

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-112521

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

TITULO: 4-FENILAMINO-QUINAZOLIN-6-ILAMIDAS

SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A6K31/505 // A61P43/00
C07D239/94.

DIRECCIÓN: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 3 de noviembre de 2006

P2006/00J227

SS

061227

OLARTERAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-112521- -00000-0000
Fec: 2005-11-03 17:18:28 Dep. 2020 INSCRIPCIONES
Tra. 11 PATENTERO
Dir: 879 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Po 1:161

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

6/12/06

SOLICITUD DE:

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

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLC
Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América,
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74,295

INVENTOR (ES) (72)

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

3 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001139 Fecha Abril 25, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/107758 Fecha Noviembre 17, 2005

4 Título (54) 4-PENILAMINO-QUINAZOLIN-6-IL-AMIDAS

Clasificación Internacional (51) A61K 31/505, C07D 239/94, A61P 43/00, 35/00

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>US</u>	<u>Mayo 6, 2004</u>	<u>60/568,872</u>

5 Comprobante de pago No. 08-84.311 Fecha Octubre 31, 2006

10

ANEXOS☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05-124.741. Adjunto copia simple

☒

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☒

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

☒

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

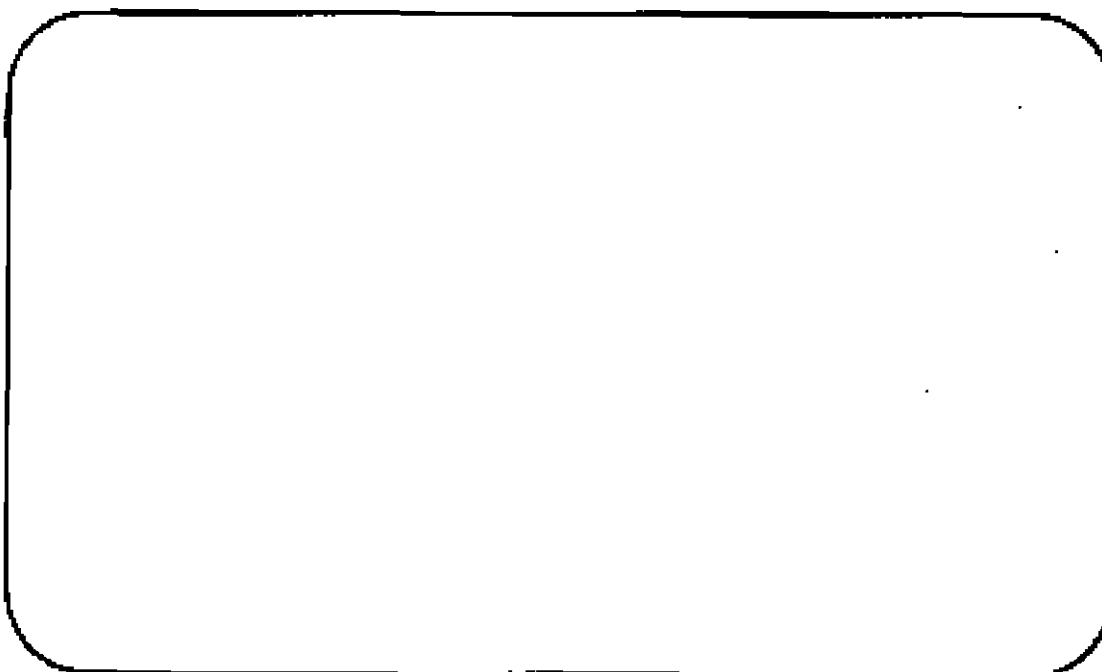
☐

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

☒

Otras. Búsqueda internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. CLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Bda T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES PCT/IB2003/001139

STEPHEN ALAN FAKHOURY
 2800 Plymouth Road,
 Ann Arbor, Michigan 48105
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad: Estadounidense

HELEN TSENWHEI LEE
 2800 Plymouth Road,
 Ann Arbor, Michigan 48105
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad: Estadounidense

