yyy) Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi, hidroxi-(2-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-6C)alcoxi, y la sumatoria de m +p+q es por lo menos 1;

(zzz) Z se selecciona de hidroxi, (1-6C)alcoxi, hidroxi-(2-6C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-4C)alcoxi), y la sumatoria de m +p+q es por lo menos 1;

(aaaa) Z se selecciona de hidroxi, metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, amino, metilamino, etilamino, N-(2-hidroxietil)amino, N-(2-metoxietil)amino, dimetilamino, N-metil-N-etilamino, di-etilamino, N-(2-hidroxietil)-N-metilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, N,N-di-(2-hidroxietil)amino, N-(2-metoxietil)-N-metilamino, N-(2-metoxietil)-N-

etilamino, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (2-4C)alcanoilo y (1-4C)alcoxi,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces uno de los grupos heterociclilo ya mencionados que pueden representarse por Z, tales como pirrolidin-1-ilo, tetrahidrofuranilo o piperidino (preferiblemente la sumatoria de m +p+q es por lo menos 1);

(bbbb) Z se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, (particularmente Z se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo y morfolino),

y en donde el grupo heterociclilo en Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, ciano, hidroxi, amino, carbamoilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, N-(1-4C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-4C)alquil]carbamoilo, acetilo, propionilo, 2-fluoroetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, cianometilo, hidroxiacetilo, aminoacetilo, metilaminoacetilo, etilaminoacetilo, dimetilaminoacetilo y N-metil-N-etilaminoacetilo (preferiblemente la sumatoria de m +p+q es por lo menos 1);

(cccc) Z se selecciona de hidroxi, (1-4C)alcoxi, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo,

y en donde cualquier grupo tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo en Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z se seleccione de tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranily (preferiblemente la sumatoria de m +p+q es por lo menos 1);

(dddd) Z es hidroxi o (1-4C)alcoxi (particularmente Z es hidroxi), y la sumatoria de m +p+q es por lo menos 1;

(eeee) Z es como se define en cualquiera de los anteriores (qqq) a (dddd),

y en donde X^2 se selecciona de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$,$-(CH_2CR^{12}R^{13})-$ y (3-6C)cicloalquenileno (por ejemplo ciclopropileno tal como ciclopropilideno),

en donde cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, y (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, a condición que R^{12} y R^{13} no sean ambos hidrógeno,

y en donde X^1 es CO;

(ffff) Z es como se define en cualquiera de los anteriores (qqq) a (dddd);

X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$ (particularmente, X^2 es $-(CHR^{12a})-$),

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo y (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo,

y en donde R^{12b} se selecciona de hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]-amino, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y di-[(1-4C)alquil]-amino-(1-4C)alquilo; y en donde X^1 es CO;

(gggg) Z se selecciona de hidroxi y (1-4C)alcoxi,

X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$ (particularmente, X^2 es$-(CHR^{12a})-$),

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es (1-4C)alquilo, y en donde R^{12b} se selecciona de hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino,

y en donde X^1 es CO;

(hhhh) Z-X^2-X^1 es hidroxi-(2-4C)alcanoilo, por ejemplo hidroxiacetilo, 2-hidroxipropionilo o 3-hidroxipropionilo, particularmente Z-X^2-X^1 es 2-hidroxipropionilo);

(iiii) Z-X^2-X^1 es (1-4C)alcoxi-(2-4C)alcanoilo, por ejemplo metoxiacetilo, 2-metoxipropionilo o 3-metoxipropionilo);

(jjjj) Z-X^2-X^1 se selecciona de amino-(2-4C)alcanoilo, (1-4C)alquilamino-(2-4C)alcanoilo y di-[(1-4C)alquil]amino-(2-4C)alcanoilo (por ejemplo Z-X^2-X^1 es di-[(1-4C)alquil]amino-acetilo tal como dimetilaminoacetilo);

(kkkk) Z-X^2- se selecciona de tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, el cual heterociclilo se enlaza al grupo carbonilo en Fórmula I, por un carbono de anillo,

y en donde el grupo heterociclilo en Z-X^2 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alcanoilo;

(llll) Z-X^2- se selecciona de tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo (por ejemplo Z-X^2 es tetrahidrofuran-2-ilo seleccionado o tetrahidropiran-2-ilo);

(mmmm) Z-X^2- se selecciona de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, el cual heterociclilo se enlaza a X^1 en Fórmula I, por un carbono de anillo,

y en donde el grupo heterociclilo en Z-X^2 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alcanoilo; y

(nnnn) ZX^2 se selecciona de pirrolidin-1-ilo, piperidino, morfolino, piperazin-1-ilo, homopiperidin-1-ilo y homopiperazin-1-ilo,

y en donde el grupo heterociclilo en ZX^2 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alcanoilo.

Una incorporación particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

T3
135

R^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi, ciclopropil-(1-4C)alcoxi, ciclobutil-(1-4C)alcoxi, ciclopentil-(1-4C)alcoxi, ciclohexil-(1-6C)alcoxi, tetrahidrofuranil-(1-4C)alcoxi y tetrahidropiranil-(1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno, o un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-4C)alcoxi;

b es 1, 2 ó 3;

cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno (particularmente fluoro, cloro o bromo), ciano, hidroxi, trifluorometilo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo y (1-4C)alcoxi;

Q^1 es piperidin-4-ilo;

a es 0, 1 ó 2;

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno (particularmente fluoro), trifluorometilo, hidroxi, oxo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, y de un grupo de la fórmula:

$$-X^8-R^{10}$$

en donde X^8 es un enlace directo o es O, y R^{10} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo;

X^1 es CO; y

Z y X^2 tienen cualquiera de los valores definidos anteriormente;

a condición que:

cuando el grupo 4-anilino en Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino, R^1 es hidrógeno o (1-3C)alcoxi, y X^1 es CO, entonces a sea 0 y Z se seleccione de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, y un grupo de la fórmula Q^6-X^9-, en donde Q^6-X^9- es como se define anteriormente;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación, un valor particular para X^2 es un grupo seleccionado de (3-6C)cicloalquileno (tal como ciclopropilideno), $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ y $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$,

en donde cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, y (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, a condición que R^{12} y R^{13} no sean ambos hidrógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 en un grupo (3-6C)cicloalquileno en X^2, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 uno o más sustituyentes (1-4C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(1-4C)alquilo, y (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo.

En esta incorporación, un valor particular para Z es un grupo seleccionado de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi y un grupo de la fórmula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-4C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-4C)alquilo,

a condición que cuando X^9 es un enlace directo, Q^6 sea heterociclilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea heterociclilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z se selecciona de tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidro-1,4-tiazinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, el cual grupo heterociclilo puede ser carbono o nitrógeno enlazado al grupo al cual se une,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo Z, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo,

sulfamoilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

en donde X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{19})$, en donde R^{19} es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y R^{18} es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo.

Otro valor particular para Z en esta incorporación es un grupo seleccionado de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, hidroxi-(2-6C)alquilamino, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, di-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, di-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]amino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, (1-6C)alcoxi, hidroxi-(2-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alcoxi, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo y 1,4-dioxanilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea uno de los grupos heterociclilo mencionados arriba, y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1- 4C)alcoxi.

Otro valor particular para Z en esta incorporación es un grupo seleccionado de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-4C)alcoxi, más particularmente Z es hidroxi o (1-4C)alcoxi.

En esta incorporación un valor particular para cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es un grupo seleccionado de fluoro, cloro o bromo y (2-4C)alquinilo.

En esta incorporación un grupo 4-anilino particular en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino. Aún más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino ó 3-bromo-2-fluoroanilino.

Otra incorporación particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi, (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es 0, y Q^2 es azetidin-1-il-(2-4C)alquilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alquilo, piperidino-(2-4C)alquilo, piperazino-(2-4C)alquilo o morfolino-(2-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 sustituyente oxo;

b es 1, 2 ó 3;

cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo y (2-4C)alquinilo;

Q^1 es piperidin-4-ilo;

a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes se selecciona de halógeno (particularmente fluoro), hidroxi, (1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi;

X^1 es CO;

X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$,

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y di-[(1-4C)alquil]-amino-(1-4C)alquilo (particularmente R^{12a} es (1-4C)alquilo),

y en donde R^{12b} se selecciona de hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]-amino, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, (1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y di-[(1-4C)alquil]-amino-(1-4C)alquilo (particularmente R^{12b} seleccionado de amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino);

Z se selecciona de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-4C)alcoxi, o

$Z-X^2$ se selecciona de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, en donde $Z-X^2$ se enlaza a X^1 por un átomo de carbono de anillo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alcanoilo;

a condición que:

cuando el grupo 4-anilino en Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino y R^1 es (1-3C)alcoxi, entonces a sea 0;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación un valor particular para Z es un grupo seleccionado de hidroxi, y (1-4C)alcoxi (por ejemplo Z es hidroxi, metoxi o etoxi).

En esta incorporación un grupo 4-anilino particular en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino. Aún más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino ó 3-bromo-2-fluoroanilino.

Otra incorporación particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi, (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es 0, y Q^2 isazetidin-1-il-(2-4C)alquilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alquilo, piperidino-(2-4C)alquilo, piperazino-(2-4C)alquilo o morfolino-(2-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 sustituyente oxo (particularmente R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi, más particularmente R^1 es (1-4C)alcoxi;

b es 1, 2 ó 3 (particularmente b es1, más particularmente b es 2);

cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo y (2-4C)alquinilo;

Q^1 es piperidin-4-ilo;

a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes se selecciona de halógeno (particularmente fluoro), hidroxi, (1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi;

X^1 es CO;

X^2 es un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})_q-(CR^{12aa}R^{13aa})-$,

q es 1, 2 ó 3 (particularmente 1 ó 2, más particularmente 1),

cada uno de R^{12}, R^{13} y R^{13aa}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo,

R^{12aa} se selecciona de amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino;

Z se selecciona de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-4C)alcoxi, o

$Z-X^2$ es Z y se selecciona de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, en donde $Z-X^2$ se enlaza a X^1 por un átomo de carbono de anillo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alcanoilo;

a condición que:

cuando el grupo 4-anilino en Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino y R^1 es (1-3C)alcoxi, entonces a sea 0;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación un valor particular para Z es un grupo seleccionado de hidroxi, y (1-4C)alcoxi (por ejemplo Z es hidroxi, metoxi o etoxi).

En esta incorporación un grupo 4-anilino particular en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino. Más particularmente en esta incorporación el grupo 4-anilino en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromoanilino. Aún más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-

fluoroanilino ó 3- bromo-2-fluoroanilino. Preferiblemente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino.

Otra incorporación particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi, (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es O, y Q^2 es azetidin-1-il-(2-4C)alquilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alquilo, piperidino-(2-4C)alquilo, piperazino-(2-4C)alquilo o morfolino-(2-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino (particularmente R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi, más particularmente R^1 es (1-4C)alcoxi, por ejemplo metoxi, etoxi, isopropiloxi, aún más particularmente R^1 es metoxi);

el grupo 4-anilino en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino;

b es 1 ó 2;

cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo y etinilo;

Q^1 es piperidin-4-ilo;

a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes se selecciona de halógeno (particularmente fluoro), hidroxi, (1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi;

X^1 es CO;

X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$,

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es (1-4C)alquilo (particularmente (1-3C)alquilo),

y en donde R^{12b} se selecciona de amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino (particularmente R^{12b} se selecciona de (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino, más particularmente di-[(1-3C)alquil]-amino);

Z se selecciona de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-4C)alcoxi, o

Z-X^2 se selecciona de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, el cual se enlaza a X^1 por un átomo de carbono de anillo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alcanoilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación un valor particular para Z es un grupo seleccionado de hidroxi, y (1- 4C)alcoxi (por ejemplo Z es hidroxi, metoxi o etoxi).

En esta incorporación un grupo 4-anilino particular en Fórmula I se selecciona de 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino. Aún más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino ó 3-bromo-2-fluoroanilino.

Otra incorporación particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi, (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es O, y Q^2 isazetidin-1-il-(2-4C)alquilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alquilo, piperidino-(2-4C)alquilo, piperazino-(2-4C)alquilo o morfolino-(2-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-

4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino (particularmente R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi, más particularmente R^1 es (1-4C)alcoxi, por ejemplo metoxi, etoxi, isopropiloxi, aún más particularmente R^1 es metoxi);

el grupo 4-anilino en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino;

Z es hidroxi ó (1-4C)alcoxi, (particularmente Z es hidroxi, metoxi o etoxi, más particularmente Z es hidroxi o metoxi, especialmente Z es hidroxi);

Q^1 es piperidin-4-ilo;

a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes se selecciona de hidroxi, (1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi;

X^1 es CO;

X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CHR^{12a})-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$,

en donde R^{12a} es (1-4C)alquilo (particularmente (1-3C)alquilo, más particularmente metilo),

y en donde R^{12b} se selecciona de amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino (particularmente R^{12b} se selecciona de (1-3C)alquilamino y di-[(1-3C)alquil]-amino, más particularmente di-[(1-3C)alquil]-amino, aún más particularmente R^{12b} es metilamino y especialmente dimetilamino);

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación un grupo 4-anilino particular en Fórmula I se selecciona de 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino. Aún más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino ó 3-bromo-2-fluoroanilino.

Otra incorporación particular de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde:

R^1 es (1-4C)alcoxi (por ejemplo metoxi, etoxi, isopropiloxi, particularmente metoxi);

el grupo 4-anilino en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo- 2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 2-fluoro-5-cloroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino;

Q^1 es piperidin-4-ilo;

a es 0 ó 1 (preferiblemente 0);

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes se selecciona de hidroxi, (1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi;

X^1 es CO;

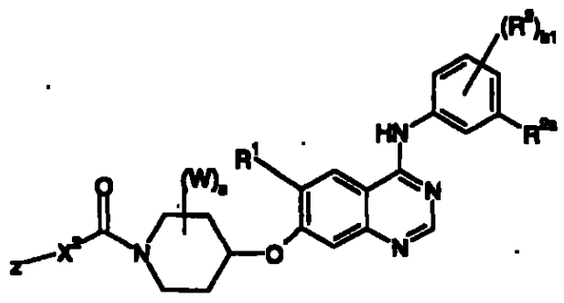
$Z\text{-}X^2$ se selecciona de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo (particularmente $Z\text{-}X^2$ es tetrahidrofuranilo o pirrolidinilo), en donde $Z\text{-}X^2$ se enlaza a X^1 por un átomo de carbono de anillo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, metilo, metoxi y acetilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación un grupo 4-anilino particular en Fórmula I se selecciona de 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino, más particularmente el grupo anilino se selecciona de 3-bromo-2-fluoroanilino y 3-cloro-2-fluoroanilino.

Otra incorporación de los compuestos de Fórmula I es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ia:



Ia

en donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi, ciclopropil-(1-4C)alcoxi, ciclobutil-(1-4C)alcoxi, ciclopentil-(1-4C)alcoxi, ciclohexil-(1-6C)alcoxi, tetrahidrofuranil-(1-4C)alcoxi y tetrahidropiranil-(1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno, o un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-4C)alcoxi;

b_1 es 0, 1 ó 2;

cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno (particularmente fluoro, cloro o bromo), ciano, hidroxi, trifluorometilo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo y (1-4C)alcoxi (particularmente R^2 se selecciona de fluoro, cloro, bromo o etinilo, más particularmente R^2 se selecciona de fluoro, cloro y bromo);

R^{2a} es halógeno (particularmente fluoro, cloro o bromo, más particularmente fluoro o cloro, aún más particularmente cloro o bromo, y especialmente R^{2a} es cloro);

a es 0, 1 ó 2;

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno (particularmente fluoro), hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

X^2 es un grupo de la fórmula:

$$-(CR^{12}R^{13})_p-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$$

en donde m es 0 ó 1, p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y q es 0, 1, 2, 3 ó 4,

cada uno de R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, amino, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, y Q^5 se selecciona de (3-7C)cicloalquileno y (3-7C)cicloalquenileno,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-

6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, y un grupo de la fórmula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^{16})$, SO_2 y $SO_2N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es (3-7C)cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-4C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-4C)alquilo,

a condición que cuando X^9 es un enlace directo, Q^6 sea heterociclilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea heterociclilo, y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente Z se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2, $N(R^{17})$, CO, -C=C- y -C≡C- en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en cualquier grupo Z, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3), los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

152

148

$-X^{10}-R^{18}$

en donde X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{19})$, en donde R^{19} es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y R^{18} es halógeno-(1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo;

a condición que:

cuando el grupo 4-anilino en Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino y R^1 es (1-3C)alcoxi, entonces a sea 0;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

Otra incorporación de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ia, como se define anteriormente, en donde X^2 es un grupo seleccionado de (3-6C)cicloalquileno (tal como ciclopropilideno), $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ y $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$,

en donde cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, y (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, a condición que R^{12} y R^{13} no sean ambos hidrógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 en un grupo (3-6C)cicloalquileno en X^2, lleva opcionalmente en cada dicho CH_2 o grupo uno o más sustituyentes(1-4C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(1-4C)alquilo, y (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo.

Otra incorporación de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ia, como se define anteriormente, en donde X^2 es un grupo seleccionado de ciclopropilideno,- CH_2-, $-CH_2CH_2-$, $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ y $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$,

en donde cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alquilo.

Otra incorporación de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ia, como se define anteriormente, en donde Z se

selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, hidroxi-(2-6C)alquilamino, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, di-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, di-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]amino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, (1-6C)alcoxi, hidroxi-(2-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alcoxi, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo y 1,4-dioxanilo; o

El grupo $Z\text{-}X^2$ se selecciona de tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, el cual heterociclilo representado por $Z\text{-}X^2$ se enlaza al grupo carbonilo en Fórmula Ia, por un carbono de anillo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en $Z\text{-}X^2$ lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alcanoilo.

Más particularmente, en Fórmula Ia, Z se selecciona de hidroxi, metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, amino, metilamino, etilamino, N-(2-hidroxietil)amino, N-(2-metoxietil) amino, dimetilamino, N-metil-N-etilamino, di-etilamino, N-(2-hidroxietil)-N-metilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, N,N-di-(2-hidroxietil)amino, N-(2-metoxietil)-N-metilamino, N-(2-metoxietil)-N-etilamino, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

el grupo $Z\text{-}X^2$ se selecciona de tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi. Más particularmente Z se selecciona de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-4C)alcoxi, aún más particularmente Z se

selecciona de hidroxi y (1-4C)alcoxi (por ejemplo Z es hidroxi o metoxi). Preferiblemente, Z es hidroxi.

Otra incorporación de la presente invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ia, como se define anteriormente, en donde:

R^{2a} es bromo o cloro (particularmente cloro); y

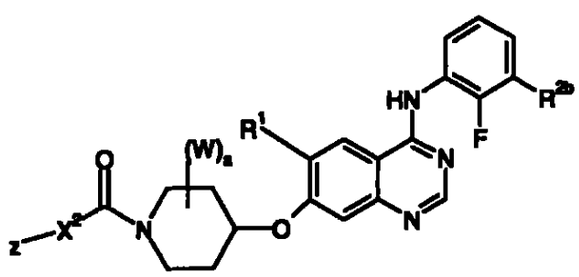
b es 0 ó 1 y R^2 está en la posición orto (2) y es halógeno (particularmente R^2 es fluoro); o

b es 0 ó 1 y R^2 está en la posición para (4) y es halógeno (particularmente R^2 es fluoro) y en donde R^1, W, a, X^2 y Z tienen cualquiera de los significados definido más arriba en el texto en relación con el derivado de quinazolina de Fórmula Ia.

Otra incorporación particular de la invención es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ia, como se define anteriormente, en donde el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina se selecciona de 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino y 3-cloro-2-fluoroanilino. Particularmente, el grupo anilino se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino y 3-cloro-2-fluoroanilino. Más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-4-fluoroanilino. Se prefiere que el grupo anilino sea 3-cloro-2-fluoroanilino.

En donde en esta incorporación R^1, W, a, X^2 y Z tienen cualquiera de los significados definidos más arriba en el texto en relación con el derivado de quinazolina de Fórmula Ia.

Otra incorporación de los compuestos de Fórmula I es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ib:



Ib

en donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi, ciclopropil-(1-4C)alcoxi, ciclobutil-(1-4C)alcoxi, ciclopentil-(1-4C)alcoxi, ciclohexil-(1-6C)alcoxi, tetrahidrofuranil-(1-4C)alcoxi y tetrahidropiranil-(1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno, o un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-4C)alcoxi;

R^{2b} es bromo o cloro (particularmente cloro);

a es 0, 1 ó 2 (particularmente a es 0);

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidroxi, halógeno (particularmente fluoro), (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi;

X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ y $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$,

en donde cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alquilo (particularmente X^2 es CH_2, más particularmente X^2 es $(CHR^{12a})-$, en donde R^{12a} es (1-4C)alquilo);

Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, hidroxi-(2-6C)alquilamino, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-(1-6C)alquilamino, di-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, di-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]amino, N-[(1-4C)alcoxi-(2-6C)alquil]-N-[hidroxi-(2-6C)alquil]-amino, (1-6C)alcoxi, hidroxi-(2-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alcoxi, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, homopiperidin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo y 1,4-dioxanilo; o

el grupo $Z-X^2$ se selecciona de tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo, el cual heterociclilo representado por $Z-X^2$ se enlaza al grupo carbonilo en Fórmula Ib, por un carbono de anillo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z-X^2 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alcanoilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación en Fórmula Ib, Z se selecciona de hidroxi, metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-metoxietoxi, amino, metilamino, etilamino, N-(2-hidroxietil)amino, N-(2-metoxietil)amino, dimetilamino, N-metil-N-etilamino, di-etilamino, N-(2-hidroxietil)-N-metilamino, N-(2-hidroxietil)-N-etilamino, N,N-di-(2-hidroxietil)amino, N-(2-metoxietil)-N-metilamino, N-(2-metoxietil)-N-etilamino, pirrolidin-1-ilo, piperidino, piperazin-1-ilo, morfolino, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo; o

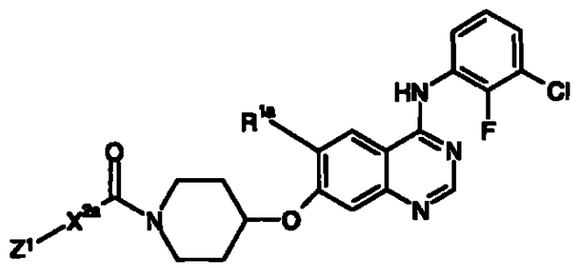
el grupo Z-X^2 se selecciona de tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo y (1-4C)alcoxi.

En otra incorporación en fórmula Ib, R^1 se selecciona de hidrógeno metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, ciclopropilmetoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. (Particularmente R^1 se selecciona de hidrógeno y (1-3C)alcoxi, más particularmente R^1 es (1-3C)alcoxi tal como metoxi).

En otra incorporación en fórmula Ib, R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi; a es 0; Z se selecciona de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-4C)alcoxi, más particularmente Z se selecciona de hidroxi y (1-4C)alcoxi, particularmente Z es hidroxi o metoxi (especialmente hidroxi); y X^2 tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente en relación con la quinazolina de la Fórmula 1b.

Otra incorporación de los compuestos de Fórmula I es un derivado de quinazolina de la Fórmula Ic:



Ic

en donde:

R^{1a} se selecciona de (1-3C)alcoxi, hidroxi-(2-3C)alcoxi y (1-3C)alcoxi-(2-3C)alcoxi (particularmente R^{1a} es metoxi);

X^{2a} se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CHR^{12a})-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$,

en donde R^{12a} es (1-4C)alquilo (particularmente (1-3C)alquilo, más particularmente metilo), y en donde R^{12b} se selecciona de amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino (particularmente R^{12b} se selecciona de (1-3C)alquilamino y di-[(1-3C)alquil]-amino, más particularmente di-[(1-3C)alquil]-amino, aún más particularmente R^{12b} es metilamino y especialmente dimetilamino);

Z^1 se selecciona de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi y (1-4C)alcoxi-(2-4C)alcoxi (particularmente Z^1 es hidroxi o (1-4C)alcoxi, por ejemplo hidroxi o metoxi), o el grupo Z^1X^{2a} se selecciona de tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, y piperidinilo, en donde Z^1-X^{2a} se enlaza al grupo carbonilo por un átomo de carbono de anillo, y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z^1 lleva opcionalmente uno o dos sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi y (2-4C)alcanoilo;

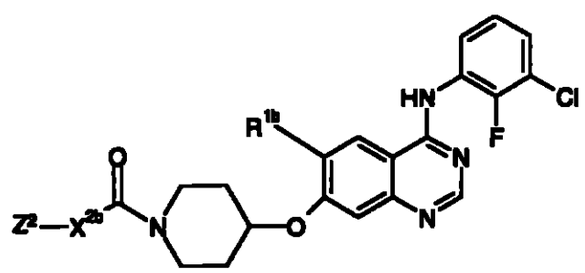
o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación, preferiblemente Z^1 se selecciona de hidroxi y (1-4C)alcoxi (particularmente Z^1 es hidroxi o metoxi, aún más particularmente Z^1 es hidroxi).

En esta incorporación, preferiblemente X^{2a} es un grupo de la fórmula-(CHR^{12a})-,

en donde R^{12a} es (1-4C)alquilo (particularmente (1-3C)alquilo, más particularmente metilo).