JESSICA ELIZABETH REED
 2800 Plymouth Road,
 Ann Arbor, Michigan 48105
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad: Estadounidense

KEVIN MATTHEW SCHLOSSER
 2800 Plymouth Road,
 Ann Arbor, Michigan 48105
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad: Estadounidense

KAREN ELAINE SEXTON
 2800 Plymouth Road,
 Ann Arbor, Michigan 48105
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad: Estadounidense

HAILU TECLÉ
 2800 Plymouth Road,
 Ann Arbor, Michigan 48105
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad: Estadounidense

ROY THOMAS WINTERS
 2800 Plymouth Road,
 Ann Arbor, Michigan 48105
 Estados Unidos de América
 Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-112521- 00000-0000
Fec: 2006-11-03 17:18:36 Dep. 2000 MUECREACIONES
TM. 11 PATENTENYU
Cre: 379 FASENACIONALI
AG 411 PRESENTACION Fec: 000: 161

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176069-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 . 04.311
FECHA : OCTUBRE 31 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGOS	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CLARTE RAISBERG	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198073	31/10/2006	3,704,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

5

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

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

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejerce
funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en
Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

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

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(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 K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

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

Es traducción fiel del inglés, con copia archivada para confrontación. Bogotá 15 de julio-2003. Marlén Neira C

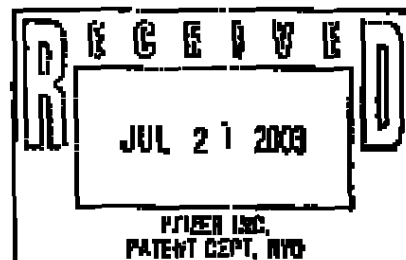
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Interpreté Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de Julio de 2003
Ministerio de Justicia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 5A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

El suscrito,

domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

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

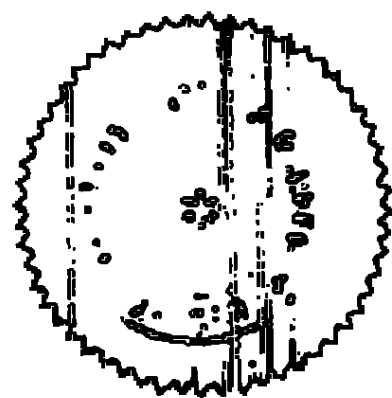
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia,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

Signature/Firma:

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "J. Ian Raisbeck", written over a horizontal line.

Date/Fecha: July 14, 2003

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



1937

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

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

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que
con sede principal ubicada en

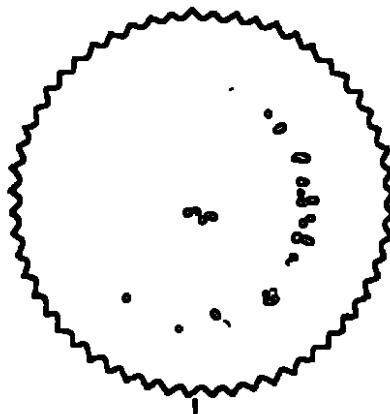
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentran dentro de los que
comprenden su objeto social.

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
in The Town Of England In Surrey
This 14th Day Of July
2003
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGLAND AND FREEMAN



AFORTUL 1.E
(*Regula Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961*)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

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

4. Bears the qualification of The Said Notary Public
est revêtu du caractère de

Certified/Attesté
d. date 17 July 2003

5. at London/Londres

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 Étrangères et du Commonwealth.

8. Number/Numéro **G210433**

9. Stamp
timbre:

10. Signature: R. Borden



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.

Yo, STEPHEN FINN, 31 Amorsham Hill Drive, High Wycombe,
Buckinghamshire, debidamente licenciado y juramentado y en ejercicio en dicha
ciudad,

DOY FE Y CERTIFICO POR EL PRESENTE:

Que las firmas puestas en el documento adjunto presentado al suscrito son
genuinas.

CESION

EN FE DE LO CUAL firmo y sello el presente con mi sello oficial en la ciudad de
High Wycombe según lo dicho anteriormente, el día de hoy 23 de octubre de 2006.

[Firmado y sellado]



Stephen Finn
Notario Público

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 es documento público
- 2. Ha sido firmado por Stephen David Finn**
- 3. Actuando en calidad de Notario Público**
- 4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público**

Certificado

- 5. En Londres**
- 6. El 25 de octubre de 2006**
- 7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.**
- 8. Número H179794**
- 9. Sello/Estampilla**
- 10. Firma**
- (Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad).**
- (Fdo) Z. Ahmed**
- Por el secretario de Estado.**

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en 4-FENILAMINO-QUINAZOLIN-8-IL-AMIDAS, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC de conformidad con esta Cesión.

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

Ann Arbor, MI. 18-abril-2005 (Fdo) Stephen Alan FAKHOURY
Lugar, fecha y firma Stephen Alan FAKHOURY

Ann Arbor, MI. 19-abril-2005 (Fdo) Helen Tsenwhei LEE
Lugar, fecha y firma Helen Tsenwhei LEE

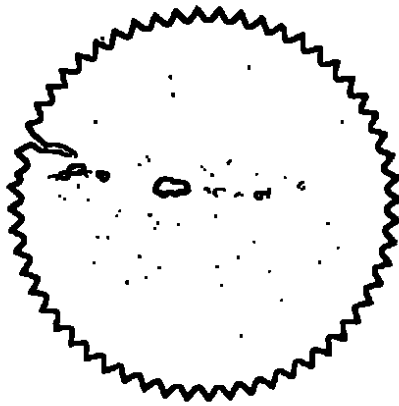
Ann Arbor, MI. 15-abril-2005 (Fdo) Jessica Elizabeth REED
Lugar, fecha y firma Jessica Elizabeth REED

Ann Arbor, MI. 18-abril-2005 (Fdo) Kevin Matthew SCHLOSSER
Lugar, fecha y firma Kevin Matthew SCHLOSSER

Ann Arbor, MI. 18-abril-2005 (Fdo) Karen Elaine SEXTON
Lugar, fecha y firma Karen Elaine SEXTON

Ann Arbor, MI. 18-abril-2005 (Fdo) Haile TECLE
Lugar, fecha y firma Haile TECLE

Ann Arbor, MI. 18-abril-2005 (Fdo) Roy Thomas WINTERS
Lugar, fecha y firma Roy Thomas WINTERS



**I, STEPHEN FINN, 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe, Buckinghamshire,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

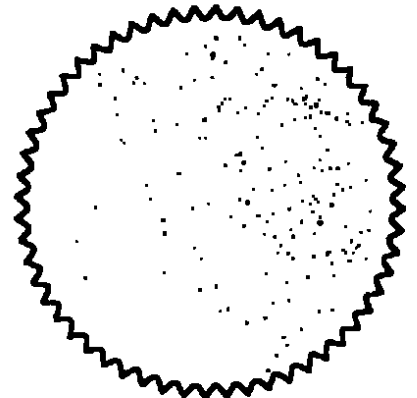
**THAT the document presented before me as attached is believed to be genuine
namely:**

ASSIGNMENT

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of
Office in the Town of High Wycombe aforesaid, this 23rd day of October Two
Thousand and Six**

A handwritten signature in black ink, appearing to be "S. Finn".

**STEPHEN FINN
NOTARY PUBLIC**



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 Stephen David Mus
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/stamp de

Certified/Attesté
à, the/le 25 October 2006

5. at London/Londres
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/numéro H179794
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: Z. Ahmed



[Handwritten signature]

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.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLC a limited liability company located and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in 4-PHENYLAMINO-QUINAZOLIN-6-YL-AMIDES so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

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

Ann Arbor, MI 4/14/05 [Signature]
Place, date and signature - Stephen Alan FARRINGTON

Ann Arbor, MI 4/14/05 [Signature]
Place, date and signature - Helen Tsenwhet LEE

ANN ARBOR, MI 4/15/2005 [Signature]
Place, date and signature - Jessica Elizabeth REED