Otra incorporación de los compuestos de Fórmula I es un derivado de quinazolina de la Fórmula Id:



Id

en donde:

R^{1b} es (1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^{1b} lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno, o cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un R^1, que no se une a un átomo de oxígeno, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-3C)alcoxi;

X^{2b} se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12})-$, $-(CHR^{12}CH_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12})-$,

en donde R^{12} se selecciona de (1-3C)alquilo, hidroxi-(1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi-(1-3C)alquilo; y

Z^2 se selecciona de hidroxi, (1-3C)alcoxi, hidroxi-(2-3C)alcoxi, (1-3C)alcoxi-(2-3C)alcoxi, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo y 1,4-dioxanilo;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z^2-X^{2b} lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi y (2-3C)alcanoilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación en Fórmula Id, R^{1b} se selecciona de metoxi, etoxi, 2-hidroxietoxi, 2-fluoroetoxi, 2-metoxietoxi, 2-etoxietoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. (Particularmente R^{1b} es (1-3C)alcoxi tal como metoxi).

En otra incorporación en fórmula Id, X^{2b} se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ y $-(CHR^{12})-$, en donde R^{12} se selecciona de (1-3C)alquilo, hidroxi-(1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi-(1-3C)alquilo (por ejemplo R^{12} es metilo).

En otra incorporación en fórmula Id, X^{2b} se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$ y $-(CHR^{12})-$, en donde R^{12} es (1-3C)alquilo (por ejemplo metilo). Por ejemplo X^{2b} se selecciona de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$, particularmente X^{2b} es $-CH(CH_3)-$.

En otra incorporación en fórmula Id, Z^2 se selecciona de hidroxi y (1-3C)alcoxi (especialmente hidroxi).

En otra incorporación en fórmula Id, el grupo Z^2-X^{2b}- se selecciona de hidroximetilo, metoximetilo, (S)-1-hidroxietilo, (R)-1-hidroxietilo, (S)-1-metoxietilo, (R)-1-metoxietilo. Particularmente el grupo Z^2-X^{2b}- es 1-hidroxietilo, más particularmente (S)-1-hidroxietilo o (R)-1-hidroxietilo.

En otra incorporación en fórmula Id R^{1b} es (1-3C)alcoxi tal como metoxi; y el grupo Z^2-X^{2b}- se selecciona de hidroximetilo, metoximetilo, (S)-1-hidroxietilo, (R)-1-hidroxietilo, (S)-1-metoxietilo, (R)-1-metoxietilo. Particularmente en esta incorporación Z^2 X^{2b} es 1-hidroxietilo, más particularmente (S)-1-hidroxietilo o (R)-1-hidroxietilo.

Un compuesto particular de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de la Fórmula I, seleccionado de:

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-({1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-4-il} oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2-metoxietoxi)acetil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina;
2-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2-oxoetanol;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-{[1-(etoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}-6-metoxiquinazolin-4-amina;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina;
3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-ol;
(2*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
(2*S*,3*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-ol;
4-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2-metil-4-oxobutan-2-ol;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina;
3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol;
(3*R*,5*S*)-1-acetil-5-{[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-carbonil}pirrolidin-3-ol; y
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;
o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la invención es, por ejemplo, un derivado de quinazolina de la Fórmula I, seleccionado de:
N-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina;
2-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2-oxoetanol;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-{[1-(etoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}-6-metoxiquinazolin-4-amina;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol; y

3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ol;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;

(2*R*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2*S*)-2-metoxipropanoil] piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2R)-2-metoxipropanoil] piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;

(2R)-3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-2-(dimetilamino)-3-oxopropan-1-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[(3-cloro-4-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-bromoanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

(2*S*)-1-[4-({4-[3-bromo-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

(2*R*)-1-[4-({4-[3-bromo-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol; y

(2*R*)-1-[4-({4-[3-bromoanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

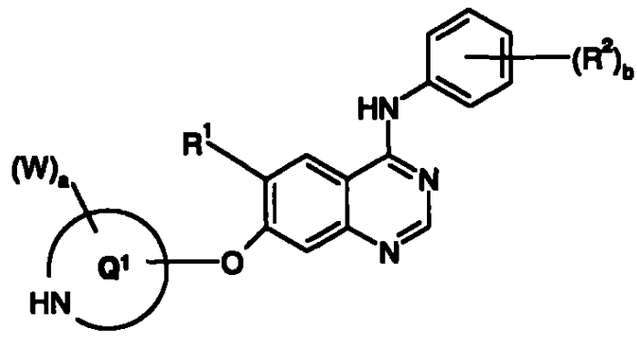
o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación particular la invención provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I descrito aquí, o su sal farmacéuticamente aceptable.

Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, pueden prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados. Procesos apropiados incluyen, por ejemplo, los ilustrados en WO94/27965, WO 95/03283, WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/38994, WO01/66099, US 5,252,586, EP 520 722, EP 566 226, EP 602 851 y EP 635 507. Tales procesos, cuando se utilizan para preparar un derivado de quinazolina de la Fórmula I, se proveen como una característica adicional de la invención y se ilustran por las siguientes variantes del proceso representativo en las cuales, a menos que se indique otra cosa, R^1, R^2, X^1, X^2, Q^1, W, a, b y Z tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente. Materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunción con las siguientes variantes del proceso representativo y en los Ejemplos acompañantes. Alternativamente, materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados, los cuales están dentro de la habilidad ordinaria de un químico orgánico.

Proceso (a):

para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde X^1 es CO, el acoplamiento, convenientemente en la presencia de una base apropiada, de una quinazolina de la fórmula II o su sal:



II

en donde R^1, R^2, W, a, b y Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un ácido de la fórmula III, o su derivado reactivo:

$$Z\text{-}X^2\text{-}COOH$$

III

en donde Z y X^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario;

o

Proceso (b)

la reacción, convenientemente en la presencia de una base apropiada, de una quinazolina de la fórmula II, o su sal, como se define anteriormente en relación con Proceso (a), con un compuesto de la fórmula IV:

$$Z\text{-}X^2\text{-}X^1\text{-}L^1$$

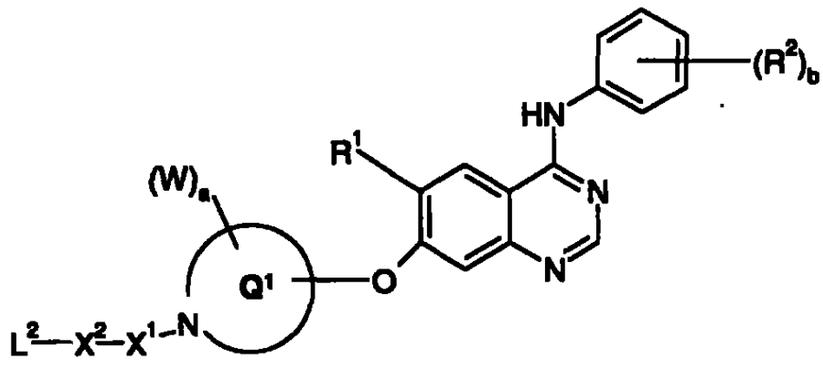
IV

en donde L^1 es un grupo desplazable y Z, X^1 y X^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario;

o

Proceso (c)

para la preparación de aquellos derivados de quinazolina de la Fórmula I en donde Z se enlaza a X^2 mediante nitrógeno, la reacción, convenientemente en la presencia de una base apropiada, de un compuesto de la fórmula V:



V

en donde L^2 es un grupo desplazable y R^1, R^2, W, X^1, X^2, a, b y Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la fórmula ZH, en donde Z es como se define anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario; o

Proceso (d)

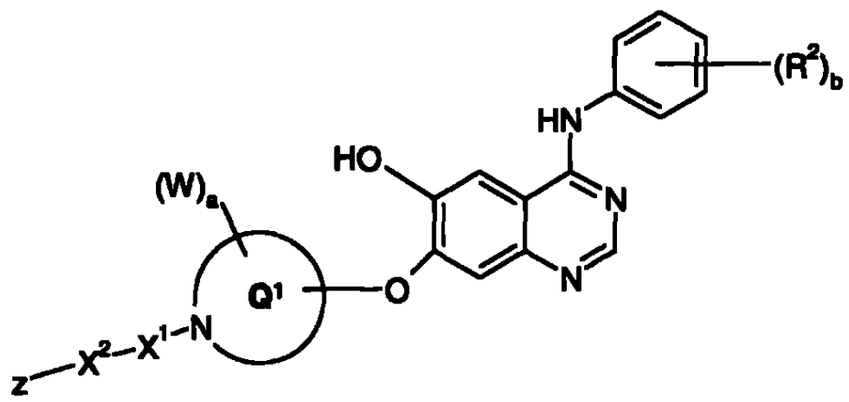
para la preparación de aquellos derivados de quinazolina, los cuales llevan un grupo mono- o di-(1-6C)alquilamino, la aminación reductora del derivado de quinazolina correspondiente de la Fórmula I, que contiene un grupo N-H usando formaldehído o un (2-6C)alcanolaldehído (por ejemplo acetaldehído o propionaldehído); o

Proceso (e)

para la producción de aquellos derivados de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1 es hidroxi, la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1 es un grupo (1- 6C)alcoxi; o

Proceso (f)

para la producción de aquellos derivados de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1 se enlaza al anillo de quinazolina por un átomo de oxígeno, acoplando un compuesto de la Fórmula VI:



VI

en donde R^2, W, X^1, X^2, Z, a, b y Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la fórmula R^1 OH, en donde el grupo R^1 O es uno de los grupos enlazados a oxígeno, como se define anteriormente para R^1 (por ejemplo $R^{1'}$ es (1-6C)alcoxi o Q^2-O-), excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario;

y posteriormente, si es necesario (en cualquier orden):

(i) convertir un derivado de quinazolina de la Fórmula I en otro derivado de quinazolina de la Fórmula I;

(ii) retirar cualquier grupo protector, que esté presente, por medios convencionales; y

(iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable.

Condiciones específicas para las reacciones anteriores son las siguientes:

Condiciones para Proceso (a)

La reacción de acoplamiento se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un agente de acoplamiento apropiado, tal como una carbodiimida, o un agente de acoplamiento peptídico adecuado, tal como un agente de acoplamiento de uronio, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) ó tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil uronio (TBTU); o una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida,

opcionalmente en la presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina ó 4-pirrolidinopiridina.

La reacción de acoplamiento se lleva ventajosamente a cabo en la presencia de una base apropiada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio.

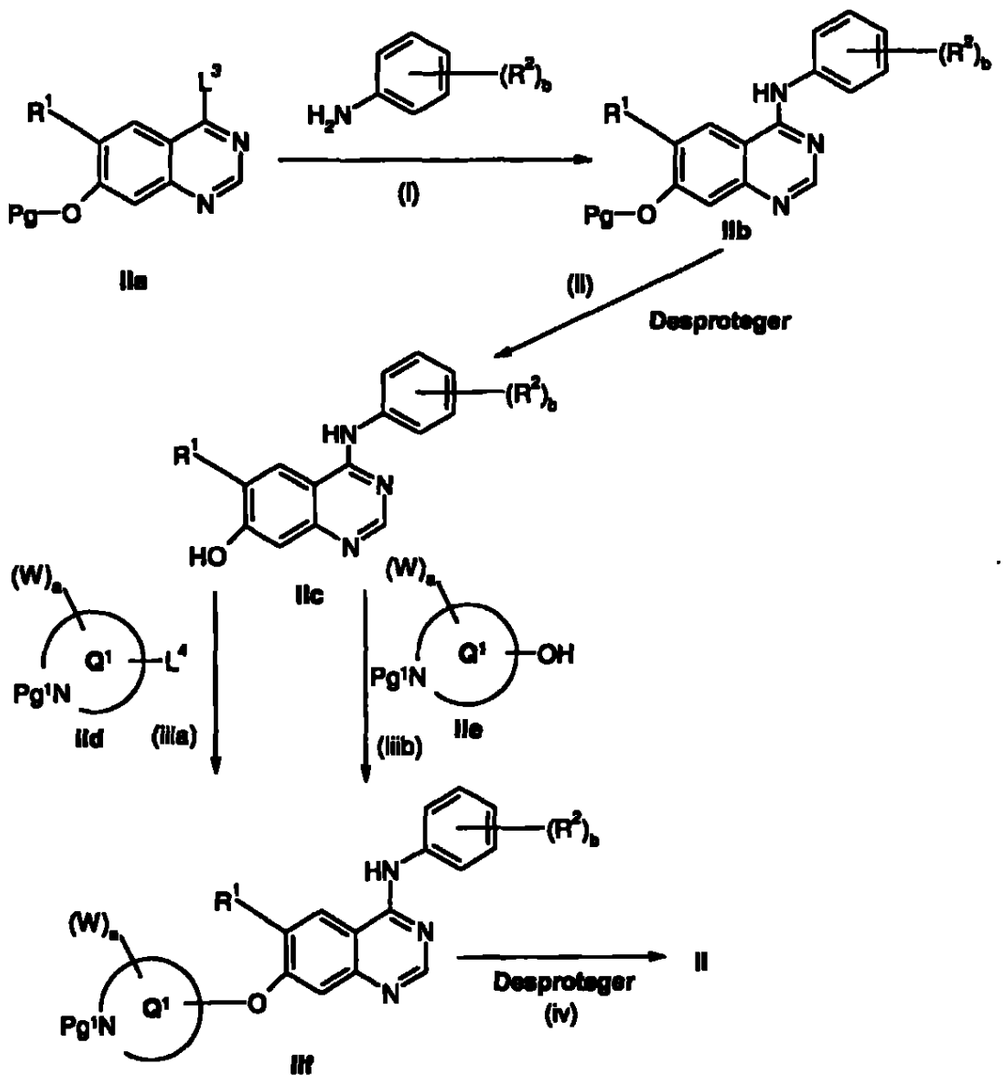
La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo un éster tal como o acetato de etilo (sic), un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el margen, por ejemplo, de 0 a 120°C, convenientemente a temperatura ambiente o cerca de ella.

Con la expresión "derivado reactivo" del ácido de la fórmula III se da a entender un derivado de ácido carboxílico que reaccionará con la quinazolina de fórmula II para producir la amida correspondiente. Un derivado reactivo apropiado de un ácido carboxílico de la fórmula III es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster formado por la reacción del ácido y un fenol tal como pentafluorofenol, o N-hidroxibenzotriazol; o una azida de acilo, por ejemplo una azida formada por la reacción del ácido y la azida tal como azida de difenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como cianuro

de dietilfosforilo. La reacción de tales derivados reactivos de ácido carboxílico con aminas (tales como un compuesto de la Fórmula II) es bien conocida en el arte, por ejemplo éstas pueden hacerse reaccionar en la presencia de una base, tal como las ya descritas, y en un disolvente apropiado, tal como los descritos anteriormente. Convenientemente la reacción puede realizarse a una temperatura como se describe más arriba.

Preparación de Materiales de Partida para Proceso (a)

La quinazolina de la fórmula II puede obtenerse por procedimientos convencionales, por ejemplo como se ilustra en *Esquema de Reacción 1:*



Esquema de Reacción 1

en donde R^1, R^2, Q^1, W, a y b son como se definen anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, y tras lo cual cualquier grupo protector, que esté presente, se retira por medios convencionales, Pg es un grupo protector hidroxi apropiado, Pg^1 es un grupo protector amino apropiado y L^3 es un grupo desplazable.

Condiciones en el Esquema de Reacción 1

Paso (i): Grupos protectores hidroxi apropiados representados por Pg son bien conocidos en el arte e incluyen los mencionados aquí, por ejemplo un grupo alcanoilo inferior tal como acetilo, o un grupo bencilo.

Un grupo desplazable adecuado L^3 es, por ejemplo, un grupo halógeno (particularmente cloro), alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metoxi, fenoxi, pentafluorofenoxi, metiltio, metanosulfonilo, metanosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. Un grupo desplazable particular L^3 es cloro.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un ácido. Ácidos apropiados incluyen, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno (convenientemente disuelto en un disolvente adecuado tal como éter dietílico o dioxano) o ácido clorhídrico.

Alternativamente, el derivado de quinazolina de la fórmula **IIa**, en donde L^3 es halógeno (por ejemplo cloro), puede hacerse reaccionar con la anilina en la ausencia de un ácido o una base. En esta reacción el desplazamiento del grupo saliente halógeno L^3 resulta en la formación del ácido HL^3 *in situ* y la autocatálisis de la reacción.

Alternativamente, la reacción de la quinazolina de fórmula **IIa** con la anilina puede llevarse a cabo en la presencia de una base apropiada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánicatal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno, o, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio,

carbonato de cesio o carbonato de calcio, o un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, un fluoruro de metal alcalino tal como fluoruro de cesio, o una disilazida de metal alcalino tal como hexametildisilazida de sodio.

La anterior reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte o diluyente apropiados, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo. Las reacciones anteriores se llevan convenientemente a cabo a una temperatura en el margen, por ejemplo, 0 a 250°C, convenientemente en el margen 40 a 80°C o, preferiblemente, a temperatura de reflujo, o cerca de ella, del disolvente, cuando se utiliza.

La anilina y el compuesto de la fórmula **IIa** se encuentran disponibles en el comercio o pueden prepararse usando métodos convencionales.

Paso (ii):

La desprotección se realiza utilizando métodos bien conocidos. Por ejemplo cuando Pg es un grupo bencilo, éste puede retirarse tratando el compuesto de fórmula **IIb** con un ácido apropiado tal como ácido trifluoroacético. Alternativamente, un grupo protector bencilo puede eliminarse mediante hidrogenación catalizada por metal, por ejemplo mediante hidrogenación en la presencia de un catalizador de paladio en carbón. Análogamente, cuando Pg es un grupo alcanoilo inferior tal como acetilo, éste puede eliminarse mediante hidrólisis bajo condiciones básicas, por ejemplo usando amoníaco, convenientemente como una solución de amoníaco metanólico.

Paso (iiia):

Grupos protectores amino apropiados Pg_2 son bien conocidos, por ejemplo grupos terc-butoxicarbonilo (BOC).

L^4 es un grupo desplazable apropiado, por ejemplo como se describe más arriba en relación con L^2, tal como halógeno (particularmente cloro o bromo), o un grupo alquilsulfoniloxi (particularmente metanosulfoniloxi) o arilsulfoniloxi (particularmente tolueno-4-sulfoniloxi ó 4-nitrofenilsulfoniloxi).

La reacción del compuesto de fórmula **IIc** con el compuesto de fórmula **IId** se lleva convenientemente a cabo en la presencia de una base apropiada. Bases adecuadas incluyen las ya descritas en relación con el paso (i), tal como fluoruro de cesio o carbonato de potasio. La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte apropiado, por ejemplo, un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, sulfóxido de dimetilo o acetonitrilo. La anterior reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el margen, por ejemplo, 0 a 250°C, convenientemente en el margen 40 a 80°C o, preferiblemente, a la temperatura de reflujo, o cerca de ella, del disolvente, cuando se usa.

Paso (iiib):

Una alternativa al paso (iiia) es el acoplamiento del compuesto de fórmula **IIc** con el alcohol de la fórmula **IIe** usando la reacción de acoplamiento de Mitsunobu. Las condiciones de Mitsunobu adecuadas son bien conocidas e incluyen, por ejemplo, reacción en la presencia de una fosfina terciaria apropiada y un di-alquilazodicarboxilato en un disolvente orgánico tal como THF, o convenientemente diclorometano y en el margen de temperatura 0°C - 100°C, por ejemplo 0°C a 60°C, pero convenientemente a temperatura ambiente, o cerca de ella. Una fosfina terciaria adecuada incluye por ejemplo tri-n-butilfosfina o, particularmente, tri-fenilfosfina. Un di-alquilazodicarboxilato adecuado incluye por ejemplo dietilazodicarboxilato (DEAD) o, convenientemente, di-terc-butil azodicarboxilato (DTAD). Los detalles de las reacciones de Mitsunobu se encuentran contenidos en Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol. 42, 335-656 and

Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol. 28, 127-164.

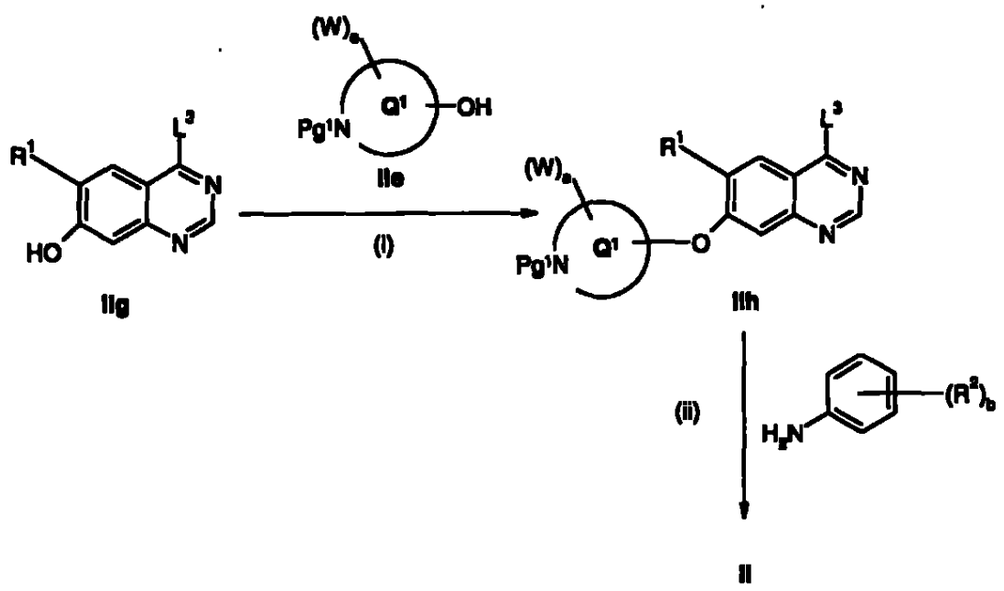
Los compuestos de las Fórmulas **IId** y **IIe** se encuentran disponibles en el comercio o pueden prepararse usando métodos convencionales.

Paso (iv):

El retiro del grupo protector amino Pg^1 se efectúa usando métodos bien conocidos. Por ejemplo cuando Pg^1 es un grupo BOC, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico.

En una ruta alternativa a la indicada en *Esquema de Reacción 1*, la anilina en paso (i) puede hacerse reaccionar con la variante no protegida del compuesto de la fórmula **IIa** (es decir, Pg es hidrógeno), para producir el compuesto de fórmula **IIc** directamente.

El compuesto de fórmula **II** puede prepararse igualmente de acuerdo con el *Esquema de Reacción 2*:



Esquema de Reacción 2

en donde R^1, R^2, Q^1, W, a, b, L^3 y Pg^1 son como se definen anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario y, tras ello, se retira por métodos convencionales cualquier grupo protector que se halle presente.

Condiciones en *Esquema de Reacción 2*

Paso (i):

Acoplamiento bajo condiciones de Mitsunobu como se describe anteriormente en relación con el paso (iiib) en *Esquema de Reacción 1*.

Paso (ii):

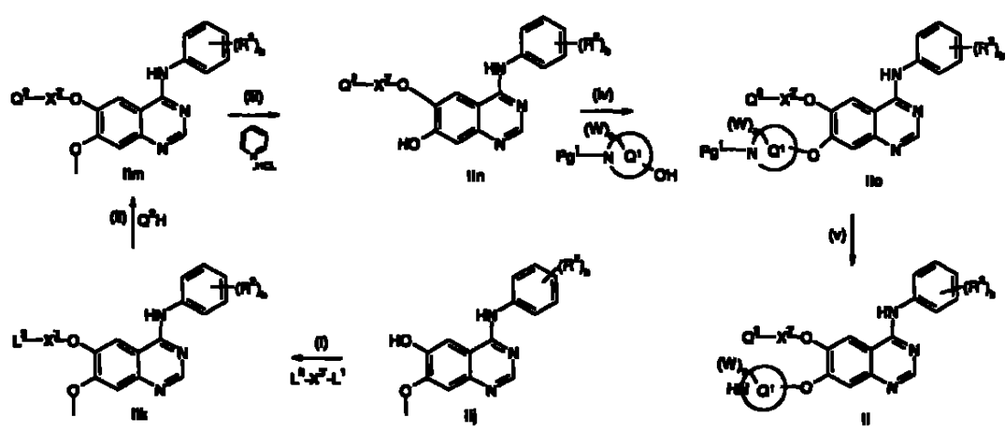
La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un ácido. Ácidos apropiados incluyen, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno (convenientemente en un disolvente adecuado tal como éter dietílico o dioxano) o ácido clorhídrico. La reacción se lleva convenientemente a cabo en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo como se describe en paso (i) de *Esquema de Reacción 1*.

Convenientemente, el grupo protector Pg^1 se retira *in situ* como resultado de las condiciones ácidas durante la reacción de acoplamiento de anilina, por ejemplo cuando Pg^1 es terc-butoxicarbonilo.

Alternativamente, el grupo protector puede retirarse usando métodos convencionales luego de la reacción.

La quinazolina de la fórmula **IIg** se encuentra disponible en el comercio o puede prepararse usando métodos convencionales.