Ann Arbor, MI 4/18/05 [Signature]
Place, date and signature - Kevin Matthew SCHLOSSER

Ann Arbor MI 4-18-2005 [Signature]
Place, date and signature - Karen Elaine SEXTON

Ann Arbor, MI 4-18-2005 [Signature]
Place, date and signature - Haile TECLE

Ann Arbor, MI 4/18/05 [Signature]
Place, date and signature - Roy Thomas WINTERS

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 November 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/107758 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/506,
C07D 239/94, A61P 43/00, 35/00

(21) International Application Number:
PCT/US2005/041139

(22) International Filing Date: 25 April 2005 (25.04.2005)

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(3) Priority Data:
60568372 6 May 2004 (06.05.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARREN-LAMBERT COMPANY LLC [US/US];
201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FAKHOURY,
Stephen, Alan [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth
Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). LEE, Heide, Tronwel
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann
Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI
48105 (US). REED, Jessica, Elizabeth [GB/US]; Pfizer
Global Research and Development, Ann Arbor Laborato-
ries, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

RODOLPHE, Kevin, Muthlaw [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800
Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). SEXTON,
Karen, Elkhia [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, MI 48105 (US). TUCKER, Heide [US/US];
Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor
Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105
(US). WINTERS, Ray, Thomas [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800
Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

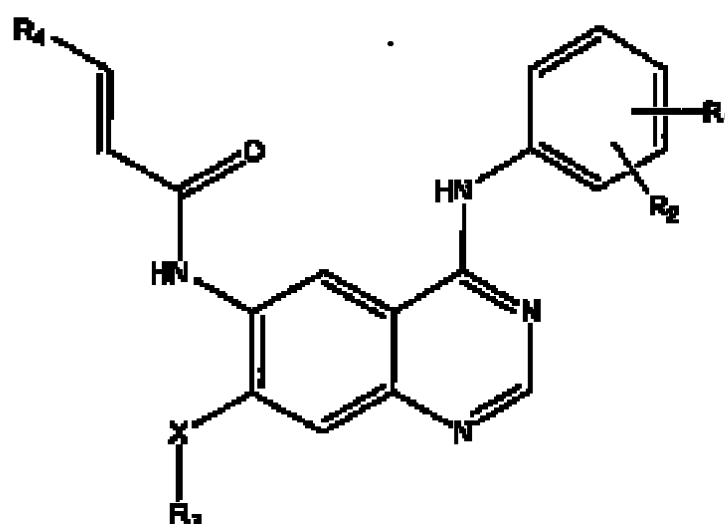
(74) Agents: FULLER, Gregory, R., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AB, AU, AL, AM,
AT, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PI, PT, RC, RW, SC, SD, SE, SG, SR, SS,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YE,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) TITLE: 4-PHENYLAMINO-QUINAZOLIN-6-YL-AMIDES



(I)

(57) Abstract: The invention provides quinazoline compounds of the formula: wherein R₁ is halo; R₂ is H or halo; R₃ is a) C₁-C₃ alkyl, optionally substituted by halo; or b) -(CH₂)_n-morpholino, -(CH₂)_n-piperidino, -(CH₂)_n-piperidino, -(CH₂)_n-piperazine-N(C₁-C₃ alkyl), -(CH₂)_n-pyrrolidino, or -(CH₂)_n-imidazole; n is 1 to 6; R₄ is -(CH₂)_n-Het; Het is morpholine, piperidine, piperazine, piperazine-N(C₁-C₃ alkyl), imidazole, pyrrolidine, oxazepane, 3,4-dihydro-2H-pyridine, or 3,6-dihydro-2H-pyridine, each optionally substituted by alkyl, halo, OH, NH₂, NHC(C₁-C₃ alkyl) or N(C₁-C₃ alkyl)₂; m is 1-3; and X is O, S or NH; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as well as processes and intermediate compounds for making them, useful pharmaceutical compositions and methods of using the compounds in the treatment of proliferative diseases.