Derivados de quinazolina de la Fórmula **II** en donde R^1 es heterociclil-(2-6C)alcoxi, en donde el grupo heterociclilo es nitrógeno enlazado al grupo (2-6C)alcoxi, pueden prepararse de acuerdo con *Esquema de Reacción 3*:



Esquema de Reacción 3

en donde R^1, R^2, Q^1, W, X^2, L^1, L^2, a, b y Pg^1 son como se definen anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es

necesario, $X^{3'}$ es (2-6C)-alquileno y Q^2 es un grupo heterociclilo que contiene un grupo de anillo NH, y tras lo cual se retira por medios convencionales cualquier grupo protector que se halle presente.

Paso (i): L^1 y L^2 son grupos desplazables como se define en relación con Proceso (b), por ejemplo halógeno tal como cloro. La reacción con el compuesto de fórmula IIj puede llevarse a cabo bajo condiciones análogas a las usadas en Proceso (b) descrito aquí.

El compuesto de fórmula IIj puede prepararse usando métodos estándar, por ejemplo como se describe en WO03/082831 para producir un compuesto de la Fórmula IIj que lleva 2,3-di-haloanilinas. Métodos análogos pueden usarse para preparar compuestos de la Fórmula IIj acoplando 4-cloro-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina con la anilina apropiada.

Paso (ii): Condiciones análogas a Proceso (b) descrito aquí.

Paso (iii): Escisión del grupo metoxi bajo condiciones estándar para tales reacciones, por ejemplo mediante tratamiento del compuesto de fórmula IIm con clorhidrato de piridinio a temperatura elevada, por ejemplo de 60 a 180°C convenientemente alrededor de 170°C.

Paso (iv): Acoplamiento bajo condiciones de Mitsunobu como se describe más arriba en relación con paso (iiib) en *Esquema de Reacción 1*.

Paso (v): Desprotección para retirar el grupo protector amina Pg^1, por ejemplo cuando Pg^1 es terc-butoxicarbonilo, tratando el compuesto de fórmula (IIo) con un ácido apropiado tal como ácido trifluoroacético.

Condiciones de Reacción para Proceso (b)

Un grupo desplazable apropiado L^1 incluye por ejemplo halógeno tal como cloro.

La reacción se realiza convenientemente en la presencia de una base adecuada, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, o por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, o un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de

sodio, o una disilazida de metal alcalino tal como hexametildisilazida de sodio.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte o diluyente apropiados, por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, sulfóxido de dimetilo.

La reacción se lleva apropiadamente a cabo a una temperatura de 0°C a 30°C, convenientemente a temperatura ambiente.

Cuando Z es hidroxi, el grupo hidroxi se protege convenientemente durante la reacción con el compuesto de fórmula II. Grupos protectores adecuados son bien conocidos, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo. El grupo protector puede eliminarse luego de la reacción con el compuesto de fórmula II por medios convencionales, por ejemplo hidrólisis alcalina en la presencia de una base apropiada tal como hidróxido de sodio.

Compuestos de la Fórmula IV son compuestos disponibles en el comercio o se conocen en la literatura, o pueden prepararse por procesos estándar conocidos en el arte.

Condiciones de Reacción para Proceso (c):

Un grupo desplazable apropiado representado por L^2 incluye, por ejemplo un halógeno o un grupo sulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metilsulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi. Un grupo particular L^2 es cloro.

La reacción se efectúa convenientemente en la presencia de una base apropiada, por ejemplo una de las bases descritas en relación con Proceso (b).

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte o diluyente apropiados, por ejemplo un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un éster tal como

acetato de etilo, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo.

La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura de desde 0°C a 80°C, convenientemente a temperatura ambiente.

Preparación de Materiales de Partida para Proceso (c)

El compuesto de fórmula V usado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar, convenientemente en la presencia de una base apropiada, una quinazolina de la fórmula II, o su sal, como se define anteriormente en relación con Proceso (a), con un compuesto de la fórmula Va:

$$L^2\text{-}X^2\text{-}X^1\text{-}L^5$$

Va

en donde X^1 y X^2 son como se definen anteriormente, y L^2 y L^5 son grupos desplazables adecuados, a condición que L^5 es más inestable que L^2.

Grupos desplazables apropiados representados por L^2 y L^5 incluyen por ejemplo halógeno tal como cloro.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de una base apropiada y en un disolvente inerte adecuado o diluyente como se define anteriormente para la reacción de la quinazolina de fórmula V con el compuesto de la fórmula ZH.

Los compuestos de las Fórmulas ZH y Va son compuestos disponibles en el comercio o se conocen en la literatura, o pueden prepararse por procesos estándar conocidos en el arte.

Convenientemente, en una incorporación de Proceso (c), una quinazolina de Fórmula I puede prepararse directamente de una quinazolina de fórmula II haciendo reaccionar la quinazolina de fórmula II con un compuesto de fórmula Va y, luego, haciendo reaccionar el producto resultante directamente con el compuesto de la fórmula ZH sin aislar el compuesto de fórmula V. Esta reacción permite preparar la quinazolina de Fórmula I en un recipiente de reacción única empezando con la quinazolina de fórmula II.

Condiciones de Reacción para Proceso (d)

Proceso (d) puede utilizarse para alquilar un grupo NH en un derivado de quinazolina de Fórmula I, por ejemplo cuando Z es amino o (1-6C)alquilamino, o cuando el grupo $Z\text{-}X^2$ lleva un sustituyente amino o (1-6C)alquilamino. Condiciones apropiadas de aminación reductora son bien conocidas en el arte. Por ejemplo, para la producción de aquellos derivados de quinazolina de la Fórmula I que contienen un grupo N-metilo, el compuesto correspondiente que contiene un grupo N-H puede hacerse reaccionar con formaldehído en la presencia de un agente reductor apropiado. Un agente reductor apropiado es, por ejemplo, un agente reductor de hidruro, por ejemplo ácido fórmico, un hidruro de aluminio de metal alcalino tal como hidruro de aluminio de litio, o, convenientemente, un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo tetrahidrofurano y éter dietílico para los agentes reductores más potentes tales como hidruro de aluminio de litio, y, por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente prótico tal como metanol y etanol para los agentes reductores menos potentes tales como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. La reacción se efectúa convenientemente bajo condiciones ácidas en la presencia de un ácido apropiado tal como cloruro de hidrógeno o ácido acético; puede usarse asimismo un tampón para mantener el pH en el nivel deseado durante la reacción. Cuando el agente reductor es ácido fórmico, la reacción se lleva convenientemente a cabo usando una solución acuosa del ácido fórmico. La reacción se realiza a una temperatura en el margen, por ejemplo, -10 a 100°C, tal como 0 a 50°C, convenientemente, a temperatura ambiente, o cerca de ella.

Derivados de quinazolina de la Fórmula I, que contienen un grupo NH (por ejemplo cuando Z es amino o (1-6C)alquilamino) pueden prepararse usando uno de los procesos descritos más arriba en el texto. Por ejemplo acoplando un compuesto de la Fórmula II con un aminoácido

apropiado, opcionalmente protegido, usando Proceso (a) seguido por el retiro de cualesquiera grupos protectores.

Condiciones de Reacción para Proceso (e)

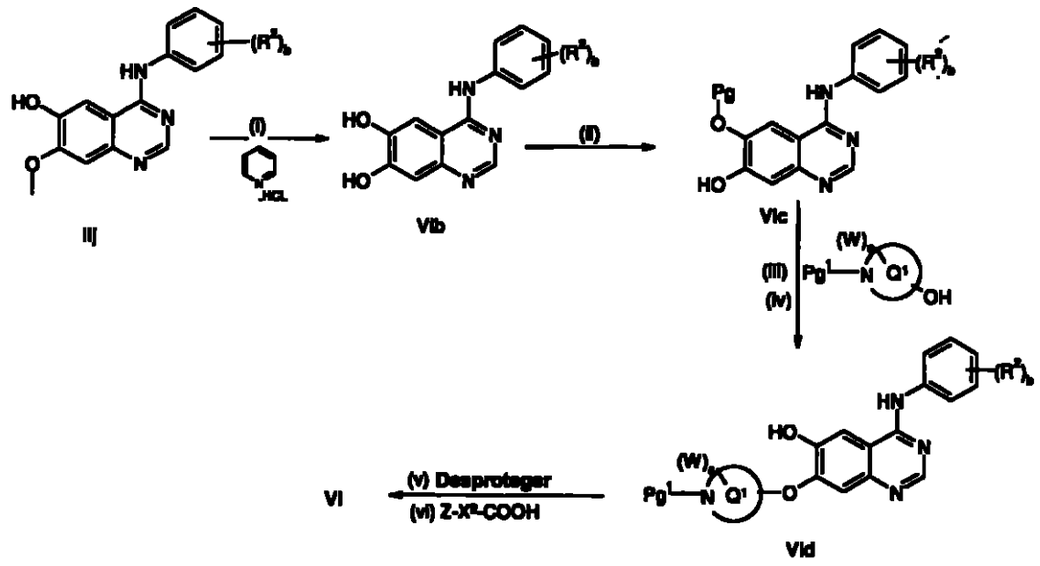
La reacción de escisión puede llevarse convenientemente a cabo por cualquiera de los muchos procedimientos conocidos para tal transformación. Una reacción de escisión particularmente apropiada es el tratamiento de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, en donde R^1 es un grupo (1-6C)alcoxi, con un haluro de metal alcalino tal como yoduro de litio en la presencia de 2,4,6-colidina (2,4,6-trimetilpiridina). Hemos descubierto que el uso de 2,4,6-colidina proporciona una escisión selectiva del grupo (1-6C)alcoxi en la posición C6 en el anillo de quinazolina. La reacción puede llevarse a cabo en la presencia de un disolvente inerte adecuado o diluyente como se define más arriba. Convenientemente, sin embargo, la reacción puede efectuarse usando únicamente la 2,4,6-colidina sin la necesidad de disolventes/diluyentes adicionales. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el margen, por ejemplo, 10 a 170°C, preferiblemente a temperatura elevada, por ejemplo 120 a 170°C, por ejemplo aproximadamente 130°C.

Condiciones de Reacción para Proceso (f)

La reacción de acoplamiento se lleva convenientemente a cabo bajo condiciones de Mitsunobu, como ya se describió en relación con el paso (iiib) en *Esquema de Reacción 1*.

Preparación de Materiales de Partida para Proceso (f)

El compuesto de fórmula VI usado como material de partida puede prepararse, por ejemplo, mediante la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, en donde R^1 es, por ejemplo, metoxi usando Proceso (e) descrito anteriormente. Alternativamente, el compuesto de fórmula VI puede prepararse usando procedimientos convencionales. Por ejemplo, cuando X^1 es CO, un compuesto de la Fórmula VI puede prepararse usando el método ilustrado en *Esquema de Reacción 4*:



Esquema de Reacción 4

en donde R^1, R^2, Q^1, W, X^2, a, b, Pg y Pg^1 son como se definen anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario y, después, se retira por medios convencionales cualquier grupo protector que esté presente.

Condiciones en *Esquema de Reacción 4*

Paso (i): Escisión de un grupo metoxi bajo condiciones análogas a las descritas en paso (iii) en *Esquema de Reacción 3*.

Paso (ii) Pg es un grupo protector hidroxi apropiado, como se define anteriormente, por ejemplo un alcanoilo tal como acetilo. El grupo Pg puede introducirse bajo condiciones estándar, por ejemplo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VIb con anhídrido acético.

Paso (iii) Acoplamiento bajo condiciones de Mitsunobu, como se describe más arriba en relación con el paso (iiib) en *Esquema de Reacción 1*.

Paso (iv): Desprotección para retirar el grupo protector Pg. Por ejemplo, cuando Pg es acetilo, mediante hidrólisis alcalina en un alcohol, por ejemplo usando una solución de amoníaco metanólico.

Paso (v): Desprotección para retirar el grupo protector amina Pg^1, por ejemplo cuando Pg^1 es terc-butoxicarbonilo, tratando el compuesto de fórmula (VId) con un ácido apropiado tal como ácido trifluoroacético.

Paso (vi): Acoplamiento con Z-X^2-COOH ácido usando el método descrito anteriormente para Proceso (a).

El derivado de quinazolina de la Fórmula I puede obtenerse del proceso anterior en la forma de la base libre o, alternativamente, puede obtenerse en la forma de una sal, una sal de adición de ácido. Cuando se desea obtener la base libre de una sal del compuesto de Fórmula I, la sal puede tratarse con una base apropiada, por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o por tratamiento con amoníaco, por ejemplo usando una solución de amoníaco metanólico tal como 7N de amoníaco en metanol.

Los grupos protectores utilizados en los procesos ya mencionados pueden elegirse en general de cualquiera de los grupos descritos en la literatura o conocidos por el químico experto como apropiados para la protección del grupo en cuestión y pueden introducirse por métodos convencionales.

Grupos protectores pueden retirarse por cualquier método conveniente como se describe en la literatura o conocido por el químico experto como apropiado para el retiro del grupo protector en cuestión, eligiéndose tales métodos de modo que efectúen el retiro del grupo protector con alteración mínima de grupos en alguna otra parte en la molécula.

A continuación se dan ejemplos específicos de grupos protectores por conveniencia, en los cuales "inferior", como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo al cual se aplica posee preferiblemente 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no son exhaustivos. Donde, a continuación, se indican ejemplos específicos de métodos para el retiro de grupos protectores, éstos análogamente no son exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no mencionados específicamente están, naturalmente, dentro del ámbito de la invención.

Un grupo protector carboxi puede ser el residuo de un alcohol alifático o arilalifático formador de éster o de un silanol formador de éster (conteniendo el dicho alcohol o silanol preferiblemente 1-20 átomos de

carbono). Ejemplos de grupos protectores carboxi incluyen grupos (1-12C)alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo isopropilo, y terc-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alcoxicarboniloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y 1-etoxicarboniloxietilo); grupos arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrilo y ftalidilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); grupos tri(alquilo inferior)sililo-alquilo inferior (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos (2-6C)alquenilo (por ejemplo alilo). Métodos particularmente apropiados para el retiro de grupos protectores carboxilo incluyen por ejemplo escisión catalizada por ácido, base, metal o enzima.

Ejemplos de grupos protectores hidroxi incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo terc-butilo), grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanoilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo terc-butoxicarbonilo);
Grupos alqueniloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); grupos arilo-alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo) y arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo).

Ejemplos de grupos protectores amino incluyen formilo, grupos aril-alquilo inferior (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; grupos alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo terc-butoxicarbonilo); alqueniloxicarbonilo inferior (por ejemplo aliloxicarbonilo); arilo-alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo); grupos alcanoiloxialquilo inferior (por

ejemplo pivaloiloximetilo); trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y terc-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno) y bencilideno y bencilideno sustituido.

Métodos apropiados para el retiro de grupos protectores hidroxi y amino incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o enzima para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo y fotolíticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxicarbonilo. Por ejemplo un grupo protector terc-butoxicarbonilo puede retirarse de un grupo amino mediante hidrólisis catalizada por ácido usando ácido trifluoroacético.

Se remite al lector a Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, published by John Wiley & Sons 1992, para orientación general sobre las condiciones de reacción y reactivos, y a Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, by T. Green *et al.*, publicado igualmente por John Wiley & Son, para orientación general sobre grupos protectores.

Se observará que algunos de los varios sustituyentes del anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse por reacciones de sustitución aromática estándar o generarse mediante modificaciones tradicionales de grupo funcional, bien sea antes o bien inmediatamente después de los procesos mencionados más arriba, y como tales se incluyen en el aspecto del proceso de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte químico. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro acilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno.

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido, ésta puede obtenerse mediante, por ejemplo, reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido apropiado usando un procedimiento convencional.

Cuando se requiere un éster farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, éste puede obtenerse mediante, por ejemplo, reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido apropiado o alcohol usando un procedimiento convencional, como se describe aquí en relación con la definición de ésteres farmacéuticamente aceptables.

Como se menciona más arriba en el texto, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros (por ejemplo cuando Q^1 es pirrolidin-3-ilo). Los estereoisómeros pueden separarse usando técnicas tradicionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de un racemato, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse mediante separación en virtud de las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente, estereoisómeros particulares pueden elaborarse mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales bajo condiciones que no produzcan racemización o epimerización, o mediante derivación, con un reactivo quiral. Cuando se aísla un estereoisómero específico, éste se aísla de manera conveniente sustancialmente libre para otros estereoisómeros, por ejemplo que contengan menos de 20%, particularmente menos de 10% y, más particularmente, menos de 5% en peso de los otros estereoisómeros.

En la sección anterior relativa a la preparación del derivado de quinazolina de Fórmula I, la expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos,

intermedios o productos en una manera que afecta adversamente el rendimiento del producto deseado.

Personas expertas en el arte notarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una forma alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos individuales del proceso, mencionados más arriba en el texto, pueden realizarse en diferente orden, y/o las reacciones individuales pueden efectuarse en fase diferente en toda la ruta (es decir, transformaciones químicas puede llevarse a cabo en diferentes intermedios a los asociados más arriba con una reacción particular).

Ciertos intermedios usados en los procesos descritos más arriba son novedosos y forman una característica adicional de la presente invención. De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula II como se define más arriba en el texto en donde **a** es 2 y cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es halógeno (particularmente seleccionados de fluoro y cloro) y en donde los grupos R^2 se localizan en las posiciones orto (2) y meta (3) en el anillo anilina; o su sal. Un compuesto particular de la Fórmula II es un compuesto de la Fórmula II en donde el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino o 3-bromo-2-fluoroanilino, más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino. En una incorporación en el compuesto de fórmula II, o su sal, R^1 es (1-4C)alcoxi; a es 0 ó 1; W, si presente, está en un átomo de carbono de anillo en Q^1 y se selecciona de (1-4C)alquilo, hidroxi y (1-4C)alcoxi (preferiblemente W es 0);

Q^1 es piperidin-4-ilo y el grupo anilino es 3-cloro-2- fluoroanilino o 3-bromo-2-fluoroanilino, más particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino. El intermedio de Fórmula II puede estar en la forma de una sal del intermedio. Tales sales no requieren ser una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, puede ser útil preparar un intermedio en la forma de una sal farmacéuticamente no aceptable si, por ejemplo, tales sales son útiles en la manufactura de un compuesto de fórmula I. Preferiblemente, sales del compuesto de fórmula II son sales farmacéuticamente aceptables,

como se define anteriormente en relación con el derivado de quinazolina de Fórmula I.

Análisis Biológicos

Las actividades inhibidoras de los compuestos se evaluaron en análisis de proteína cinasa no basados en células, así como en análisis de proliferación basados en células, antes de que se evaluara su actividad *in vivo* en estudios de xenoinjerto.

a) Análisis de Fosforilación de Proteína Tirosina Cinasa

Esta valoración mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la fosforilación de una tirosina que contiene sustrato de polipéptido por la enzima tirosina cinasa EGFR, erbB2 o erbB4.

Fragmentos intracelulares recombinantes de EGFR, erbB2 y erbB4 (números de acceso X00588, X03363 y L07868 respectivamente) se clonaron y expresaron en el sistema baculovirus/Sf21. Se prepararon lisados de estas células mediante tratamiento con amortiguador de lisis helado (20mM ácido N-2-hidroxietilpiperizin-N'-2-etanosulfónico (HEPES) pH7.5, 150mM NaCl, 10% glicerol, 1% Triton X-100, 1.5mM $MgCl_2$, 1mM etilen glicol-bis(β-aminoetil éter) N',N',N',N'-ácido tetraacético (EGTA), más inhibidores de proteasa y, luego, se clarificaron por centrifugación.

Se determinó la actividad cinasa constitutiva de estas proteínas recombinantes por su capacidad de fosforilar un péptido sintético (elaborado un copolímero aleatorio de Ácido Glutámico, Alanina y Tirosina en la proporción de 6:3:1). Específicamente, inmunoplacas Maxisorb™ de 96 pozos se recubrieron con péptido sintético (0.2μg de péptido en 100μl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubaron a 4°C durante la noche). Las placas se lavaron en 50mM HEPES pH 7.4 a temperatura de la sala para retirar cualquier exceso de péptido sintético no ligado. Se evaluaron las actividades EGFR o erbB2 mediante incubación en placas recubiertas con péptido durante 20 minutos a temperatura de la sala en 100mM HEPES pH 7.4, trifosfato de adenosina (ATP) a concentración Km para la enzima respectiva, 10mM $MnCl_2$, 0.1mM Na_3VO_4, 0.2mM DL-ditiotreitol (DTT), 0.1% Triton X-100 con

compuesto de prueba en DMSO (concentración final de 2.5%). Las reacciones se terminaron mediante el retiro de los componentes líquidos del análisis, seguido por lavado de las placas con PBS-T (solución salina tamponada con fosfato con 0. 5% Tween 20).

El producto fosfo-péptido inmovilizado de la reacción se detectó mediante métodos inmunológicos. Primeramente, las placas se incubaron durante 90 minutos a la temperatura de la sal con anticuerpos primarios anti-fosfotirosina que se cultivaron en el ratón (4G10 de Upstate Biotechnology). Luego de un lavado intensivo, las placas se trataron anticuerpo secundario anti-ratón de oveja conjugado con peroxidasa de rábano (NXA931 de Amersham) durante 60 minutos a la temperatura de la sala. Después un lavado adicional, se midió la actividad HRP en cada pozo de la placa colorimétricamente usando cristales de sal diamonio de 22'-sulfonato de azino-di-[3-etilbenztiazolina (6)] (ABTS™ de Roche) como sustrato.

La cuantificación del desarrollo del color y, por lo tanto, la actividad de la enzima se logró mediante medición de la absorbencia a 405nm en un lector de microplacas Molecular Devices ThermoMax. La inhibición de cinasa para un compuesto dado se expresó como valor IC_{50}. Éste se determinó mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para producir 50% de inhibición de la fosforilación en este análisis. El rango de fosforilación se calculó de los valores de control positivos (vehículo más ATP) y negativos (vehículo menos ATP).

b) Análisis de Proliferación de Células KB inducido por EGFR

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la proliferación de células KB (carcinoma naso-faríngeo humano obtenido de la American Type Culture Collection (ATCC).

Células KB se cultivaron en Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) que contenían 10% suero fetal bovino, 2 mM glutamina y aminoácidos no esenciales a 37°C en un incubador de aire 7.5% CO_2. Se recolectaron las células de los frascos patrón usando tripsina/ácido

etilaminadiaminatetraacético (EDTA). Se midió la densidad celular usando un hemocitómetro y la viabilidad se calculó usando solución trypan blue antes de sembrarse a una densidad de $1.25x10^3$ células por pozo de una placa de 96 pozos en DMEM que contenía 2.5% suero filtrado con carbón, 1mM glutamina y aminoácidos no esenciales a 37°C en 7.5% CO_2 y se dejaron sedimentar durante 4 horas.

Luego de la adhesión a la placa, las células se tratan con o sin EGF (concentración final de 1ng/ml) y con o sin compuesto en un rango de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (1% final) antes de la incubación durante 4 días. Luego del período de incubación, se determinaron los números de células por retiro del medio por aspiración e incubación con 50µl de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (patrón 5mg/ml) durante 2 horas. A continuación se retiró la solución MTT por aspiración, se dejó secar al aire y se disolvieron las células con la adición de 100µl de DMSO.

Se leyó la absorbencia de estas células solubilizadas a 540nm para cuantificar la biomasa celular. La inhibición de la proliferación se expresó como un valor IC_{50}. Éste se determinó por el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para producir una inhibición del 50% de la proliferación. El rango de proliferación se calculó de los valores de control positivo (vehículo más EGF) y negativo (vehículo menos EGF).

c) Análisis de células fosfo-erbB2 clonadas 24

Este análisis de punto final con inmmunofluorescencia mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la fosforilación de erbB2 en una estirpe celular derivada MCF7 (carcinoma de mama), que se generó transfectando células MCF7 con el gen erbB2 de longitud total, usando métodos estándar para producir una estirpe celular que sobreexpresa la proteína erbB2 tipo silvestre, de longitud total (a partir de ahora, células 'clonadas 24').

Células clonadas 24 se cultivaron en Medio de Crecimiento (Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) libre de fenol rojo que

contenía 10% de suero bovino fetal, 2 mM glutamina y 1.2mg/ml G418) en un incubador de aire con 7.5% CO_2 a 37°C. Las células se recolectaron de matraces patrón T75 (*"T75 stock flasks"*) lavando una vez e PBS (solución salina tamponada con fosfato, pH7.4, Gibco No. 10010- 015) y se recolectaron usando 2ml de solución de tripsina (1.25mg/ml)/ácido etilaminodiaminotetraacético (EDTA) (0.8mg/ml). Las células se re-suspendieron en Medio de Crecimiento. Se midió la densidad de las células usando un hemocitómetro y se calculó la viabilidad usando solución Trypan Blue antes de diluirse posteriormente en Medio de Crecimiento y se sembraron con una densidad de $1x10^4$ células por pocillo (en 100ul) en placas de fondo transparente de 96 pocillos (*"clear bottomed 96 well plates"*) (Packard, No. 6005182).

El Medio de Crecimiento se retiró 3 días después de los pocillos y se reemplazó con 100ul de Medio de Análisis (DMEM libre de rojo fenol, 2mM glutamina, 1.2mg/ml G418) con o sin compuesto inhibidor de erbB. Las palcas se devolvieron al incubador durante 4 horas y luego se agregaron 20µl de solución de formaldehído al 20% en PBS a cada pocillo y la placa se dejó a temperatura de la sala durante 30 minutos. Se retiró esta solución fijadora con una pipeta multi-canal, se agregaron 100µl de PBS a cada pocillo y luego se retiraron con una pipeta multi-canal y, a continuación, se agregaron 50µl PBS a cada pocillo. En seguida se sellaron las placas y se almacenaron durante hasta 2 semanas a 4°C.

La inmunotinción se efectuó a la temperatura de la sala. Los pocillos se lavaron una vez con 200µl PBS/Tween 20 (elaborado mediante adición 1 de una bolsita de polvo seco PBS/Tween (Sigma, No. P3563) a 1L de H_2O destilada doble) usando un lavador de placas, luego se agregaron 200µl de Solución Bloqueadora (5% de leche descremada Marvel (Nestle) en PBS/Tween 20) y se incubaron durante 10 minutos. Se retiró la Solución Bloqueadora usando un lavador de placas y se agregaron 200µl de 0.5% Triton X-100/PBS para permeabilizar las células. Luego de 10 minutos, la placa se lavó con 200µl PBS/Tween 20 y en seguida se agregaron 200µl de Solución Bloqueadora nuevamente y se incubaron durante 15 minutos.

Luego del retiro de la Solución Bloqueadora con un lavador de placas, 30µl de anticuerpo IgG ErbB2 anti-fosfo policlonal de conejo (epítopo fosfo-Tyr 1248, SantaCruz, No. SC-12352-R), diluido a 1:250 en Solución Bloqueadora, se agregaron a cada pocillo y se incubaron durante 2 horas. A continuación, esta solución de anticuerpo primario se retiró de los pocillos usando un lavador de placas seguida por dos lavados con 200µl PBS/Tween 20 usando un lavador de placas. Seguidamente, 30µl de anticuerpo secundario IgG anti-conejo en cabra Alexa-Fluor 488 (Molecular Probes, No. A-11008), diluido a 1:750 en Solución Bloqueadora, se agregaron a cada pocillo. A partir de entonces, donde fuera posible, las placas se protegieron de la exposición a la luz, en esta etapa, sellando con cinta de refuerzo negra. Las placas se incubaron durante 45 minutos y luego se retiró la solución de anticuerpo secundario de los pocillos seguida por dos lavados con 200µl PBS/Tween 20 usando un lavador de placas. A continuación se agregaron 100µl PBS a cada placa, se incubaron durante 10 minutos y luego se retiraron usando un lavador de placas. En seguida se agregaron 100µl más de PBS a cada placa y luego, sin incubación prolongada, se retiraron usando un lavador de placas. Entonces se agregaron 50µl de PBS a cada pocillo y las placas se resellaron con cinta de refuerzo negra y ase almacenaron durante hasta 2 días a 4°C antes del análisis.

La señal de fluorescencia en cada pocillo se midió usando un Instrumento Explorador Acumen (Acumen Bioscience Ltd.), un lector de placas que puede usarse para cuantificar rápidamente características cuantitativas de imágenes generadas por exploración con rayo láser. El instrumento se ajustó para medir el número de objetos fluorescentes por encima de un valor umbral pre-fijado y esto proporcionó una medida del estado de fosforilación de la proteína erbB2. Los datos de respuesta de la dosis a la fluorescencia obtenidos con cada compuesto se exportaron a un paquete de software apropiado (tal como Origin) para efectuar un análisis de ajuste de la curva. La inhibición de la fosforilación de erbB2 se expresó como un valor IC_{50}. Éste se determinó por cálculo de la concentración de

compuesto que se requirió para producir una inhibición del 50% de la señal de fosforilación de erbB2.

d) Análisis de Xenoinjerto LoVo *In vivo*

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir el crecimiento de un injerto de células tumorales LoVo (adenocarcinoma colorectal obtenido de la ATCC) en ratones atímicos Female Swiss (Alderley Park, genotipo *nu/nu*).

Se criaron y mantuvieron ratones atímicos Female Swiss (genotipo *nu/nu*) en Alderley Park en aisladores de presión negativa (PFI Systems Ltd.). Los ratones se alojaron en una instalación de barrera con ciclos luz/oscuridad de 12 horas y se les suministró alimento y agua *ad libitum*. Todos los procedimientos se llevaron a cabo en ratones con una edad mínima de 8 semanas. Xenoinjertos de células neoplásicas LoVo (adenocarcinoma colorrectal obtenido de la ATCC) se implantaron en el flanco posterior de ratones donantes mediante inyecciones subcutáneas de células $1x10^7$ recién cultivadas en 100µl de medio libre de suero por animal. El día 5 después del implante, los ratones se aleatorizaron en grupos de 7 antes del tratamiento con compuesto o control de vehículo que se administraron una vez al día a 0.1ml/kg de peso corporal. Se evaluó el volumen del tumor dos veces a la semana mediante medición bilateral con un calibre Vernier, usando la fórmula (longitud x ancho) x √(longitud x ancho) x (π /6), en donde la longitud era el diámetro más largo a través del tumor, y el ancho era la perpendicular correspondiente. Se calculó la inhibición del crecimiento desde el inicio del tratamiento por comparación de las variaciones medias en el volumen del tumor para el control y los grupos tratados, y se evaluó la significancia estadística entre los dos grupos usando una prueba *t* de Student.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural según lo esperado, en general la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula I, puede demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas ya indicadas (a), (b), (c) y (d):

Prueba (a):- IC_{50} en el margen, por ejemplo, 0.001 - 10 μM;

Prueba (b):- IC_{50} en el margen, por ejemplo, 0.001 - 5 μM;

Prueba (c):- IC_{50} en el margen, por ejemplo, 0.001 - 5 μM;

Prueba (d):- actividad en el margen, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día;

No se observó toxicidad fisiológicamente aceptable en la Prueba (d) con la dosis efectiva para los compuestos evaluados de la presente invención. En consecuencia, no se esperan efectos toxicológicos adversos cuando un compuesto de Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se definen anteriormente, se administran en los rangos de medicación definidos más adelante.

A modo de ejemplo, usando la Prueba (a) (para la inhibición de la fosforilación de la proteína tirosina cinasa EGFR) y Prueba (b) (el análisis de las células KB) descritas más arriba, compuestos representativos descritos en los Ejemplos incluidos aquí produjeron los resultados de IC_{50} indicados a continuación en Tabla A:

Table A

Compuesto de Ejemplo	**IC_{50} (nM) Prueba (a) (Inhibición de la fosforilación de la proteína tirosina cinasa EGFR)**	**IC_{50} (nM) Prueba (b) (Análisis de proliferación de células KB inducida por EGFR)**
2	76	112
3	41	55
4[1]	30	37
4[3]	65	84
4[4]	52	109

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba

en el texto, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elíxires), para uso local (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas u oleosas o suspensiones), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa u oleosa para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos tradicionales usando excipientes farmacéuticos tradicionales, bien conocidos en el arte. En consecuencia, las composiciones previstas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

La cantidad de ingrediente activo, que se combina con uno o más excipientes para producir una formulación única, variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (más convenientemente de 0.5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar desde alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para efectos terapéuticos o profilácticos de un derivado de quinazolina de la Fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

Cuando se usa un derivado de quinazolina de la fórmula I para efectos terapéuticos o profilácticos, éste se administrará generalmente de modo que se administre una dosis diaria en el rango, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, presentada, si se requiere, en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplea una vía parenteral. En consecuencia, por ejemplo, para administración intravensa, se usará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. Análogamente, para administración por inhalación, se empleará una dosis en el rango, por ejemplo, 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. No obstante, se prefiere la administración oral, particularmente en forma de tableta. Típicamente, las formulaciones unitarias contendrán alrededor de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Hemos descubierto que los compuestos de la presente invención poseen propiedades anti-proliferativas, tales como propiedades anti-neoplásicas, que se considera que se originan de su actividad inhibidora de tirosina cinasa de receptor de la familia erbB, particularmente inhibición de la tirosina cinasa de receptor EGF (erbB1). Más aún, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen una potencia sustancialmente mejor contra la tirosina cinasa de receptor EGF, que contra otras enzimas tirosina cinasa, por ejemplo erbB2, VEGF o tirosina cinasas de receptor KDR. Tales compuestos poseen potencia suficiente contra la tirosina cinasa de EGF, de manera que pueden usarse en una cantidad suficiente para inhibir tirosina cinasa de receptor EGF, demostrando al mismo tiempo poca, o significativamente más baja, actividad contra otras enzimas tirosina cinasa tales como erbB2. Es probable que tales compuestos sean útiles para la inhibición selectiva de tirosina cinasa de receptor EGF y son posiblemente útiles para el tratamiento efectivo de, por ejemplo tumores inducidos por EGF.

En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas solo o en parte por tirosina cinasas de receptor erbB

(especialmente tirosina cinasa de receptor EGF), es decir, los compuestos pueden usarse para producir un efecto inhibidor de tirosina cinasa de receptor erbB en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento. Así, los compuestos de la presente invención proveen un método para el tratamiento de células malignas, caracterizado por la inhibición de una o más de las tirosina cinasas de receptor de la familia erbB. Particularmente los compuestos de la invención pueden usarse para producir un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico y/o anti-invasivo, mediado solo o en parte por la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las tirosina cinasas de receptor erbB, tales como tirosina cinasas de receptor EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente tirosina cinasa de receptor EGF) que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales, que inducen la proliferación y sobrevivencia de estas células neoplásicas. En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de psoriasis, hiperplasia prostática benigna (BPH), aterosclerosis y restenosis y/o cáncer, proporcionando un efecto anti-proliferativo, particularmente en el tratamiento de cánceres sensibles a tirosinas cinasas de receptor erbB. Tales tumores benignos o malignos pueden afectar cualquier tejido e incluyen neoplasias hemáticas tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y además tumores sólidos, por ejemplo neoplasias de los conductos biliares, óseos, de la vejiga, cerebro/CNS, mama, colorrectal, endometriales, gástricas, de cabeza y cuello, hepáticas, pulmonares (particularmente neoplasias pulmonares amicrocíticas), neuronales, esofágicas, ováricas, pancreáticas, de la próstata, renales, de la piel, testiculares, de la tiroides, uterinas y de la vulva.

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un

derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre.

Por lo tanto, de acuerdo con este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba, en la manufactura de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que están involucradas en los pasos de transducción de señales, que llevan a la proliferación de células neoplásicas.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores en un animal de sangre caliente tal como un humano, que son sensibles a la inhibición de una o más de las familias erbB de tirosina cinasas de receptor, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que están involucradas en los pasos de transducción de señales, que lleva a la proliferación y/o sobrevivencia de células neoplásicas, que

comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores en un animal de sangre caliente tal como un humano, que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación de células neoplásicas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor de las tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR) en un animal de sangre caliente tal como un humano.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee a un método para proporcionar un efecto inhibidor de las tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), en un animal de sangre caliente tal como un humano, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, para uso en proporcionar un efecto inhibidor de las tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR) en un animal de sangre caliente tal como un humano.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención

se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina cinasa EGFR en un animal de sangre caliente tal como un humano.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina cinasa EGFR, en un animal de sangre caliente tal como un humano, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina cinasa EGFR en un animal de sangre caliente tal como un humano.

Por "un efecto inhibidor selectivo de cinasa EGFR" se da a entender que el derivado de quinazolina de Fórmula I es más potente contra la tirosina cinasa de receptor EGF de lo que es contra otras cinasas. En particular, algunos de los compuestos de acuerdo con la invención son más potentes contra cinasa de receptor EGF de lo que son contra otras tirosina cinasas tales como las demás tirosina cinasas de receptor erbB, como erbB2. Por ejemplo, un inhibidor selectivo de cinasa EGFR de acuerdo con la invención es por lo menos 5 veces, preferiblemente por lo menos 10 veces más potente contra la tirosina cinasa de receptor EGF de lo que es contra la tirosina cinasa erbB2, como se determina de los valores IC_{50} relativos en un análisis apropiado. Por ejemplo, comparando el valor IC_{50} del análisis de células KB (una medida de la actividad inhibidora de la tirosina cinasa EGFR) con el valor IC_{50} del análisis de células fosfo-erbB2 clonadas 24 (una medida de la actividad inhibidora de la tirosina cinasa erb-B2) para un compuesto de prueba dado como se describe más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, de los ductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (particularmente cáncer pulmonar amicrocítico), neuronal, del esófago, de los ovarios, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y de la vulva) en un animal de sangre caliente tal como un humano..

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para tratar un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, de los ductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (particularmente cáncer pulmonar amicrocítico), neuronal, del esófago, de los ovarios, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y de la vulva) en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, de los ductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (particularmente cáncer pulmonar amicrocítico), neuronal, del esófago, de los ovarios, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y de la vulva) en un animal de sangre caliente tal como un

humano.

Como se menciona más arriba, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo, entre otras cosas, del anfitrión tratado, la vía de administración y la gravedad de la afección que se está tratando.

El tratamiento anti-proliferativo/efecto inhibidor de tirosina cinasa /tratamiento anti-neoplásico definido más arriba en el texto puede aplicarse como una terapia única o puede incluir, aparte del compuesto de la invención, cirugía tradicional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-neoplásicos:

(i) medicamentos anti-proliferativos/anti-neoplásicos y sus combinaciones, como se usa en la oncología médica, tales como agentes alquilates (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexate, citarabina e hidroxiurea; antibióticos anti-neoplásicos (por ejemplo antraciclinas comoadriamicina bleomicina doxorubicina, daunomicina epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes anti-mitóticos (por ejemplo anti-neoplásicos como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como anti-estrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución de receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozole, letrozole, vorazole y exemestane) e inhibidores de 5α-reductasa tales como

finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión celular cancerígena (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de facto de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo otros inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo otros inhibidores de la familia de tirosina cinasas EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes anti-angiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo de factor de crecimiento de células endoteliales anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomide, inhibidores de la función αvβ3 integrina y angiostatina);

(vi) agentes de lesión vascular tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) genoterapias, por ejemplo las que se dirigen a los blancos enumerados más arriba, tales como ISIS 2503, un anti-ras complementario;

(viii) enfoques de terapia génica, incluidos por ejemplo enfoques para

reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, enfoques GDEPT (terapia de conversión de un profármaco con enzima direccionada por genes) tales como los que utilizan deaminasa de citosina, timidina cinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de resistencia multi-fármaco; y

(ix) enfoque de inmunoterapia, incluidos por ejemplo enfoques *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar al inmunogenicidad de células neoplásicas del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulador de colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la energía de las células T, enfoques que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que emplean estirpes de células neoplásicas transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

(x) Inhibidores del ciclo celular que incluyen por ejemplo inhibidores de cinasas dependientes de ciclina - CDK - (verbigracia flavopiridol) y otros inhibidores de los puntos de control del ciclo celular (verbigracia cinasa de punto de control); inhibidores de aurora cianasa y otras cinasas involucradas en la regulación de mitosis y citoquinesis (verbigracia cinesinas mitóticas); e inhibidores de deacetilasa de histona

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el rango de administración descrito más arriba en el texto y el otro agente farmacéuticamente activo en su rango de administración aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, como se define más arriba en el texto, y un agente adicional anti-neoplásico, como se define más arriba en el texto, para el tratamiento conjunto del cáncer.

Aunque los compuestos de la Fórmula I son valiosos, en primera instancia, como agentes terapéuticos para empleo en animales de sangre caliente (incluido el hombre), también son útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de las tirosina proteína cinasas de receptor erbB. Por consiguiente, son útiles como estándares farmacéuticos para empleo en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura de la sala o a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el rango de 18-25°C;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio; la evaporación del solvente se efectuó usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascals; 4.5-30mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;

(iii) cromatografía significa cromatografía de destello en gel de sílice; la cromatografía (TLC) de capa delgada se realizó en placas de gel de sílice;

(iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y / o LC-MS analítica, y los tiempos de reacción se dan con fines de ilustración únicamente;

(v) los productos finales presentaron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protones (NMR) y/o datos de espectro de masa;

(vi) los rendimientos se indican con fines de ilustración únicamente y no son necesariamente los que pueden obtenerse por un desarrollo diligente de procesos; las preparaciones se repitieron si se necesitó más material;

(vii) cuando se incluyen, los datos NMR se indican en la forma de valores delta para los principales protones de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado en la frecuencia de operación del aparato NMR utilizado (300 ó 400MHz), usando sulfóxido de dimetilo de perdeuterio (DMSO-d_6) como disolvente a menos que se indique los contrario; se han empleado las

202

198

siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; b, amplio;

(viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se emplean unidades SI y símbolos;

(ix) las proporciones de solvente se dan en términos de volumen:volumen (v/v);

(x) los espectros de masas (MS) se ejecutaron utilizando una LC-MS de electroaspersión Waters o Micromass en modo de ión positivo o negativo; se dan los valores para m/z; generalmente, sólo se reportan los iones que indican la masa original; y, a menos que se indique lo contrario, el ión de masa citado es $(MH)^+$;

(xi) donde se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo previo, las cantidades usadas son los equivalentes de la relación milimolar a los usados en el ejemplo previo;

(xii) donde los compuestos se purificaron usando LCMS Preparativa Desencadenada por Masa, se emplearon las siguientes condiciones:

Columna: ThermoHypersil Keystone B-Basic 5μ 21 mm x 100 mm

Eluyente: 7.5 minutos Gradiente de 20% a 95% de acetonitrilo en agua (tampón 2g/l de $(NH_4)_2CO_3$, pH 8.9).

Caudal: 25 ml/min;

(xiii) los puntos de fusión (mp) se midieron usando un aparato de punto de fusión Automatizado Buchi B-545;

(xiv) a menos que se indique otra cosa, no se resolvieron los compuestos que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido; y

(xvi) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

HATU Hexafluoro-fosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio;

DIPEA: diisopropiletilamina;

DMA: *N,N*-dimetilacetamida;

DMF: *N,N*-dimetilformamida;

DCM: diclorometano;

DMSO: sulfóxido de dimetilo

EtOAc: acetato de etilo;

IPA: alcohol isopropílico;

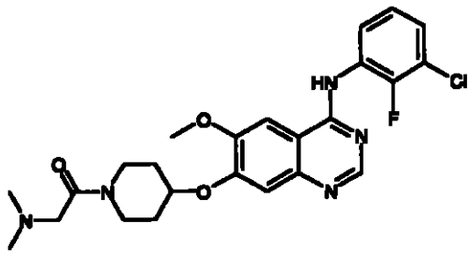
TBTU: tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil uronio;

TFA: ácido trifluoroacético; y

THF: tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-7-({1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-4-il} oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina**



N,N-Dimetilaminoacetil cloruro clorhidrato (100mg) se agregó en porciones a una solución agitada de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato (250mg, 0.57mmol) y diisopropiletilamina (300µl) en cloruro de metileno (25 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar por 2 horas a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (25ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. Los residuos se purificaron por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0 a 90/10), seguida por cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (90/10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron bajo vacío para proporcionar el producto del título como una espuma blanca (0.125g, 45%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.50-1.65 (m, 1H); 1.65-1.80 (m, 1H); 1.95-2.15 (m, 2H); 2.25 (s, 6H); 3.10-3.50 (m, 4H); 3.75-4.05 (m, 2H); 3.95 (s, 3H); 4.90 (m, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.40-7.60 (m, 2H); 7.85 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 9.65 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 488.

El *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)

quinazolin-4-amina diclorhidrato usado como material de partida se preparó en la siguiente forma:

4.0M HCl en dioxano (4.0 ml) se agregó a una suspensión agitada de 7-(benciloxi)-4-cloro-6-metoxiquinazolina (Registro CAS No. 162364-72-9, preparado como se describe en WO98/13354, Ejemplo 1) (60 g, 0.2 mol) y 3-cloro-2-fluoroanilina (31.96 g, 0.22 mol) en acetonitrilo (1200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora, luego se dejó reposar de un día para otro. Se agregó acetonitrilo (500 ml) y el precipitado resultante se filtró, se lavó con acetonitrilo (3 x 500 ml) y se secó bajo vacío para producir 7-(benciloxi)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina clorhidrato como un sólido color crema (85.45 g, 96%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 4.02 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.30-7.60 (m, 9H), 7.65 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.8 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 410.

Una solución de 7-(benciloxi)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina clorhidrato (85.45g, 0.192mol) en ácido trifluoroacético (300 ml) se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y los residuos se re-disolvieron en metanol (200ml). Esta solución se agregó entonces gota a gota a una solución acuosa agitada de bicarbonato de sodio saturado (500ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó bajo vacío. Los sólidos resultantes se purificaron entonces por trituración en caliente (100 °C) con una mezcla de butanona (500 ml) y MeOH (100ml), se filtraron y se secaron a 4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-ol como un sólido color crema (45 g, 73%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6): 3.98 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 320.

4

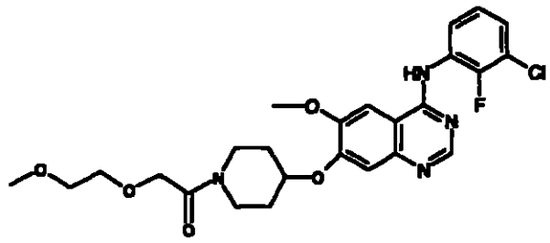
-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-ol (500 mg, 1.565 mmol) se disolvió en DMA (20 ml). Se agregaron *terc*-butil (4-metanosulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato (436.6 mg, 1.565 mmol) y

fluoruro de cesio (236.3 mg, 1.565 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C con agitación simultánea. Luego de 18 horas, se agregaron nuevamente *terc*-butil 4-metanosulfoniloxipiperidin-1-carboxilato y fluoruro de cesio en las mismas cantidades a la mezcla de reacción y se continuó el calentamiento a 60°C durante 18 horas más. El disolvente se evaporó, y el residuo se dividió en porciones entre solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50ml) y EtOAc (2x50ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El producto resultante se purificó entonces por cromatografía de columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/EtOAc (100/0 a 0/100). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron bajo vacío para producir *terc*-butil 4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-carboxilato como una espuma incolora (757 mg, 96%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO-d_6): 1.52 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.02-2.20 (m, 2H), 3.20- 3.45 (m, 2H), 3.75-3.92 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.95 (m, 1H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.55-7.70 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.73 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 503.

Ácido trifluoroacético (50 ml) se agregó a una solución de *terc*-butil 4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-carboxilato (750 mg, 1.49 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) y trietilsilano (1 ml) y la solución se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó luego bajo presión reducida y los residuos se re-disolvieron en EtOAc (5 ml). Esta solución se trató entonces con 1M HCl/éter dietílico (1 ml) seguido por más éter dietílico (50 ml) para producir un precipitado blanco. Los sólidos resultantes se recogieron luego de la centrifugación y se secaron bajo vacío para producir *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato como un sólido blanco (750 mg); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO-d_6): 2.00-2.20 (m, 2H), 2.25-2.45 (m, 2H), 3.15-3.50 (m, 4H), 4.15 (s, 3H), 5.02 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.60-7.85 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.56 (bs, 2H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

Ejemplo 2

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(1-[(2-metoxietoxi)acetil] piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina**

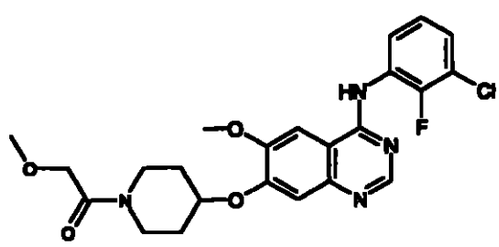


N-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato (300 mg), diisopropiletilamina (0.45ml) y cloruro de 2-(2-metoxietoxi)acetilo (0.105 g) se agitaron en cloruro de metileno (9 ml) durante 2.5 horas. Se agregó cloruro de metileno (20 ml) y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso (2M, 30 ml) y agua (30 ml). El producto resultante se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con metanol (3%) y cloruro de metileno (97%) produjo una espuma.

Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para obtener el producto del título como un sólido blanco (0.110 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.51 (t, J=7Hz, 2H), 3.60 (t, J=9Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 519; punto de fusión 110 a 111°C.

Ejemplo 3

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina**



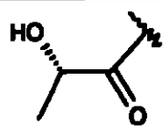
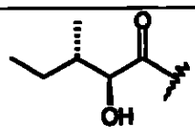
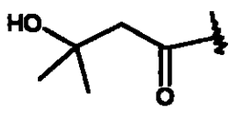
HATU (0.24g) se agregó a una solución de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-

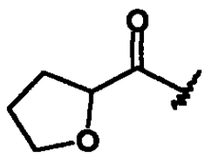
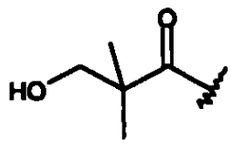
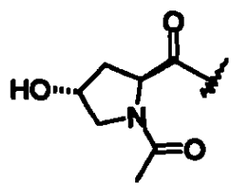
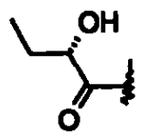
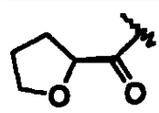
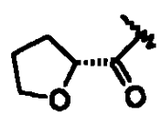
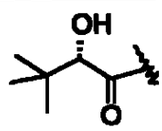
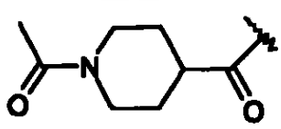
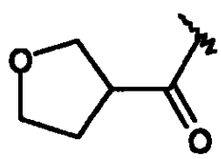
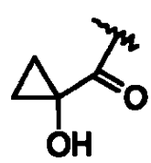
6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato (250 mg), diisopropiletilamina (0.37 ml) y ácido metoxiacético (0.054 g) en cloruro de metileno (9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 2.5 horas. Se agregó cloruro de metileno (20 ml) y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso (2M, 30 ml) y agua (30 ml). El producto resultante se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con metanol (3%) y cloruro de metileno (97%) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando con éter dietílico (20 ml) para obtener el producto del título como un sólido blanco (0.200 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475.

Ejemplo 4

Usando un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 3, *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato se acopló con el ácido carboxílico apropiado para producir los compuestos indicados en Tabla I:

Tabla 1

No. y Nota	R
[1]	Hidroxiacetilo
[2]	Etoxiacetilo
[3]	3-Metoxipropanoilo
[4]	3-Hidroxipropanoilo
[5]	
[6]	
[7]	

No. y Nota	R
[8]	
[9]	
[10]	
[11]	
[12]	
[13]	
[14]	
[15]	
[16]	
[17]	

Notas:

En Tabla 1  se refiere al punto de unión del grupo carbonilo en Tabla 1 al nitrógeno en el grupo piperidin-4-ilo.

[1] 2-[4-({4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-2-oxoetanol (0.170 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.78 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50-7.67 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 461.

[2] *N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-7-{[1-(etoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}-6-metoxiquinazolin-4-amina como un sólido blanco (0.185 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.18 (t, J=8Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.52 (q, J=8Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489; punto de fusión 160 a 161°C.

[3] *N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(3-metoxipropanoil) piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina (0.155 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.62 (t, J=9Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.60 (t, J=9Hz, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489; punto de fusión 184 a 185°C.

[4] 3-[4-({4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-ol (0.061 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.72 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.62 (t, J=8Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.13 (t, J=5Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475; punto de fusión 128 a 132°C.

[5] Luego de la reacción de acoplamiento entre ácido (2*S*)-2-hidroxipropanoico y *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con cloruro de metileno / 7N solución de amoníaco en metanol (98.6/1.4) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20ml) para producir (2*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol como un sólido blanco amorfo (0.092 g) (punto de fusión 107 a 111°C). La recristalización a partir de acetonitrilo produjo un sólido cristalino (punto de fusión 189 a 191°C) Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.19 (d, 3H), 1.48-1.75 (m, 2H), 1.94-2.13 (m, 2H), 3.21-3.53 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78-4.06 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.83-4.99 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475.

[6] Luego de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con cloruro de metileno / 7N solución de amoníaco en metanol (98/2) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para producir (2*S*,3*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-ol como un sólido blanco (0.244 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 0.78 (d, J=7Hz, 3H), 0.91 (t, J=7Hz, 3H), 1.21 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.61 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 517; punto de fusión 114 a 118°C.

[7] Luego de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con metanol (4%) y cloruro de metileno (96%) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20ml) para producir 4-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2-metil-4-oxobutan-2-ol como un sólido blanco (0.232 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.20 (s, 6H), 1.54-

1.77 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.91 (1H, m), 7.28 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.63 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 503; punto de fusión 196 a 199°C.

[8] Luego de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con cloruro de metileno / 7N solución de amoníaco en metanol (98/2) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para producir *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina como un sólido blanco (0.260 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.69 (t, J=7Hz, 1H), 4.89 (1H, m), 7.29 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 501; punto de fusión 199 a 201°C.

[9] Luego de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con metanol (4%) y cloruro de metileno (96%) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para producir 3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol como un sólido blanco (0.244g). Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.10 (s, 6H), 1.64 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.54 (t, J=6Hz, 1H), 4.91 (1H, m), 7.29 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.64 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 503; punto de fusión 111 a 115°C.

[10] (3*R*,5*S*)-1-Acetil-5-{[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]carbonil}pirrolidin-3-ol (0.160 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.65-1.87 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.04 (m, 3H), 3.44-3.64 (m, 4H), 3.81 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.28-4.39 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Espectro de Masa:

$(M+H)^+$ 558; punto de fusión 183 a 187°C.

[11] Luego de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con metanol (3%) y cloruro de metileno (97%) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para producir (2*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-oxobutan-2-ol (0.108 g) como un sólido blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 0.91 (t, J=9Hz, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 2.05 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489; punto de fusión 152 a 153°C.

[12] Luego de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con cloruro de metileno / 7N solución de amoníaco en metanol (98/2) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para producir *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{1-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]pipelidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina como un sólido blanco (0.142 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.69 (t, J=7Hz, 1H), 4.89 (1H, m), 7.29 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 501; punto de fusión 198 a 199°C.

[13] Luego de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con cloruro de metileno / 7N solución de amoníaco en metanol (98/2) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para producir *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina como un sólido blanco (0.212 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.73 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.69 (t, J=7Hz, 1H), 4.89(1H, m), 7.29 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.60

(m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 501; punto de fusión 193 a 194°C.

[14] Luego de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con metanol (2.5%) y cloruro de metileno (97.5%) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para producir (2*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ol (0.026 g) como un sólido blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 0.94 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 517; punto de fusión 205 a 206°C.

[15] 7-({1-[(1-acetil piperidin-4-il)carbonil]piperidin-4-il}oxi)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxiquinazolin-4-amina; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO + CD_3COOD): 1.33-1.46 (m, 1H); 1.50-1.62 (m, 1H): 1.62-1.74 (m, 3H); 1.75-1.85 (m, 1H); 2.00-2.18 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 2.62-2.71 (m, 1H); 2.92-3.00 (m, 1H); 3.13 (dd, 1H); 3.30-3.43 (m, 1H); 3.47-3.57 (m, 1H); 3.80-3.98 (m, 3H); 4.02 (s, 3H); 4.39 (d, 1H); 4.93 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.92 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 556.

[16] *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(tetrahidrofuran-3-ilcarbonil)pipendin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO + CD_3COOD): 11.64-1.74 (m, 1H); 1.74-1.84 (m, 1H); 2.01-2.17 (m, 4H); 3.33-3.55 (m, 3H); 3.66-3.80 (m, 3H); 3.80-3.99 (m, 3H); 4.03 (s, 3H); 3.93 (bs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 8.12- (s, 1H); 8.92 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 501.

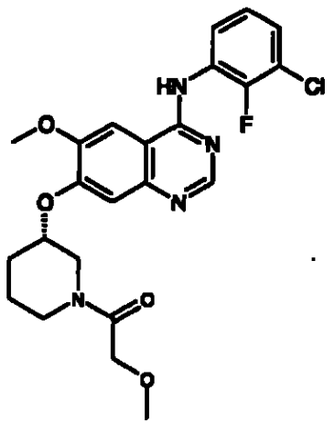
[17] Luego de la reacción de acoplamiento, el producto se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con metanol (5%) y cloruro de metileno (95%) para producir una espuma.

Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para producir 1-{[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]carbonil}ciclopropanol como un sólido blanco (0.125 g); Espectro ^{1}H

NMR: (DMSO d_6 373K) 0.80 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 487; punto de fusión 177 a 178°C.

Ejemplo 5

***N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[(3*S*)-1-(metoxiacetil)piperidin-3-il]oxi}quinazolin-4-amina**



HATU (0.24 g) se agregó a una solución de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*S*)-piperidin-3-iloxi]quinazolin-4-amina diclorhidrato (250 mg), diisopropiletilamina (0.37ml) y ácido metoxiacético (0.054 g) en cloruro de metileno (9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 2.5 horas. Se agregó cloruro de metileno (20 ml) y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso (2M, 30 ml) y agua (30ml). El producto resultante se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con metanol (3%) y cloruro de metileno (97%) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20ml) para obtener el producto del título como un sólido blanco (0.202 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.60 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.02 (d, J=14Hz, 1H), 4.12 (d, J=14Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.34 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475.

El *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*S*)-piperidin-3-

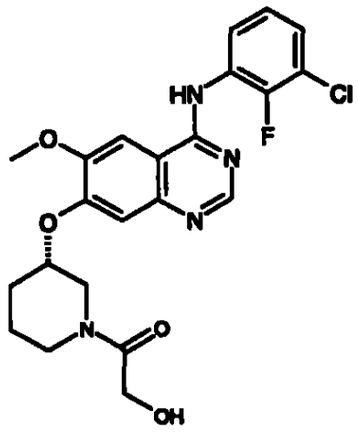
iloxi]quinazolin-4-amina diclorhidrato usado como material de partida se preparó en la siguiente forma:

Dietilazodicarboxilato (3.73 g) se agregó gota a gota a una mezcla de *terc*-butil (3*R*)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato (4.29 g), 4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-ol (3.00 g) y trifenilfosfina (5.61 g) en cloruro de metileno (75 ml). La solución se calentó entonces a 40°C y se agitó durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla se filtró y luego se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con isohexano/acetona/trietilamina (80/20/1) para producir *terc*-butil (3*S*)-3-[(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]piperidin-1-carboxilato como un aceite incoloro (3.29 g) el cual se usó directamente; Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 394.

4.0M HCl en dioxano (6.0 ml) se agregó a una suspensión agitada de *terc*-butil (3*S*)-3-[(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]piperidin-1-carboxilato (3.21 g) y 3-cloro-2-fluoroanilina (0.98ml) en acetonitrilo (50mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se dejó a esta temperatura de un día para otro.. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/7N solución de amoníaco en metanol (97/3 a 95/5) para producir *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*S*)-piperidin-3-iloxi]quinazolin-4-amina diclorhidrato como un sólido (3.20 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.56 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.48-2.59 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

Ejemplo 6

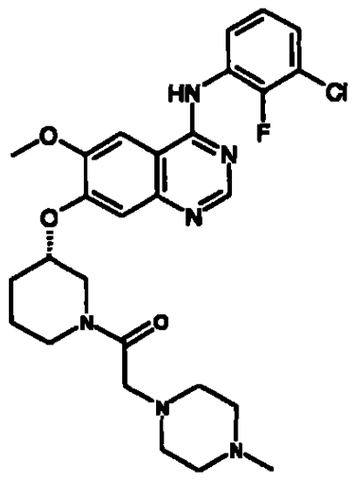
2-[(3*S*)-3-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-2-oxoetanol



Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 5 *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*S*)-piperidin-3-iloxi]quinazolin-4-amina diclorhidrato (250mg) se acopló con ácido glicólico (0.045g). El producto resultante se purificó por cromatografía de columna de destello eluyendo con metanol (3%) y cloruro de metileno (97%) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20ml) para obtener el producto del título como un sólido blanco (0.105 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 373K) 1.59 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.86 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.04-4.18 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 461.

Ejemplo 7

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({(3S)-1-[(4-metilpiperazin-1-il)acetil]piperidin-3-il}oxi)quinazolin-4-amina**

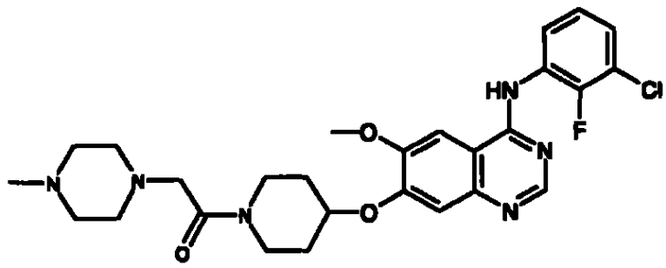


Cloruro de cloroacetilo (47µl) se agregó a una solución de *N*-(3-

cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-[(3*S*)-piperidin-3-iloxi]quinazolin-4-amina diclorhidrato (250 mg) y diisopropiletilamina (373 µl) en cloruro de metileno (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 1-metilpiperazina (228 mg), y la solución se agitó durante 1 hora antes de lavarse con hidróxido de sodio acuoso (2M, 10 ml) y agua (10 ml). A continuación los orgánicos se purificaron por cromatografía de columna de destello eluyendo con cloruro de metileno/7N solución de amoníaco en metanol (97/3) para producir una espuma. Ésta se re-precipitó agitando en éter dietílico (20 ml) para obtener el producto del título como un sólido blanco (0.135g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.42-1.67 (m, 1H), 1.70-1.95 (m, 2H), 1.98-2.48 (m, 9H), 2.18 (s, 3H), 2.82-3.05 (m, 1H), 3.20-4.02 (m, 8H), 4.68 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.44-7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.64 (m, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 543; punto de fusión 120 a 121°C.

Ejemplo 8

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(4-metilpiperazin-1-il) acetil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina**

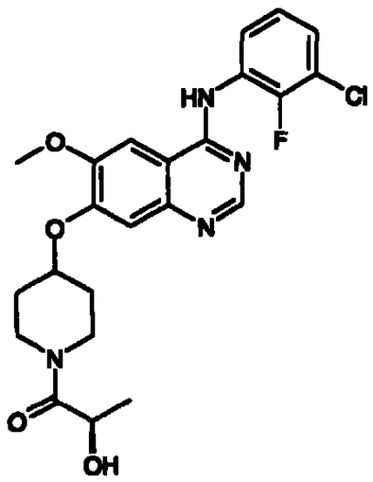


Usando un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 7 *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato (250mg) se hizo reaccionar con cloruro de cloroacetilo (47 µl), seguido por 1-metilpiperazina (228mg) y purificación para obtener el producto del título como un sólido blanco (0.110 g); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.57 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.27-2.48 (m, 8H), 3.08-3.52 (m, 4H), 3.86-4.04 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.90 (m, 1H,), 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47-7.58 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 543.

Ejemplo 9

(2*R*)-1-[4-({4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



Una suspensión de una sal clorhidrato de N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (4.87 g, 11.1 mmol, preparada usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 1) en 1-metil-2-pirrolidinona (40 ml) se agitó y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se agregaron trietilamina (4.7 mls, 33.7 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1.9 ml, 11 mmol) y ácido D-(-)-láctico (1.5 g, 16.7 mmol). A continuación se agregó HATU (5.27 g, 13.87 mmol) en porciones de modo que la temperatura interna permaneciera inferior a 12°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro y se dividió en porciones entre solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado ($NaHCO_3$) y acetato de etilo (EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (x2), 50% salmuera acuosa (x2) y salmuera (x1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. Los residuos se purificaron por cromatografía de columna eluyendo con diclorometane/7N amoníaco en metanol (96/4). Fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a una goma, la cual se trituró con éter dietílico/isohexano (1:1). A continuación este sólido se cristalizó a partir de acetonitrilo para obtener el producto del título como un polvo blanco (2.93g, 55.6%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.20 (d, 3H), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.93-2.13 (m, 2H), 3.15-3.53 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72-4.08 (m, 2H),

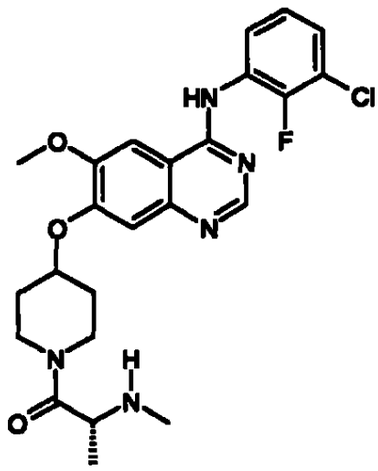
214
215

4.35-4.55 (m, 1H), 4.80-5.00 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H); 7.34 (s, 1H); 7.40-7.60 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 9.63 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475; punto de fusión: 189 a 189.5°C.

Ejemplo 10

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2*R*)-2-(metilamino) propanoil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina**

(Proceso (a))



terc-butil {(1*R*)-2-[4-({4-[(3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil}metilcarbamato (2.22 g, 3.77 mmol) se disolvió en acetonitrile (20 ml) y se trató con 4M HCl en dioxano (3.8 ml, 15.2 mmol) a 80°C durante 5 minutos. La mezcla de reacción se repartió en porciones entre carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera (x1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. Los residuos se purificaron por cromatografía de columna eluyendo con diclorometano/7N amoníaco en metanol (92/8). Fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para producir una goma que se trituró con éter dietílico/isohexano (1:1) para obtener el producto del título como un polvo blanco. (1.55g, 84.1%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 + CD_3CO_2D) 1.35 (d, 3H), 1.61-1.81 (m, 2H), 1.98-2.15 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.26-3.51 (m, 2H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84-4.08 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.85-4.99 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.42-7.54 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$

488.

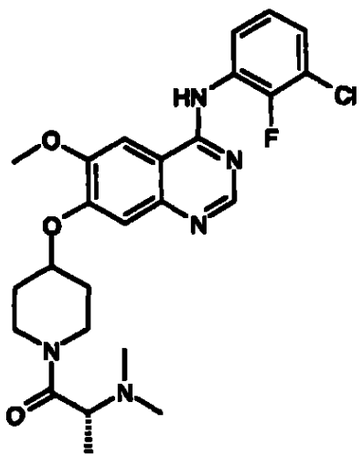
El material de partida *terc*-butil {(1*R*)-2-[4-({4-[(3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil}metilcarbamato se preparó en la siguiente forma:

Una sal clorhidrato de *N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (2.0 g, 4.55 mmol) se acopló con N-*terc*-butoxicarbonil-N-metil-D-alanina de acuerdo con el método descrito en Ejemplo 9. El producto se purificó usando cromatografía de columna eluyendo con diclorometano/7N amoníaco en metanol (98/2) para producir *terc*-butil {(1R)-2-[4-({4-[(3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil}metilcarbamato como una espuma (2.34g, 87.6%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.29 (d, 3H), (1.48) (s, 9H), 1.75-1.89 (m, 1H), 1.89-2.04 (m, 2H), 2.07-2.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.26-3.42 (m, 1H), 3.50-3.85 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91-4.28 (m, 1H), 4.65-4.93 (m, 1H), 5.10-5.21 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 8.44-8.54 (m, 1H), 8.69 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 588

Ejemplo 11

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-7-({1-[(2*R*)-2-(dimetilamino)propanoil] piperidin-4-il}oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina**

(Proceso (d))



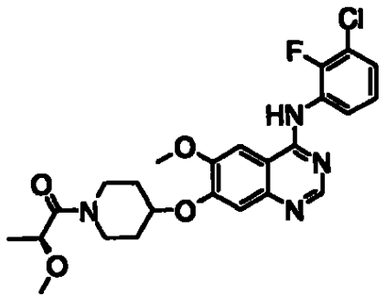
Una mezcla de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2R)-2-(metilamino)propanoil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina (0.5 g, 1.03

mmol (Ejemplo 10), paraformaldehído (0.3 g, 10.0 mmol) y sulfato de magnesio anhidro (0.25 g, 2.08 mmol) en metanol (5 ml) se trató con 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (257 µl 1.03 mmol). Se agregó cianoborohidruro de sodio (0.26 g, 4.12 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entonces en porciones entre carbonato hidrogenado de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con diclorometano/7N amoníaco en metanol (96/4). Fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron para producir una goma que se trituró con éter dietílico/isohexano (1:1) para obtener el producto del título como un polvo blanco (0.415g, 80.7%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6 +CD_3CO_2D) 1.18-1.25 (m, 3H), 1.52-1.80 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 3.18-3.54 (m, 2H), 3.73-3.91 (m, 1.5H), 3.92 (s, 3H), 4.00- 4.14 (m, 1.5H), 4.83-4.95 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 502.

Ejemplo 12

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2*S*)-2-metoxipropanoil] piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina**

(Proceso (a))



TBTU sólido (285 mg, 0.75 mmol) se agregó a una solución agitada de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (200 mg, 0.50 mmol), DIPEA (0.261ml, 1.50 mmol) y ácido (S)-(-)-2-metoxipropionoico (57 mg, 0.55 mmol) en cloruro de metileno (3 ml). La soluci´n resultante se dejó agitar a temperatura de la sala de un día para

otro, se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), se lavó con 2N de hidróxido de sodio (2 x 5 ml), agua (5 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. Las espumas resultantes se purificaron usando cromatografía de destello en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de metanol/cloruro de metileno (0/100-3/97) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (100%); Espectro ^{1}H NMR: 1.34 (d, 3H), 1.64-1.72 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.25-3.47 (m, 2H), 3.86-3.97 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.21-4.23 (m, 1H), 4.88-4.91 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.33 (s,1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489.

El material de partida *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina se obtuvo de la sal diclorhidrato correspondiente (Ejemplo 1) mediante un desarrollo acuoso básico a pH=11.5 y extracción de la capa acuosa mediante diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para producir la amina libre como una espuma blanca; Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.78-1.85 (m, 2H+1NH), 2.18 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.61 (m, 1H), 7.03 (s,1H), 7.15 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.69 (s, 1NH); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

Ejemplo 13

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2R)-2-metoxipropanoil] piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina**

(Proceso (a))

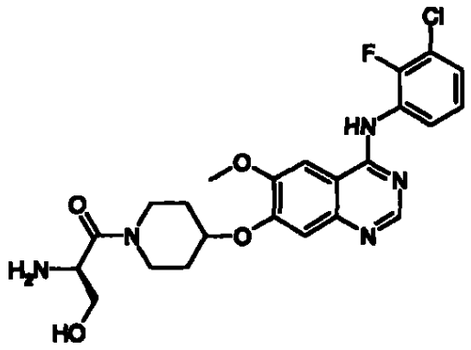
El método descrito en Ejemplo 12 se repitió usando ácido (R)-(+)-2-metoxipropiónico (57 mg, 0.55 mmol) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (82%); Espectro ^{1}H NMR: 1.24 (d, 3H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.22-3.47 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 7.27-7.30 (dd, 1H), 7.35 (s,1H), 7.47 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489.

Ejemplo 14

(2*R*)-2-Amino-3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-

il}oxi)piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-ol

(Proceso (a))



TBTU (709 mg, 1.87 mmol) se agregó a una solución agitada de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (500 mg, 1.24mmol), DIPEA (0.648ml, 3.72 mmol) y *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-D-serina (280 mg, 1.36 mmol) en cloruro de metileno (3 ml). La solución resultante se dejó agitar a temperatura de la sala de un día para otro, se diluyó con cloruro de metileno (20 ml), se lavó con 2N NaOH (2 x 5 ml), agua (5 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La espuma resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). La solución resultante se dejó reposar a temperatura de la sala durante 1 hora, se concentró y se purificó por LCMS preparativa desencadenada por masa para producir el compuesto del título (42.5%); Espectro ^{1}H NMR: 1.58-1.72 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 3.24-3.44 (m, 2H), 3.80-4.03 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.77 (m, 1H), 4.91-4. 94 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 490.

Ejemplo 15

(2*S*)-2-Amino-3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-ol

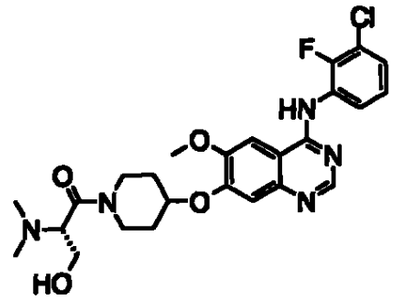
El método descrito en Ejemplo 14 se repitió pero usando *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-serina (280 mg, 1.36 mmol) para obtener el producto del título (32%); Espectro ^{1}H NMR: 1.58-1.73 (m, 2H), 2.01-2.08 (m, 2H), 3.24-3.44 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.93-4.96 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.82 (s,

1H), 8.37 (s, 1H), 9.67 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 490.

Ejemplo 16

(2*S*)-3-[4-({4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-2-(dimetilamino)-3-oxopropan-1-ol

(Proceso (d))



$NaCNBH_3$ sólido (38.3 mg, 0.614 mmol) se agregó a una solución agitada de (2*S*)-2-amino-3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-ol (150 mg, 0.307 mmol, Ejemplo 15), trihidrato de acetato de sodio (251 mg, 3.07mmol), formaldehído 37% (acuoso) (2.5 ml) y ácido acético (184 mg, 3.07 mmol) a 0-5°C. La solución resultante se dejó calentar a temperatura de la sala y agitar durante 1 hora. La mezcla se evaporó entonces y el residuo amarillo resultante se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de diclorometane/7N amoníaco en metanol (100/0-85/15). Fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron para producir el compuesto del título como un sólido blanco (26%); Espectro ^{1}H NMR: 1.52-1.69 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 2H), 2.28-2.30 (2 x s, 6H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.53-3.76 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.92-4.94 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 518.

Ejemplo 17

(2R)-3-[4-({4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-2-(dimetilamino)-3-oxopropan-1-ol

(Proceso (d))

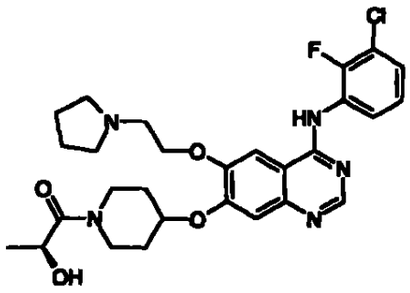
El proceso descrito en Ejemplo 16 se repitió usando (2R)-2-amino-3-

[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-ol (150 mg, 0.307 mmol, Ejemplo 14) para producir el compuesto del título (32%); Espectro ^{1}H NMR: 1.58-1.69 (m, 2H), 1.93-2.06 (m, 2H), 2.26-2.28 (2 x s, 6H), 3.17-3.20 (m, 2H), 3.53-3.74 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.66 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 518.

Ejemplo 18

(2*S*)-1-(4-{[4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi) quinazolin-7-il]oxi}piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ol

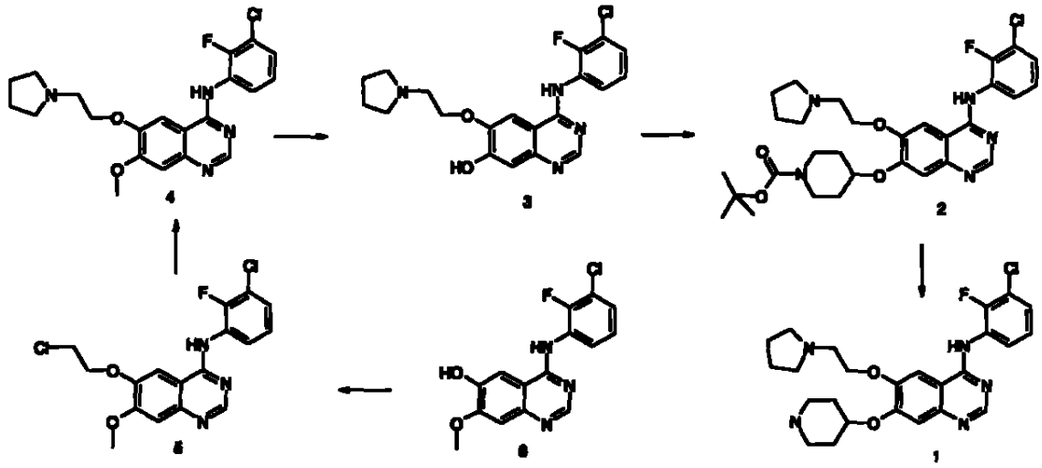
(Proceso (b))



Cloruro de (S)-(-)-2-acetoxiproprionilo (0.131 g, 0.87 mmol) se agregó a una solución agitada de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-(piperidin-4-iloxi)-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-4-amina triclorhidrato (220 mg, 0.395 mmol) y trietilamina (0.110 ml, 0.79 mmol) en cloruro de metileno (10ml) a -10°C. La solución resultante se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante 30 minutos. La solución amarilla resultante se diluyó con cloruro de metileno (10 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. La espuma resultante se disolvió en THF (1 ml) y se agregó pirrolidina (1 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 horas, se evaporó y los residuos se purificaron por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con diclorometane/7N amoníaco en metanol (95/5). Fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron para obtener el producto del título como un sólido blanco. (0.099 g, 45.6%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO-d_6): δ 1.20 (d, 3H), 1.52-1.82 (m, 6H), 1.86-2.08 (m, 4H), 3.24-3.50 (m, 4H), 3.74-3.86 (m, 2H), 4.28 (m,

2H), 4.45 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 3H), 7.27 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 558.

El *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-(piperidin-4-iloxi)-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-4-amina triclorhidrato usado como material de partida (1) se preparó en la siguiente forma:



1,2-Dicloroetano (5 ml) se agregó a una suspensión agitada de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina **6** (2.0 g, 6.27 mmol, preparada como se describe en Ejemplo de Referencia 2 de WO03/082831) y carbonato de potasio (1.39 g, 10.0 mmol) en DMF (10 ml), y la suspensión resultante se calentó a 60°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad para proporcionar **5** (2.39 g, 100%) como un aceite marrón, el cual se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 382.

Pirrolidina (4.44 g, 5.13 ml, 62.5 mmol) se agregó a una solución agitada **5** (2.38 g, 6.25 mmol) en DMF (30 ml) y la solución marrón pálido resultante se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad usando un evaporador rotatorio y bajo vacío para proporcionar **4** (2.6 g, 100%) como una espuma marrón; Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 417.

Intermedio **4** (2.60 g, 6.3 mmol) se agregó clorhidrato de piridinio líquido puro (3.6 g, 31.3 mmol) a 170°C durante un período de 5 minutos.

La mezcla de reacción se dejó agitar a 170°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala y el sólido resultante se suspendió en agua (30ml) y el precipitado negro resultante se eliminó mediante filtración. El pH del filtrado se incrementó a 7 con amoníaco acuoso concentrado y la solución resultante se evaporó a sequedad. El sólido color crema resultante se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de diclorometano/7N amoníaco en metanol (100/0-85/15). Fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron para producir **3** como una espuma verde pálido (1.62 g, 64%). Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

Di-*terc*-butilazodicarboxilato (0.571 g, 2.48 mmol) se agregó a una solución agitada **3** (500 mg, 1.24 mmol), 4-hidroxi-1-*terc*-butoxicarbonilpiperidina (374 mg, 1.86 mmol) y trifenilfosfina (660 mg, 2.48 mmol) en THF (10 ml) a 0°C durante 5 minutos. La solución amarilla resultante se dejó calentar a temperatura de la sala y, seguidamente, se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y los residuos se purificaron por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/7N amoníaco en metanol (100/0-95/5). Fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron para producir **2** como un aceite verde pálido (0.52 g, 72%); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 586.

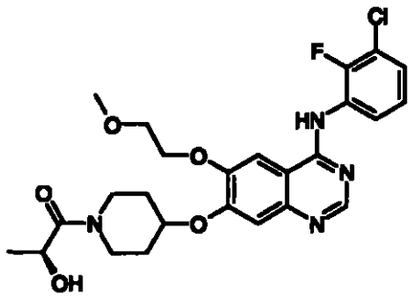
TFA (1 ml) se agregó a una solución agitada **2** (220 mg, 0.395 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a 0°C durante 5 minutos. La solución amarilla resultante se dejó calentar a temperatura de la sala y agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y los residuos se re-disolvieron en cloruro de metileno (10 ml). Se agregó éter etílico (10 ml) seguido por 4.0 M de solución de HCl en dioxano (2 ml). El precipitado blanco y espeso resultante se recogió por filtración, se lavó con éter etílico (3 x 2 ml) y se secó a un peso constante para producir *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-(piperidin-4-iloxi)-6-(2-pirrolidin-1-iletoxi)quinazolin-4-amina triclorhidrato (**1**) como un sólido blanco, el cual se utilizó sin

purificación posterior (0.48 g, 100%); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 486.

Ejemplo 19

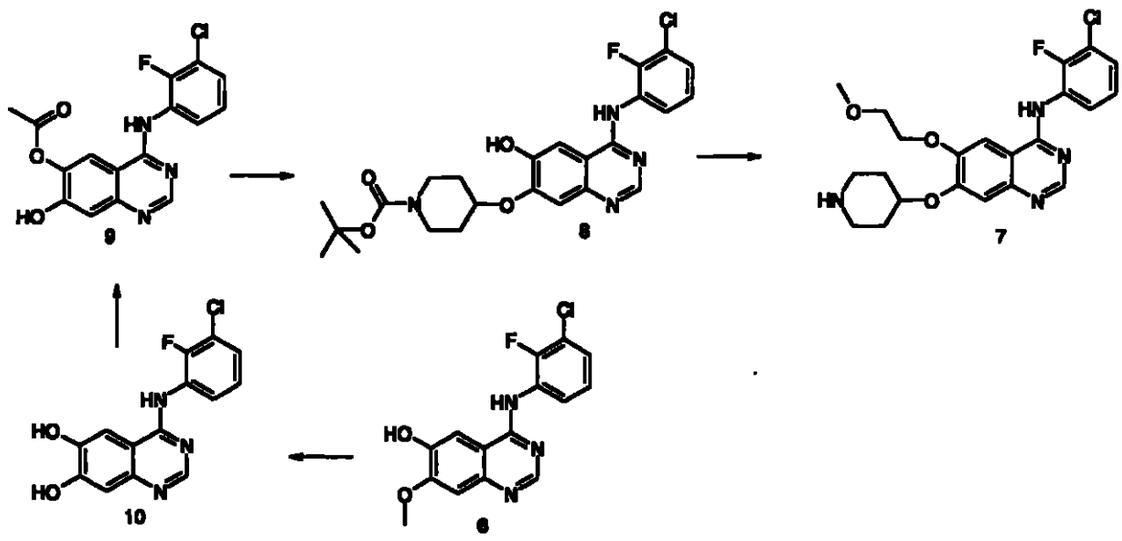
(2S)-1-(4-{[4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-(2-metoxietoxi)quinazolin-7-il]oxi}piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



TBTU (200 mg, 0.525 mmol) se agregó a una solución agitada de *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato (180 mg, 0.404 mmol), ácido L-(+)-láctico (37 mg, 0.44 mmol) y DIPEA (0.091 ml, 0.525 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La solución resultante se agitó a temperatura de la sala durante 2 horas, luego se diluyó con cloruro de metileno (10 ml). Esta solución se lavó con 2N NaOH (2 x 5 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó. Los residuos se purificaron por cromatografía de destello en gel de sílice eluyendo con cloruro de metileno/7N amoníaco en metanol (95/5) para obtener el producto del título como un sólido blanco (89 mg, 42.6%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO- d_6): δ1.21 (d, 3H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.86-2.07 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.77-3.92 (m,5H), 4.27 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.90-4.92 (m, 3H), 7.29 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.63 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 519.

El *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato (intermedio 7 en el siguiente esquema de reacción) usado como material de partida se preparó en la siguiente forma:



4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina sólida **6** (1.00 g, 3.13 mmol) se agregó a clorhidrato de piridinio líquido puro (3.62 g, 31.3 mmol) a 170°C durante un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 170°C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura de la sala. A continuación, la mezcla se suspendió en agua (30 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (5 ml), éter dietílico (5 ml) y se secó a un peso constante en un horno de vacío a 50°C para proporcionar **10** como un sólido crema (0.71 g, 77%); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 306.

Anhídrido acético (117 mg, 1.15 mmol) y una solución de NaOH (46 mg, 1.15 mmol) en agua (3 ml) se agregaron a una suspensión agitada de **10** (350 mg, 1.15 mmol) en THF (3 ml) a -10°C. La mezcla resultante de dos fases se agitó a temperatura de la sala durante 2 horas. La fase orgánica se reservó, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a sequedad. La espuma color crema resultante se trituró con acetonitrilo (3 ml), se enfrió a 0°C y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a un peso constante a 40°C en un horno de vacío para producir **9** como un sólido de color crema (232 mg, 68%); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 348.

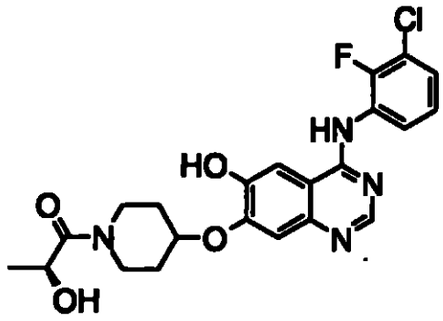
Di-*terc*-butilazodicarboxilato sólido (364 mg, 1.58 mmol) se agregó a una solución agitada **9** (250 mg, 0.72 mmol), trifenilfosfina (420 mg, 1.58 mmol) y 4-hidroxi-1-*terc*-butoxicarbonilpiperidina (289 mg, 1.44 mmol) en THF (10 ml) a temperatura de la sala durante 5 minutos. La solución

amarilla resultante se agitó a temperatura de la sala durante 2 horas y se concentró para proporcionar una espuma amarilla. La espuma se disolvió en 7N NH_3 en MeOH (5 ml) y se dejó reposar durante 1 hora. La solución se concentró y se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice (elución con una mezcla de DCM-MeOH 95/5) para producir **8** (138 mg, 39%) como una espuma color crema; Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489.

Di-*terc*-butilazodicarboxilato sólido (166 mg, 0.72 mmol) se agregó a una solución agitada **8** (115 mg, 0.24 mmol), trifenilfosfina (0.191 g, 0.72 mmol) y 2-metoxietanol (55 mg, 0.72 mmol) en THF (2 ml) a temperatura de la sala durante 5 minutos. La solución amarilla resultante se agitó a temperatura de la sala durante 2 horas, luego se concentró a una espuma amarilla. Ésta se disolvió en DCM (1 ml), se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y se dejó reposar durante 1 hora. La solución se concentró y se purificó por LCMS preparativa desencadenada por masa para producir *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(2-metoxietoxi)-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina diclorhidrato (7) como un sólido blanco (80 mg, 77%); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 447. 13.

Ejemplo 20

4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-7-({1-[(2*S*)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-6-ol



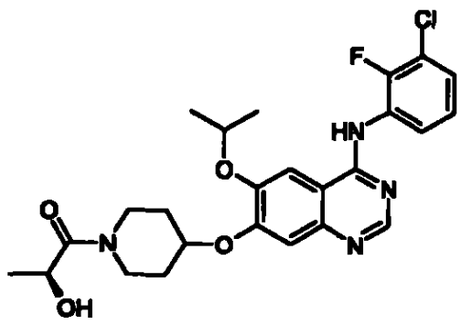
Yoduro de litio sólido (2.11 g, 15.8 mmol) se agregó a 2,4,6-colidina agitada pura (5 ml) a 130°C. La solución amarilla resultante se calentó a 130°C durante 1 hora. (2*S*)-1-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol sólido (1.5 g, 3.17 mmol, Ejemplo 4[5]) durante un período de 10 minutos. La solución resultante se agitó a 130°C durante 16 horas para producir un precipitado

sólido color marrón oscuro. El líquido se decantó y el sólido se purificó por LCMS preparativa desencadenada por masa para obtener el producto del título como un sólido marrón (1.30 g, 87%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO-d_6): δ1.21 (d, 3H), 1.61- 1.77 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.45 (s, 2H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 461.

Ejemplo 21

(2S)-1-[4-({4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-isopropoxiquinazolin-7-il} oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (f))



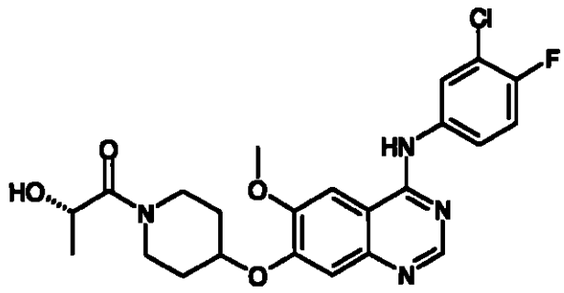
Di-*terc*-butilazodicarboxilato sólido (225 mg, 0.98 mmol) se agregó a una solución agitada de 2-propanol (0.074 ml, 0.98 mmol) y trifenilfosfina (260 mg, 0.98 mmol) en THF (1 ml) a 0°C durante 5 minutos. La solución amarilla resultante se dejó calentar a temperatura de la sala y se agregó 4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-7-({1-[(2*S*)-2-hidroxipropanoil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-6-ol (250 mg, 0.33 mmol, Ejemplo 20). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas, se enfrió y se evaporó. Los residuos se purificaron por LCMS preparativa desencadenada por masa (***"mass-triggered preparative LCMS"***) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 45.7%); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$): δ1.37 (d, 3H), 1.43 (d, 6H), 1.61-1.72 (m, 2H), 1.95-2.07 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.69 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 503.

Ejemplo 22

(2*S*)-1-[4-({4-[(3-Cloro-4-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)

piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol.

(Proceso (a))



HATU (190 mg, 0.5 mmol) se agregó a una solución agitada de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato (200 mg, 0.456 mmol), ácido L-(+)-láctico (45 mg, 0.5 mmol) y N-metilmorfolina (0.15ml, 1.39mmol) in DMF (10 ml) a temperatura de la sala. Luego de 2 horas la mezcla se evaporó a sequedad y los residuos se purificaron por cromatografía de columna en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de diclorometano/metanol (99/1-90/10). Fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron a una goma. Ésta se trituró con éter dietílico (10 ml) y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó bajo alto vacío para obtener el producto del título como un polvo blanco. (54.2 mg, 25%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.1-1.3 (m, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.0-3.60 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.7-7. 8 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.0- 8.1 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.87 (bs, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475.

El *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi) quinazolin-4-amina clorhidrato usado como material de partida se preparó en la siguiente forma:

Di-*terc*-butilazodicarboxilato (1.64g, 7.14 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se agregó lentamente a una suspensión agitada de 4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-ol (1.0g, 4.76 mmol, preparado como se describe en WO2004041829, Ejemplo 1 allí (preparación de materiales de partida)), 4-hidroxi-1-*terc*-butoxicarbonilpiperidina (1.44g, 7.14mmol) y trifenilfosfina (1.87g, 7.14mmol) en cloruro de metileno (50ml) a 5°C bajo una atmósfera

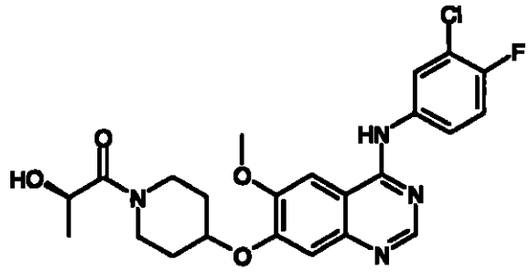
de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces y se purificó por cromatografía de destello en sílice eluyendo con mezclas crecientemente polares de isohexano/acetato de etilo/trietilamina (75/24/1 seguido por 0/99/1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron bajo vacío para producir *terc*-butil 4-[(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]piperidin-1-carboxilato como un sólido blanco (1.75g, 93.4%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.40 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 2H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.92 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.83 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 394.

4.0M HCl en dioxano (1 ml) se agregó a una suspensión de *terc*-butil 4-[(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]piperidin-1-carboxilato (331mg, 0.84mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (134.5mg) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 70°C durante 4 horas. El precipitado resultante se filtró en caliente, se lavó con acetonitrilo y se secó bajo vacío para producir *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato (566mg); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

Ejemplo 23

(2*R*)-1-[4-({4-[3-Cloro-4-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



Ácido D-láctico se acopló con *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato usando las mismas condiciones a las descritas en Ejemplo 22 para obtener el producto del

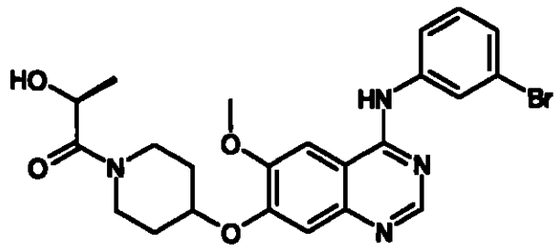
234
230

título; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.50 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.8 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.7-7.85 (m, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.55 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475; punto de fusión 143.6°C.

Ejemplo 24

(2*S*)-1-[4-({4-[3-Bromoanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



N-(3-Bromofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con ácido L-(+)-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.60 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.45 (m,1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 501, 503.

El material de partida *N*-(3-bromofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se preparó en la siguiente forma.

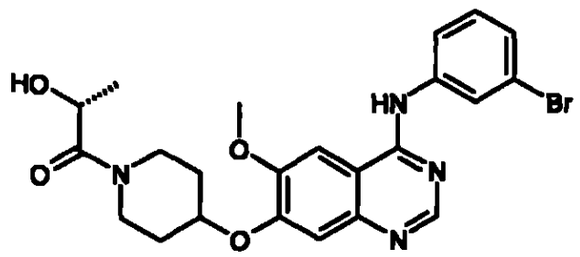
terc-Butil 4-[(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]piperidin-1-carboxilato se acopló con 3-bromoanilina usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 21 (preparación de materiales de partida) para la preparación de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato, para producir *N*-(3-bromofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6): 1.8-2.1 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 2H), 3.0-3.35 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.88 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.2 (bs, 2H), 11.7 (s, 1H); Espectro de Masa:

$(M+H)^+$ 431.

Ejemplo 25

(2*R*)-1-[4-({4-[3-Bromoanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))

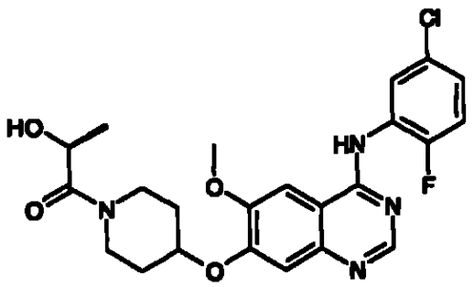


N-(3-bromofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con ácido D-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 501, 503.

Ejemplo 26

(2*S*)-1-[4-({4-[5-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il} oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



N-(5-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con ácido L-(+)-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.5-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.60 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s,

3H), 4.45 (m, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.3-7.45 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.95 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475.

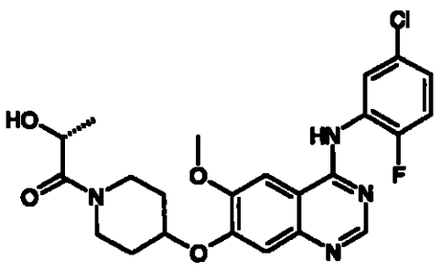
El material inicial *N*-(5-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se preparó en la siguiente forma.

terc-Butil 4-[(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]piperidin-1-carboxilato se acopló con 2-fluoro-5-cloroanilina usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 (preparación de materiales de partida) para la preparación de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato, para producir *N*-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.8-2.1 (m, 2H), 2.1-2.35 (m, 2H), 3.0-3.35 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.8-5.0 (m, 1H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.55-7.75 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.22 (bs, 2H), 11.94 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

Ejemplo 27

(2*R*)-1-[4-({4-[5-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



N-(5-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con ácido D-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.25-7.45 (m, 3H), 7.7 (dd, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.55 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475.

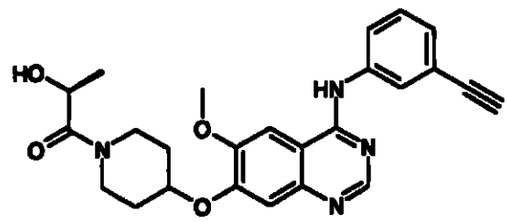
Ejemplo 28

(2S)-1-[4-({4-[3-Etinilanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-

233

il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



N-(3-Etinilfenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con ácido L-(+)-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 9.48 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 447.

El *N*-(3-etinilfenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato usado como material de partida se preparó en la siguiente forma:

terc-Butil 4-[(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]piperidin-1-carboxilato se acopló con 3-etinilanilina usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 (preparación de materiales de partida) para la preparación de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato, para producir *N*-(3-etinilfenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.85-2.1 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 2H), 3.0-3.35 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.25 (s, 1H), 4.8-4.95 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.22 (bs, 2H), 11.68 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 375.

Ejemplo 29

(2*R*)-1-[4-[{4-[(3-Etinilanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))

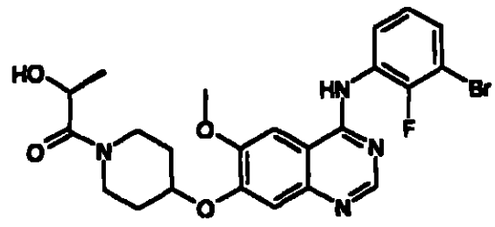
N-(3-Etinilfenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina

clorhidrato se acopló con ácido D-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 28 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m,2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.47 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 447.

Ejemplo 30

(2*S*)-1-[4-({4-[3-Bromo-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



N-(3-Bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con ácido L-(+)-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.48-7.65 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.6 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 521.

El material de partida *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se preparó en la siguiente forma:

terc-Butil 4-[(4-cloro-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi]piperidina-1-carboxilato se acopló con *terc*-butil (3-bromo-2-fluorofenil)carbamato usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 (preparación de materiales de partida) para la preparación de *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato, para producir

N-(3-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.85-2.1 (m, 2H), 2.1-2.32 (m, 2H), 3.0-3.35 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.83-5.0 (m, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.5-7.65 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.15 (bs, 2H), 11.86 (s, 1H); Espectro de Masa:$(M+H)^+$ 447.12.

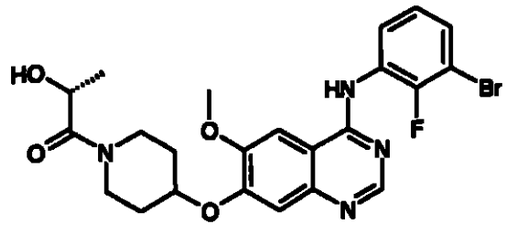
El material de partida *terc*-butil (3-bromo-2-fluorofenil)carbamato se preparó en la siguiente forma. Trietilamina (0.6 ml) se agregó a una solución agitada de ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico (438 mg, 2mmol) en *terc*-butanol (10 ml). A continuación se agregó azida de difenil fosforilo (1 ml, 4.6mmol) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo de un día para otro.

La solución se evaporó a sequedad y se destiló a una temperatura fija (***"azeotroped"***) con tolueno. Los residuos se purificaron entonces por cromatografía de destello en sílice eluyendo con acetato de etilo/i-hexano (10/90). Las fracciones que contenían el producto requerido se combinaron y se evaporaron para producir *terc*-butil (3-bromo-2-fluorofenil)carbamato como un sólido blanco (330mg); Espectro ^{1}H NMR: ($CDCl_3$) 1.5 (s, 9H), 6.4 (s, 1H), 7.1-7.25 (m, 1H), 7.7 (dd, 1H).

Ejemplo 31

(2*R*)-1-[4-({4-[3-Bromo-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



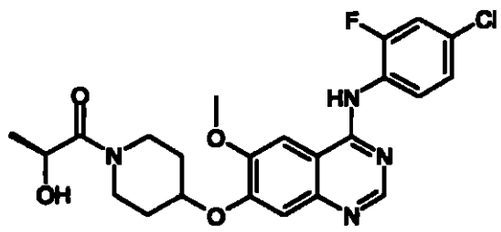
N-(3-Bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con ácido D-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.95 (s,

3H), 4.45 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.48-7.65 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 521.

Ejemplo 32

(2S)-1-[4-({4-[(4-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il} oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (a))



N-(4-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con ácido L-(+)-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.44 (pent, 1H), 4.8-5.0 (m, 2H), 7.25-7.4 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475; punto de fusión 149°C.

El material de partida *N*-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se preparó en la siguiente forma: 4-[(4-cloro-2-fluorofenil)amino]-6-metoxiquinazolin-7-ol (5g, 15.65 mmol, preparado como se describe en WO 2001/077085) se disolvió en DMA (200 ml). Se agregaron *terc*-butil (4-metanosulfoniloxi)piperidin-1-carboxilato (6.55 g, 23.5 mmol) y fluoruro de cesio (7.09 g, 46.95 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C con agitación simultánea. El disolvente se evaporó, y el residuo se dividió en porciones entre agua (200ml) y EtOAc (200ml). Los orgánicos se lavaron con agua (2x100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para producir *terc*-butil 4-({4-[4-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-carboxilato (7.23 g, 91.9%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO-d_6): 1.4 (d, 9H),

224
237

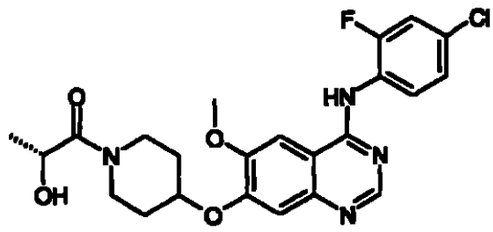
1.5-1.7 (m, 2H), 1.8-2.1 (m, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.32 (s,1H), 9.5 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 503.

Una solución de 4M cloruro de hidrógeno en dioxano (100 ml) se agregó a una solución agitada de *terc*-butil 4-({4-[4-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-carboxilato (7.23g, 14.4 mmol) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 hora, luego se concentró a la ½ del volumen. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó bajo vacío para producir *N*-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato como un sólido blanco (4.42 g, 76.3%); Espectro ^{1}H NMR: (DMSO-d_6): 1.90-2.10 (m, 2H), 2.10-2.32 (m, 2H), 3.00-3.35 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.90 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 3H), 8.48 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.30 (bs, 2H), 11.90 (bs, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 403.

Ejemplo 33

(2*R*)-1-[4-({4-[4-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso) a))



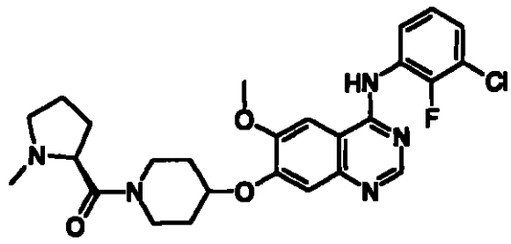
N-(4-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con ácido D-láctico usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.2 (d, 3H), 1.45-1.8 (m, 2H), 1.9-2.15 (m, 2H), 3.1-3.55 (m, 2H + H_2O), 3.7-4.1 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.43 (pent, 1H), 4.80-4.98 (m, 2H), 7.25-7.4 (m, 2H), 7.45-7.65 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.5 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475;

punto de fusión 118°C.

Ejemplo 34

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina**

(Proceso) a))

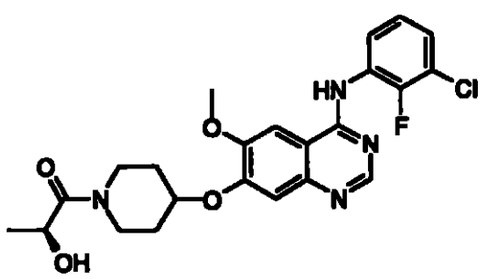


N-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina clorhidrato se acopló con *N*-metil-1-prolina usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 2 para obtener el producto del título como un polvo blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.4-1.9 (m,5H), 1.9-2.20 (m, 7H), 2.9-3.05 (m, 1H), 3.05 - 3.25 (m, 2H), 3.25-3.65 (m, 1H + H_2O), 3.75-4.2 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.75-5.0 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.65 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 514; punto de fusión 193°C.

Ejemplo 35

(2S)-1-[4-({4-[3-Cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il)oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol

(Proceso (b))



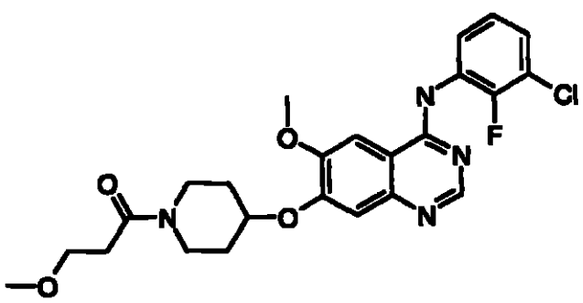
N-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina (500 mg, 1.05 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (128 mg, 1.05 mmol) se agitaron en acetonitrilo (2.5 ml) y se agregó diisopropiletilamina (0.366 ml, 2.10 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota una solución de cloruro de (S)-(-)-2-acetoxipropionilo (0.166 ml, 1.31

mmol) en acetonitrilo (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó entonces a esta temperatura durante 0.5 hora. Se agregaron agua (1.0 ml) e hidróxido de potasio (0.641 ml de una solución 49% p/p en agua) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Las capas se separaron y la capa orgánica se diluyó con acetato de etilo (2.5 ml). Se agregó agua seguida por ácido acético glacial (0.210 ml). La mezcla se agitó y se repartió en porciones. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto del título (215mg, 43%) como un sólido blanco; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.19 (d, 3H), 1.48-1.75 (m, 2H), 1.94-2.13 (m, 2H), 3.21-3.53 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78-4.06 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.83-4.99 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 475.

Ejemplo 36

***N*-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina**

(Proceso (b))



N-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-amina se acopló con cloruro de 3-metoxipropionilo usando un proceso análogo al descrito en Ejemplo 35, excepto que luego de la adición del agua y el hidróxido de potasio a la conclusión de la reacción de acoplamiento, las capas se separaron directamente y el producto se extrajo y se aisló como se describe en Ejemplo 35 para obtener el producto del título; Espectro ^{1}H NMR: (DMSO d_6) 1.59 (m, 1H); 1.69 (m, 1H); 2.04 (m, 2H); 2.61 (t, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.26 (m, 1H); 3.41 (m, 1H); 3.57 (t, 2H); 3.77 (m, 1H); 3.95 (m, 4H); 4.90 (m, 1H); 7.29 (m, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.53 (m,

1H); 7.83 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 9.63 (s, 1H). Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 489.

Ejemplo 37

Composiciones Farmacéuticas

Lo siguiente ilustra formulaciones farmacéuticas representativas de la invención como se define aquí (designándose el ingrediente activo "Compuesto X"), las cuales pueden prepararse, para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)	Tableta I	mg/tableta
	Compuesto X.....	100
	Lactosa Ph.Eur.....	182.75
	Croscarmelosa sódica.....	12.0
	Pasta de almidón de maíz (5% p/v).....	2.25
	Estearato de magnesio.....	3.0

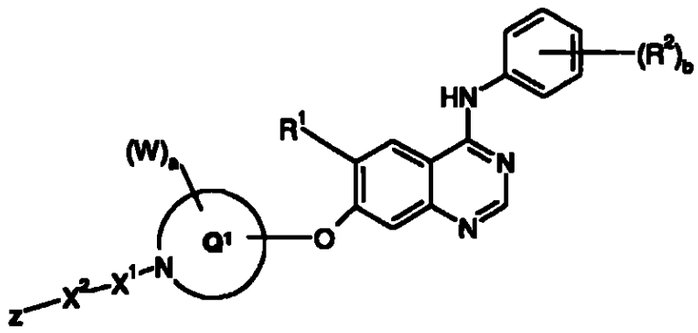
(b)	Inyección I	(50 mg/ml)
	Compuesto X.....	5.0% p/v
	1M solución de hidróxido de sodio	15.0% v/v
	0.1M ácido clorhídrico (para ajustar pH a 7.6)	
	Polietilen glicol 400.....	4.5% p/v
	Agua para inyección a 100%.	

Las composiciones anteriores pueden prepararse por procedimientos tradicionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Por ejemplo, la tableta I puede prepararse combinando los componentes y comprimiendo la mezcla en una tableta.

245
241

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I:



en donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, o de un grupo de la fórmula:

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

En donde X^3 es un enlace directo o es O, y Q^2 es (3-7C) cicloalquilo, (3-7C) cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO, SO_2, $N(R^3)$, CO, $CH(OR^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, $SO_2N(R^3)$, $N(R^3)SO_2$, CH=CH y C≡C en donde R^3 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó HC≡ un sustituyente seleccionado de halogeno, carboxi, carbamoilo, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo o de un grupo de la fórmula:

$$Q^3\text{-}X^4\text{-}$$

en donde X^3 es un enlace directo o se selecciona de CO y $N(R^4)CO$,

en donde R^4 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^4 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, oxo, tioxo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil] carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^5-Q^4$$

en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, S, SO, SO_2, $N(R^5)$, CO, $CH(OR^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$, $SO_2N(R^5)$, $N(R^5)SO_2$, $C(R^5)_2O$, $C(R^5)_2S$ y $C(R^5)_2N(R^5)$, en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^4 es (3-7C) cicloalquilo, (3-7C) cicloalquil-(1-6C)alquilo, (3-7C)cicloalquenilo, (3-7C)cicloalquenil-(1-6C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, formilo, mercapto, sulfamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-

6C)alcanosulfonilamino, y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^6-R^6$$

en donde X^6 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^7)$ y C(O), en donde R^7 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^6 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, carboxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alkanoilamino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo, carbamoil-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilcarbamoil-(1-6C)alquilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoil-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoil-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxicarbonil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo o tioxo ;

b es 1, 2, 3, 4 ó 5;

cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, ciano, nitro, hidroxi, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, trifluorometilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxicarbonilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino y un grupo de la fórmula:

$$-X^7-R^8$$

en donde X^7 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^9)$, en donde R^9 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^8 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo, di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo, (2-6C)alcanoilamino-(1-6C)alquilo o (1-

6C)alcoxicarbonilamino-(1-6C)alquilo;

Q^1 es piperidinilo;

a es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, oxo, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

$$-X^8-R^{10}$$

en donde X^8 es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{11})$, en donde R^{11} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^{10} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, N-(1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo o N,N-di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo;

X^1 se selecciona de CO y SO_2;

X^2 es un grupo de la fórmula:

$$-(CR^{12}R^{13})_p-(Q^5)_m-(CR^{14}R^{15})_q-$$

en donde m es 0 ó 1, p es 0, 1, 2, 3 ó 4 y q es 0, 1,2,3 ó 4,

cada uno de R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alquilo, amino, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino, y Q^5 se selecciona de (3-7C) cicloalquileno y (3-7C)cicloalquenileno,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino;

Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino y un grupo de la fórmula:

$$Q^6-X^9-$$

en donde X^9 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^{16})$, SO_2 y $SO_2N(R^{16})$, en donde R^{16} es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^6 es (3-7C) cicloalquilo, (3-7C)cicloalquil-(1-4C)alquilo, (3-7C) cicloalquenilo, (3-7C) cicloalquenil-(1-4C)alquilo, heterociclilo o heterociclil-(1-4C)alquilo;

a condición que cuando X^9 es un enlace directo, Q^6 sea heterociclilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea heterociclilo ,

y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente Z se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, S, SO,SO_2, $N(R^{17})$, CO, -C=C- y -C=C- en donde R^{17} es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en cualquier grupo Z, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, ciano, amino, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil] carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi, (2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquil-(2-6C)alcanoilamino, N-(1-6C)alquilsulfamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]sulfamoilo, (1-6C)alcanosulfonilamino y N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi, amino, formilo, mercapto, (1-6C)alquilo, (2-6C)alquenilo, (2-6C)alquinilo, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquiltio, (1-6C)alquilsulfinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (2-6C)alcanoilo, (2-6C)alcanoiloxi y de un grupo de la fórmula:

$$-X^{10}-R^{18}$$

en donde X^{10} es un enlace directo o se selecciona de O, CO, SO_2 y $N(R^{19})$, en donde R^{19} es hidrógeno o (1-4C)alquilo, y R^{18} es halógeno-(1-

4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi-(1-4C)alquilo, ciano-(1-4C)alquilo, amino-(1-4C)alquilo, N-(1-4C)alquilamino-(1-4C)alquilo y N,N-di-[(1-4C)alquil]amino-(1-4C)alquilo; a condición que:

cuando el grupo 4-anilino en Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino y R^1 es hidrógeno o (1-3C)alcoxi, entonces a sea 0 y Z se seleccione de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alcanosulfonilamino, N-(1-6C)alquil-(1-6C)alcanosulfonilamino, y un grupo de la fórmula Q^6-X^9-;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

2. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación1 en donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-6C)alcoxi, (2-6C)alqueniloxi, (2-6C)alquiniloxi, o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es un enlace directo o es O, y Q^2 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo, y en donde átomos de carbono adyacentes en cualquier cadena (2-6C)alquileno en un sustituyente R^1 se separan opcionalmente por la inserción en la cadena de un grupo seleccionado de O, $N(R^3)$, $CON(R^3)$, $N(R^3)CO$, CH=CH y C≡C en donde R^3 es hidrógeno o (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2=CH- ó HC≡C- en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en la posición terminal CH_2= ó HC≡ un sustituyente seleccionado de carbamoilo, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-6C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, ciano, carbamoilo, (1-

6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo y N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^5-Q^4$$

en donde X^5 es un enlace directo o se selecciona de O, $N(R^5)$, $CON(R^5)$, $N(R^5)CO$ y $C(R^5)_2O$, en donde R^5 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y Q^4 es heterociclilo o heterociclil-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, amino, carbamoilo, (1-6C)alquilo, (2-8C)alquenilo, (2-8C)alquinilo, (1-6C)alquilsulfonilo, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, N-(1-6C)alquilcarbamoilo, N,N-di-[(1-6C)alquil]carbamoilo, (2-6C)alcanoilo, o de un grupo de la fórmula:

$$-X^6-R^6$$

en donde X^6 es un enlace directo o se selecciona de O y $N(R^7)$, en donde R^7 es hidrógeno o (1-6C)alquilo, y R^6 es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo, ciano-(1-6C)alquilo, amino-(1-6C)alquilo, (1-6C)alquilamino-(1-6C)alquilo y di-[(1-6C)alquil]amino-(1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes oxo.

3. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi, (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi o de un grupo de la fórmula:

$$Q^2-X^3-$$

en donde X^3 es O, y Q^2 es azetidin-1-il-(2-4C)alquilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alquilo, piperidino-(2-4C)alquilo, piperazino-(2-4C)alquilo o morfolino-(2-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino, y (2-4C)alcanoilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1 sustituyente oxo.

4. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación1 en donde R^1 es (1-3C)alcoxi.

5. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:
b es 1, 2 ó 3; y
cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de fluoro, cloro, bromo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo y (2-4C)alquinilo.

6. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:
b es 1, 2 ó 3 y un R^2 está en la posición meta (3) en el grupo anilino en Fórmula 1 y es halógeno.

7. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en el compuesto de fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-bromoanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-etinilanilino y 3- bromoanilino.

8. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:
X^2 es un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})_q-(CR^{12aa}R^{13aa})-$, en donde

q es 1, 2 ó 3,

cada uno de R^{12}, R^{13} y R^{13aa}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo,

R^{12aa} se selecciona de amino, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo X^2, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi, amino, (1-6C)alcoxi, (1-6C)alquilamino y di-[(1-6C)alquil]amino.

9. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:
X^2 es un grupo de la fórmula $-(CR^{12}R^{13})_q-$, en donde

q es 1, 2, 3 ó 4,

cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno y (1-6C)alquilo, a condición que por lo menos uno de los grupos R^{12} ó R^{13} en X^2 sea (1-6C)alquilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 que se une a 2 átomos de carbono o cualquier grupo CH_3 que se une a un átomo de carbono en un sustituyente X^2 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente

seleccionado de hidroxi, y (1-6C)alcoxi.

10. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:

X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12a})-$,

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es (1-4C)alquilo.

11. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:

Z se selecciona de hidroxi, amino, (1-6C)alquilamino, di-[(1-6C)alquil]amino, (1-6C)alcoxi, hidroxi-(2-6C)alcoxi, (1-4C)alcoxi-(2-6C)alcoxi y un grupo de la fórmula:

$$Q^6\text{-}X^9\text{-}$$

en donde X^9 es un enlace directo y Q^6 es heterociclilo,

y a condición que cuando m, p y q son todos 0, entonces Z sea heterociclilo enlazado a X^1 por un átomo de carbono de anillo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z se selecciona de azetidinilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo, oxepanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo y homopiperazinilo,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un grupo Z, distinto de un grupo CH_2 en un anillo heterociclilo, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno o (1-4C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente Z lleva opcionalmente uno o más sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, hidroxi,

amino, formilo, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilsulfonilo, (1-4C)alquilamino, di-[(1-4C)alquil]amino y (2-4C)alcanoilo.

12. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:
Z es hidroxi o (1-4C)alcoxi; y
la sumatoria de m +p+q es por lo menos 1.

13. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde:

X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12a})-$, $-(CHR^{12a}CH_2)-$, $-(C(R^{12a})_2CH_2)-$, $-(CH_2C(R^{12a})_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12a})-$,

en donde cada R^{12a}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, es (1-4C)alquilo; y

Z es hidroxi o (1-4C)alcoxi.

14. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde:
Q^1 es piperidin-4-ilo;
a es 0 ó 1; y
W se selecciona de halógeno, hidroxi, (1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi.

15. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde X^1 es CO.

16. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal

farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación1 en donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, (1-6C)alcoxi, ciclopropil-(1-4C)alcoxi, ciclobutil-(1-4C)alcoxi, ciclopentil-(1-4C)alcoxi, ciclohexil-(1-6C)alcoxi, tetrahidrofuranil-(1-4C)alcoxi y tetrahidropiranil-(1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^1 lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno, o un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-4C)alcoxi;

b es 1, 2 ó 3;

cada R^2, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, ciano, hidroxi, trifluorometilo, (1-4C)alquilo, (2-4C)alquenilo, (2-4C)alquinilo y (1-4C)alcoxi;

Q^1 es piperidin-4-ilo;

a es 0, 1 ó 2;

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de halógeno, trifluorometilo, hidroxi, oxo, (1-6C)alquilo, (1-6C)alcoxi, y de un grupo de la fórmula:

$$-X^8-R^{10}$$

en donde X^8 es un enlace directo o es O, y R^{10} es halógeno-(1-6C)alquilo, hidroxi-(1-6C)alquilo o (1-6C)alcoxi-(1-6C)alquilo;

X^1 es CO;

X^2 es un grupo seleccionado de (3-6C)cicloalquileno, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-(CR^{12}R^{13})-$, $-(CR^{12}R^{13}CH_2)-$ y $-(CH_2CR^{12}R^{13})-$,

en donde cada uno de R^{12} y R^{13}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, se selecciona de hidrógeno, (1-4C)alquilo, hidroxi-(1-4C)alquilo, y (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo, a condición que R^{12} y R^{13} no sean ambos hidrógeno,

y en donde cualquier grupo CH_2 en un grupo (3-6C)cicloalquileno en X^2 lleva opcionalmente en cada dicho CH_2 o grupo uno o más sustituyentes (1-4C)alquilo o un sustituyente seleccionado de hidroxi, (1-4C)alcoxi, hidroxi-(1-4C)alquilo, y (1-3C)alcoxi-(1-4C)alquilo; y

Z se selecciona de hidroxi y (1-4C)alcoxi;

a condición que:

cuando el grupo 4-anilino en Fórmula I es 4-bromo-2-fluoroanilino o 4-cloro-2-fluoroanilino, R^1 es hidrógeno o (1-3C)alcoxi, y X^1 es CO, entonces **a** sea 0.

17. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación1 en donde:

el grupo 4-anilino en el anillo de quinazolina en Fórmula I se selecciona de 3-cloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-bromoanilino y 3-etinilanilino;

R^1 se selecciona de (1-4C)alcoxi, hidroxi-(2-4C)alcoxi, (1-3C)alcoxi-(2-4C)alcoxi o de un grupo de la fórmula:

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

en donde X^3 es O, y Q^2 es azetidin-1-il-(2-4C)alquilo, pirrolidin-1-il-(2-4C)alquilo, piperidino-(2-4C)alquilo, piperazino-(2-4C)alquilo o morfolino-(2-4C)alquilo,

y en donde cualquier grupo heterociclilo en un sustituyente en R^1 lleva opcionalmente 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, amino, (1-4C)alquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]amino;

Z es hidroxi o (1-4C)alcoxi;

Q^1 es piperidin-4-ilo;

a es 0 ó 1;

cada W, los cuales pueden ser los mismos o diferentes se selecciona de hidroxi, (1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi;

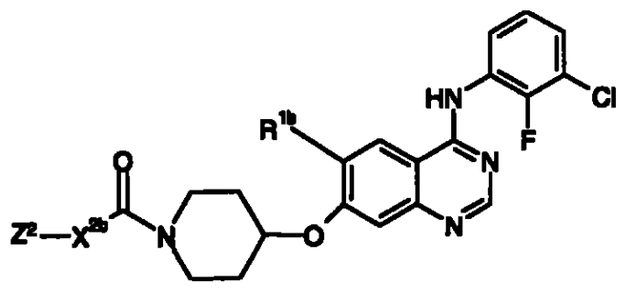
X^1 es CO;

X^2 se selecciona de un grupo de la fórmula $-(CHR^{12a})-$ y $-(CH_2CHR^{12b})-$,

en donde R^{12a} es (1-4C)alquilo,

y en donde R^{12b} se selecciona de amino, (1-4C)alquilamino y di-[(1-4C)alquil]-amino.

18. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula Id:



Id

en donde:

R^{1b} es (1-4C)alcoxi,

y en donde cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un sustituyente R^{1b} lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 uno o más sustituyentes halógeno, o cualquier grupo CH_2 ó CH_3 en un R^1, que no se une a un átomo de oxígeno, lleva opcionalmente en cada dicho grupo CH_2 ó CH_3 un sustituyente seleccionado de hidroxi y (1-3C)alcoxi;

X^{2b} se selecciona de un grupo de la fórmula $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CHR^{12})-$, $-(CHR^{12}CH_2)-$ y $-(CH_2CHR^{12})-$,

en donde R^{12} se selecciona de (1-3C)alquilo, hidroxi-(1-3C)alquilo y (1-3C)alcoxi-(1-3C)alquilo; y

Z^2 se selecciona de hidroxi, (1-3C)alcoxi, hidroxi-(2-3C)alcoxi, (1-3C)alcoxi-(2-3C)alcoxi, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, 1,3-dioxolanilo, tetrahidropiranilo y 1,4-dioxanilo;

y en donde cualquier grupo heterociclilo en Z^2-X^{2b} lleva opcionalmente 1 ó 2 sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados de fluoro, cloro, hidroxi, (1-3C)alquilo, (1-3C)alcoxi y (2-3C)alcanoilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

19. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la reivindicación18, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, en donde Z^2 es hidroxi y R^{12} es (1-3C)alquilo.

20. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la reivindicación 18, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, en donde:
R^{1b} es (1-3C)alcoxi; y
el grupo Z^2-X^{2b}- se selecciona de hidroximetilo, metoximetilo, (S)-1-hidroxietilo, (R)-1-hidroxietilo, (S)-1-metoxietilo y (R)-1-metoxietilo.

21. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-({1-[(dimetilamino)acetil]piperidin-4-il}oxi)-6-metoxiquinazolin-4-amina;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2-metoxietoxi)acetil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina;
2-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2-oxoetanol;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-{[1-(etoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}-6-metoxiquinazolin-4-amina;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(3-metoxipropanoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina;
3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-3-oxopropan-1-ol;
(2*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
(2*S*,3*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-3-metil-1-oxopentan-2-ol;

4-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2-metil-4-oxobutan-2-ol;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(tetrahidrofuran-2-ilcarbonil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina;
3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol;
(3*R*,5*S*)-1-acetil-5-{[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-carbonil}pirrolidin-3-ol; y
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(4-metilpiperazin-1-il) acetil]piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;
o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

22. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, seleccionado de:
N-(3-Cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-amina;
2-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2-oxoetanol;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-{[1-(etoxiacetil)piperidin-4-il]oxi}-6-metoxiquinazolin-4-amina;
(2*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol; y
3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-2,2-dimetil-3-oxopropan-1-ol;
(2*S*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-ol;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-{[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il] oxi}quinazolin-4-amina;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil] piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;
(2*R*)-1-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;

N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2*S*)-2-metoxipropanoil] piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-({1-[(2R)-2-metoxipropanoil] piperidin-4-il}oxi)quinazolin-4-amina;
(2R)-3-[4-({4-[3-cloro-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-2-(dimetilamino)-3-oxopropan-1-ol;
(2*S*)-1-[4-({4-[(3-cloro-4-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
(2*S*)-1-[4-({4-[3-bromoanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
(2*S*)-1-[4-({4-[3-bromo-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
(2*R*)-1-[4-({4-[3-bromo-2-fluoroanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi) piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol; y
(2*R*)-1-[4-({4-[3-bromoanilino]-6-metoxiquinazolin-7-il}oxi)piperidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol;
o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable.

23. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o su sal farmacéuticamente aceptable.

24. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

25. Un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, de

acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para uso como un medicamento.

26. Uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente tal como un humano.

27. Uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la manufactura de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas EGFR, que están involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación de células neoplásicas.

28. Uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la manufactura de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de tirosina cinasa EGFR en un animal de sangre caliente tal como un humano.

29. Uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de un cáncer en un animal de sangre caliente tal como un humano.

30. Un método para producir un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, tal como un humano, necesitado de tal tratamiento, que

comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

31. Un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores en un animal de sangre caliente tal como un humano, que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas EGFR, que están involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación y/o supervivencia de células neoplásicas, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

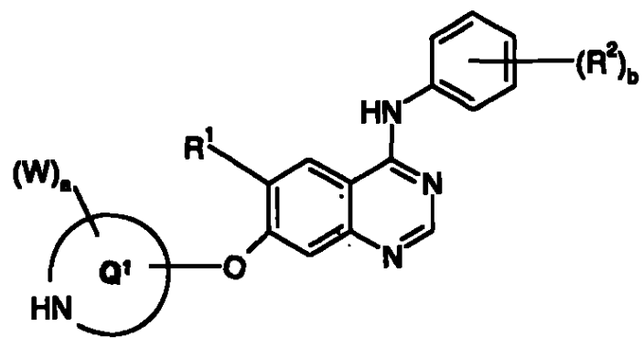
32. Un método para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de tirosina cinasa EGFR en un animal de sangre caliente tal como un humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

33. Un método para tratar un cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un humano, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23.

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

<u>Proceso (a):</u>

Para la preparación de compuestos de la Fórmula I en donde X^1 es CO, el acoplamiento de una quinazolina de la fórmula II o su sal:



II

en donde R^1, R^2, W, a, b y Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un ácido de la fórmula III, o su derivado reactivo:

$Z\text{-}X^2\text{-}COOH$

III

en donde Z y X^2 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario;

o

Proceso (b) la reacción de una quinazolina de la fórmula II, o su sal, como se define en relación con Proceso (a), con un compuesto de la fórmula IV:

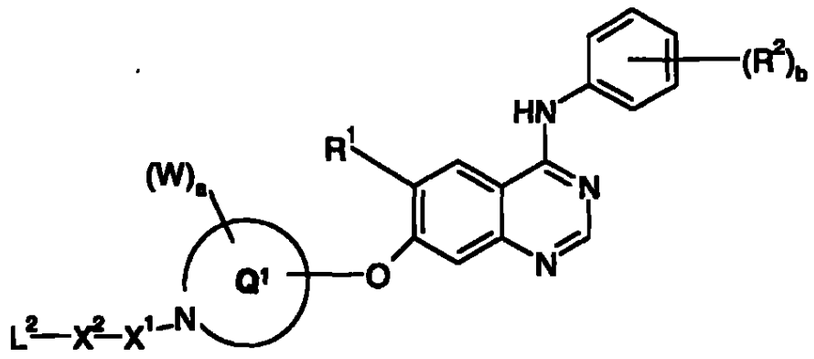
$Z\text{-}X^2\text{-}X^1\text{-}L^1$

IV

en donde L^1 es un grupo desplazable y Z, X^1 y X^2 son como se define en reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario;

o

Proceso (c) para la preparación de aquellos derivados de quinazolina de la Fórmula I en donde Z se enlaza a X^2 por nitrógeno, la reacción de un compuesto de la fórmula V:



V

en donde L^2 es un grupo desplazable y R^1, R^2, W, X^1, X^2, a, b y Q^1 tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la fórmula ZH, en donde Z es como se define anteriormente, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario; o

Proceso (d)

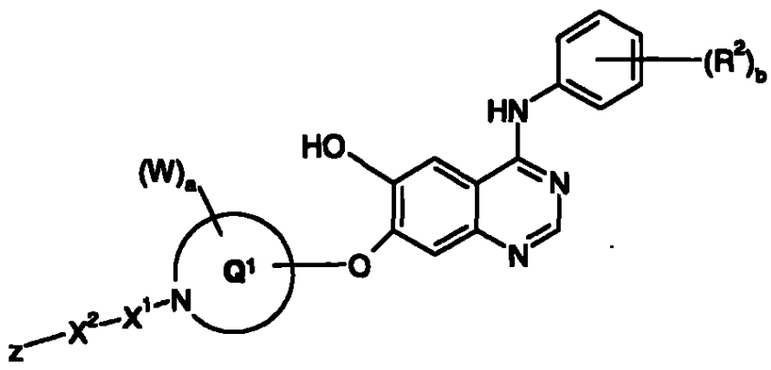
para la preparación de aquellos derivados de quinazolina que llevan un grupo mono- o di-(1-6C)alquilamino, la aminación reductora del derivado de quinazolina correspondiente de la Fórmula I, que contiene un grupo N-H usando formaldehído o un (2-6C)alcanolaldehído; o

Proceso (e)

para la producción de aquellos derivados de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1 es hidroxi, la escisión de un derivado de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1 es un grupo (1- 6C)alcoxi; o

Proceso (f)

para la producción de aquellos derivados de quinazolina de la Fórmula I en donde R^1 se enlaza al anillo de quinazolina por un átomo de oxígeno, acoplando un compuesto de la Fórmula VI:



VI

en donde R^2, W, X^1, X^2, Z, a, b y Q^1 son como se define en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario, con un compuesto de la fórmula $R^{1'}OH$, en donde el grupo $R^{1'}O$ es uno de los grupos enlazados a oxígeno como se define para R^1 en la reivindicación 1, excepto que cualquier grupo funcional se protege, si es necesario;

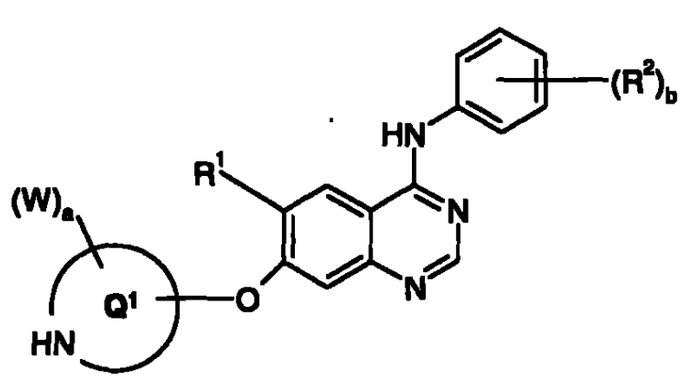
y después de ello, si es necesario (en cualquier orden):

(i) convertir un derivado de quinazolina de la Fórmula I en otro derivado de quinazolina de la Fórmula I;

(ii) retirar por medios convencionales cualquier grupo protector que esté presente; y

(iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, o un éster farmacéuticamente aceptable del derivado de quinazolina de la fórmula I.

35. Un derivado de quinazolina de la Fórmula II:



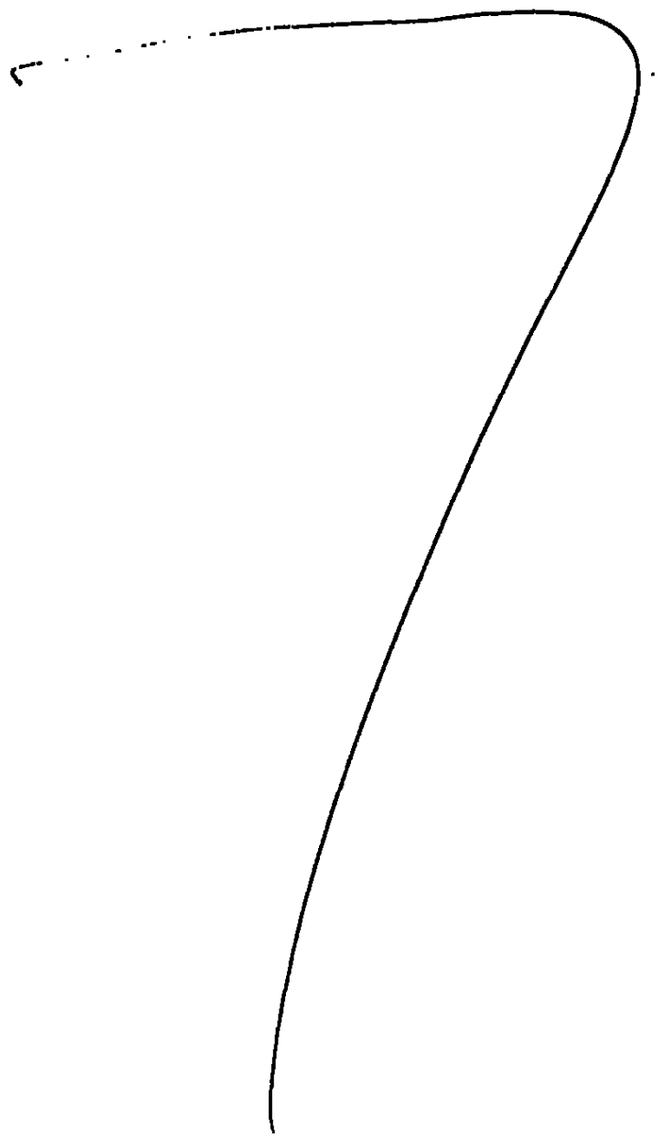
II

en donde:

R^1, W, Q^1 y a son como se define en la reivindicación 1; y

R^{2c} y R^{2d}, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, son halógeno;

o su sal.



101211-1 WO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101211-1 WO
I	Title of invention	QUINAZOLINE DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH& LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX MZ NA 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 UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	Sodertalje SE-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No.	+46 8553 28820

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre
III-2-5	Address	AstraZeneca Pharma Z.I. la Pompelle, BP 1050 51689 Reims France
III-2-6	State of nationality	FR
III-2-7	State of residence	FR
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HALSALL, Christopher, Thomas
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-3-6	State of nationality	GB
III-3-7	State of residence	GB

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent	
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA	
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property SE-151 85 Sodertalje Sweden	
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148	
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8553 28820	
V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.		
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	16 September 2003 (16.09.2003)	
VI-1-2	Number	0321620.7	
VI-1-3	Country	GB	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	19 March 2004 (19.03.2004)	
VI-2-2	Number	0406163.6	
VI-2-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	129	-
IX-3	Claims	19	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	154	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-10	Original general power of attorney	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	NELSON, Michael Andrew	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

101211-1 WO

5/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

101211-1 WO

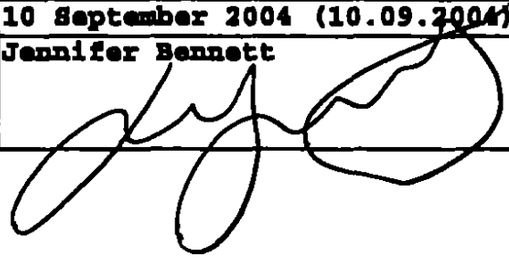
PCT REQUEST (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for SUBMISSION)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	Form PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet				
0-4-1	Prepared Using		PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)		
0-8	Applicant's or agent's file reference		101211-1 WO		
2	Applicant		ASTRAZENECA AB		
12	Calculation of prescribed fees		fee amount/multiplier	Total amounts (GBP)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	55	
12-2-1	Search fee	S	⇨	1078	
12-2-2	International search to be carried out by		EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	I1	628		
12-4	Remaining sheets		124		
12-5	Additional amount	(X)	7		
12-6	Total additional amount	I2	868		
12-7	I1 + I2 =	I	1496		
12-12	EASY Filing reduction	R	-45		
12-13	Total international filing fee (I-R)	I	⇨	1451	
12-14	Fee for priority document				
	Number of priority documents requested		0		
12-15	Fee per document	(X)	22		
12-16	Total priority document fee:	P	⇨		
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)		⇨	2584	
12-19	Mode of payment		authorisation to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions				
	The receiving Office		United Kingdom Patent Office (RO/GB)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above		✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above		✓		
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document		✓		
12-21	Deposit account No.		D02934		
12-22	Date		10 September 2004 (10.09.2004)		
12-23	Name and signature		Jennifer Bennett		



PCT

Original (for SUBMISSION)

13-2-3	Validation messages Names	Yellow! Agent 1 would not appear to be competent to act before the receiving Office
	Validation messages Names	Green? Applicant 1:City missing
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Fees	Green? Please confirm that fee schedule utilized is the latest available
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

ABSTRACT

The invention concerns quinazoline derivatives of the Formula I:

(A chemical formula should be inserted here - please see paper copy enclosed herewith)

wherein each of R1, R2, W, X1, X2, Z, a and b are as defined in the description; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for providing an anti-proliferative effect. The quinazoline derivatives of Formula I are expected to be useful in the treatment of diseases such as certain cancers mediated by erbB receptor tyrosine kinases, particularly EGFR tyrosine kinase.

~~270~~ 272

AZ ref: 101211-1 WO

PATENT COOPERATION TREATY

Appointment of Agent or Common Representative

The undersigned applicants HALSALL Christopher Thomas and HENNEQUIN Laurent Francois Andre hereby appoint

ÅS SIVBORG, Susanne; **ANDERSSON**, Kerstin; **BENNETT**, Jennifer; **BERRY**, Ian Gordon; **BILL**, Kevin; **BOAR**, Robin; **BRYANT**, Tracey; **BURNS**, Tracy; **CELEBIOGLU**, Sonya; **COCHRAN**, Karen Elizabeth; **DENERLEY**, Paul Millington; **DIXON**, Helen Jane; **DOUGLAS**, Shirley Andrea; **FARQUHARSON**, Andrew; **FREDRIKSSON**, Gunilla; **FRENCH**, Philip; **GAINEY**, Laurence David Scott; **GILBERT**, George Anthony; **GILES**, Allen Frank; **GRIFFITHS-JOHNSON**, Anna; **HADLEY**, John; **HUDSON**, Janette; **HÄLLGREN**, Christer; **JANSSON**, Anne; **JÖNSSON**, Jenny; **KONDRAD**, Karen Haggerty; **LARSSON**, Birgitta; **LINDEROTH**, Margareta; **MACK**, John Richard; **MASON**, Katie Louise; **MILLER**, Thomas; **MITCHELL**, Kenneth Frank; **NELSON**, Michael; **PADGET**, Lucy; **PHILLIPS**, Neil Godfrey Alasdair; **QUARTIN**, Robin Sandra; **REMMER**, Jane; **SAMUELSSON**, Britta; **SKEPPSTEDT**, Anita; **STANSFIELD**, Kevin; **STERNÅS**, Ann-Sofie; **SUMMERSELL**, Richard; **TAIT**, Brian Steele; **THOMAS**, Mair; **TIERNEY**, Francis; **TINSLEY**, Rachel; **WAHLSTRÖM**, Christer; **WALLIN IDSTAM**, Åsa;

with address AstraZeneca AB, Global Intellectual Property, SE-151 85 Södertälje, Sweden

[X] as agent [ ] as common representative

to act on their behalf before the competent International Authorities in connection with the International application concerning

QUINAZOLINE DERIVATIVES

Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG UK. 13th August 2004.
Place and date

Christopher Thomas Halsall
HALSALL Christopher Thomas

Reuil, France
13th August 2004.
Place and date

Laurent François André Hennequin
HENNEQUIN Laurent Francois Andre

~~277~~
273

AZAB/AUG04/003

PCT

General Power of Attorney

(for several international applications filed under the Patent Cooperation Treaty)

We, AstraZeneca AB of 151 85 Sodertalje, Sweden, hereby authorise:

ÅS SIVBORG, Susanne
ANDERSSON, Kerstin
BENNETT, Jennifer Charlene
BERRY, Ian Gordon
BILL, Kevin

BOAR, Robin
BRYANT, Tracey
BURNS, Tracy Anne
CELEBIOGLU, Sonya
COCHRAN, Karen Elizabeth

DENERLEY, Paul Millington
DIXON, Helen Jane
DOUGLAS, Shirley Andrea
FARQUHARSON, Andrew
FREDRIKSSON, Gunilla

FRENCH, Philip Joseph
GAINEY, Laurence David Scott
GILBERT, George Anthony
GILES, Allen Frank
GRIFFITHS-JOHNSON, Anna

HADLEY, John
HUDSON, Janette Mary
HÄLLGREN, Christer
JANSSON, Anne

JÖNSSON, Jenny
KONDRAD, Karen Haggerty
LARSSON, Birgitta
LINDEROTH, Margareta
MACK, John Richard

MASON, Katie Louise
MILLER, Thomas Kerr
MITCHELL, Kenneth
NELSON, Michael Andrew
PADGET, Lucy Clare

PHILLIPS, Neil Godfrey Alasdair
QUARTIN, Robin Sandra
REMMER, Jane
SAMUELSSON, Britta
SKEPPSTEDT, Anita

SOMLO, Tommy
STANSFIELD, Kevin
STERNÅS, Ann-Sofie
SUMMERSELL, Richard
TAIT, Brian Steele

THOMAS, Mair Denise
TIERNEY, Francis John
TINSLEY, Rachel Maria
WAHLSTRÖM, Christer
WALLIN INDSTAM, Åsa

with address Global Intellectual Property, AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

to represent and duly sign for AstraZeneca AB in everything that concerns British and International patent applications, design applications and applications divided or separated therefrom as well as patents and designs based thereupon. This authorisation includes the authority to accept writs of indictment or summonses and other documents in proceedings and matters concerning the application, patent or design.

Sodertalje, Sweden – 26th August 2004

AstraZeneca AB

Kevin Bill, Authorised Officer

AS:100680

275

I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed document marked "K.G.A." signed by me and dated are genuine.

ASSIGNMENT signed by, CHRISTOPHER THOMAS HALSALL

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Egham aforesaid, this 17th day of February Two Thousand and Six

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT

254464

276

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 — Kenneth 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/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 20 February 2006

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

8. Number/sous No **G937719**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: J. Thatby

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

277

ASSIGNMENT

TRASPASO

The undersigned,

abajo firmado

HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre

domiciled in
AstraZeneca Pharma, Z.I. la Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims, France

domiciliado en

AND

abajo firmado

HALSALL, Christopher, Thomas

domiciled in
AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, United Kingdom

domiciliado en

hereby state under oath to be the sole and true inventors of

declara bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

QUINAZOLINE DERIVATIVES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS

We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of

Declaramos asimismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of Sweden

organizada y existente de conformidad con la leves de

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

domiciliada en

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

l Halsall

.....

HALSALL, Christopher, Thomas

.....

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **AstraZeneca AB** firmado por los cedentes y el cesionario:"

YO, KENNETH GREENWOOD, Notario Público del Pueblo de Egham en Surrey, debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO:

QUE las firmas puestas y suscritas al pie del documento anexo a ésta marcadas "K.G.A." firmado por mí y fechado son genuinas

CESIÓN firmada por, CHRISTOPHER THOMAS HALSALL

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en el Pueblo de Egham, este 17 de febrero de dos mil seis.

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE

~~282~~

279

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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 **Kenneth Greenwood**
3. Actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el **20 de febrero de 2006**
7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad
8. No. **G927719**
9. Sello/Timbre 10. Firma: **J. Thethy**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

AS: 1006808
2/2
280

I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed document marked "K.G.A." signed by me and dated are genuine.

ASSIGNMENT signed by, LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Egham aforesaid, this 17th day of February Two Thousand and Six

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT

25446

281

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 — Kenneth 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/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 20 February 2006

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

8. Number/sous No **G937718**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: J. Thetby

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

101211-1P CO

ASSIGNMENT	TRASPASO
The undersigned,	abajo firmado
HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre	
domiciled in AstraZeneca Pharma, Z.I. la Pompelle, BP 1050, F-51689 Reims, France	domiciliado en
AND	abajo firmado
HALSALL, Christopher, Thomas	
domiciled in AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, United Kingdom	domiciliado en
hereby state under oath to be the sole and true inventors of	decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de.

QUINAZOLINE DERIVATIVES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS

We state as well that we assign, without reservations or limitation, in favor of	Declar asimismo que ced y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad
AstraZeneca AB	
a corporation organized and existing under the laws of Sweden	organizada y existente de conformidad con la leves de
domiciled in	domiciliada en
SE-151 85 Södertälje, Sweden	
all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.	Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre .....

101211-1P CD

283

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de 2005, compareci personalmente ante mi, Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarado ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 14th day of February 2006 ~~2005~~ personally appeared before me, a Notary Public, Laurent Francois Andre HENNEPIN

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de 2005, compareci personalmente ante mi, Notario Publico,

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarado ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of 2005 personally appeared before me, a Notary Public,

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a **AstraZeneca AB** firmado por los cedentes y el cesionario.

YO, KENNETH GREENWOOD, Notario Público del Pueblo de Egham en Surrey, debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO:

QUE las firmas puestas y suscritas al pie del documento anexo a ésta marcadas "K.G.A." firmado por mí y fechado son genuinas

CESIÓN firmada por, LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en el Pueblo de Egham, este 17 de febrero de dos mil seis.

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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 **Kenneth Greenwood**
3. Actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el **20 de febrero de 2006**
7. por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad
8. No. **G927719**
9. Sello/Timbre 10. Firma: **J. Thethy**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

287
286

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**
de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200

Firma

Nombre
Cargo

Es la Misma Contenida en esta Clase de Papel el original que se ha tenido a la vista

02 FEB. 2006

NOTARIO CUARENTA (E)
Notaría Fernando Mora Sánchez
Bogotá, D.C. Colombia

POWER OF ATTORNEY

I (We) **ASTRAZENECA AB**

domiciled in SE-151 Sodertalje, Sweden

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO S.**
domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire, England

this 16th day of July 2003

KEVIN HILL
Director, IP Services

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me
KEVIN BILL
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the
ATTORNEY
of
ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

Es fiel copia tomada de esta Escritura No. cotejó: [illegible] que coincide con el original que [illegible] 03 FEB 2003
NOTARIO CUARENTA (40)
Notary Fernando Mora Sánchez
Bogotá, D.C. - Colombia

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

2

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by — J B Hodgson
   a été signé par

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

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

   Certified/Attesté

5. at London/à Londres — 6. the/le 17 February 2004

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

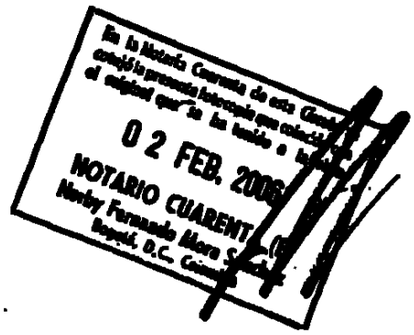
8. Number/sous No — **G348987**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: J. Ireland

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

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



TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

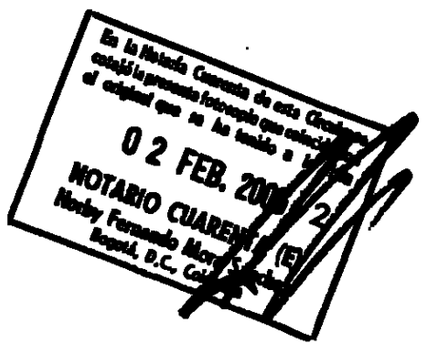
1. País. Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
   ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres **6. el 17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello **10. Firma**

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



280 240

REPÚBLICA DE COLOMBIA

GAVIRI A

[redacted]

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo Serial 5562241

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

Datos de la oficina de registro

Clase de oficina:	Registraduría		Notaría	X	Consulado		Corregimiento		Insp. de Policía		Código	9795

País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D..C NOTARIA 32.

Datos del inscrito

Apellidos y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA ----------	MASCULINO

Datos de la defunción

Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción	Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004 Mes 10 Día 30	04:10 PM	A- 2094375.

Presunción de muerte

Juzgado que profiere la sentencia	Fecha de la sentencia
----------------------------	Año Mes Día

Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario
Autorización judicial	Certificado Médico X	ANDRES DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662

Datos del denunciante

Apellidos y nombres completos

EDGAR DAVID REGINO H.

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	[firma]

Primer testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
----------------------------	----------------

Segundo testigo

Apellidos y nombres completos

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
----------------------------	----------------

Fecha de inscripción	Nombre y firma del funcionario que autoriza
Año 2004 Mes 11 Día 02	BLANCA LUCIA [illegible] RESTREPO NOTARIA [illegible]

ESPACIO PARA NOTAS

PADRES: ALFONSO CASTRO
MERCEDES DUQUE.

NOTARIA 32
DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro civil de defunciones serial indicativo número: ST 62249
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: 05 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
BOGOTA D.C.
HELSON FLOREZ C.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1354 DE 1989

HELSON FLOREZ C.
SECRETARIO DELEGADO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-034940- -00000-0000 Fec: 2006-04-10 18:05:54
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII Eva 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 290

290

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ( ) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	X
-Datos de Identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	X
-Descripción de la Invención.	( )	X
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	X
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	X
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____