WO 2005/107758 A1

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.

4-PHENYLAMINO-QUINAZOLIN-5-YL-AMIDES**CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATION(S)**

Reference is made to U.S. Application Serial No. 80/568,872, filed May 8, 2004, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to novel compounds which act as inhibitors of tyrosine kinases and are useful in methods of treating, preventing or inhibiting proliferative diseases, including cancer, atherosclerosis, restenosis, endometriosis and psoriasis. Particularly, this invention relates to novel 4-amino-6-substituted alkenoylamino-quinazoline compounds useful in the treatment of such disorders.

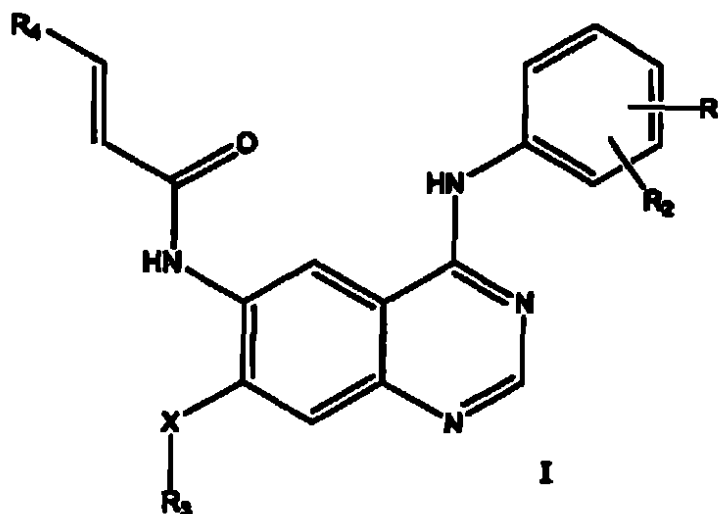
BACKGROUND OF THE INVENTION

Substituted 4-phenylamino-quinazolin-5-yl-amides useful in the treatment of cancer have been described in the art, including those of U.S. Pat. No. 5,457,105 (Barker), U.S. Pat. No. 5,780,041 (Wissner et al.), U.S. Pat. No. 5,770,599 (Gibson), U.S. Pat. No. 5,929,080 (Frost), U.S. Pat. No. 5,956,464 (Barker), U.S. Pat. No. 6,251,812 (Wissner et al.), U.S. Pat. No. 6,344,455 (Bridges et al.), U.S. Pat. No. 6,344,459 (Bridges et al.), U.S. Pat. No. 6,414,148 (Thomas et al.), U.S. Pat. No. 6,770,599 (Gibson et al.), U.S. Pat. Appl. 2002/0173509 (Himmelsbach et al.), and U.S. Pat. No. 6,323,200 (Frost).

There remains a need for novel and efficacious compounds for the treatment of proliferative disorders.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention comprises quinazoline compounds of Formula I:



wherein:

R₁ is selected from F, Br, Cl or I;

R₂ is selected from H, F, Br, Cl or I;

R₃ is selected from:

- a) C₁-C₃ straight or branched alkyl, optionally substituted by halogen; or
- b) -(CH₂)_n-morpholine, -(CH₂)_n-piperidine, -(CH₂)_n-piperazine, -(CH₂)_n-piperazine-N(C₁-C₃ alkyl), -(CH₂)_n-pyrrolidine, or -(CH₂)_n-imidazole;
- n is an integer from 1 to 4;
- 5 R₄ is -(CH₂)_m-Het;
- Het is a heterocyclic moiety selected from the group of morpholine, piperidine, piperazine, piperazine-N(C₁-C₃ alkyl), imidazole, pyrrolidine, azepane, 3,4-dihydro-2H-pyridine, or 3,6-dihydro-2H-pyridine, wherein each heterocyclic moiety is optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from C₁-C₃ alkyl, halogen, OH, NH₂,
- 10 NH(C₁-C₃ alkyl) or N (C₁-C₃ alkyl);
- m is an integer from 1 to 3; and
- X is O, S or NH;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

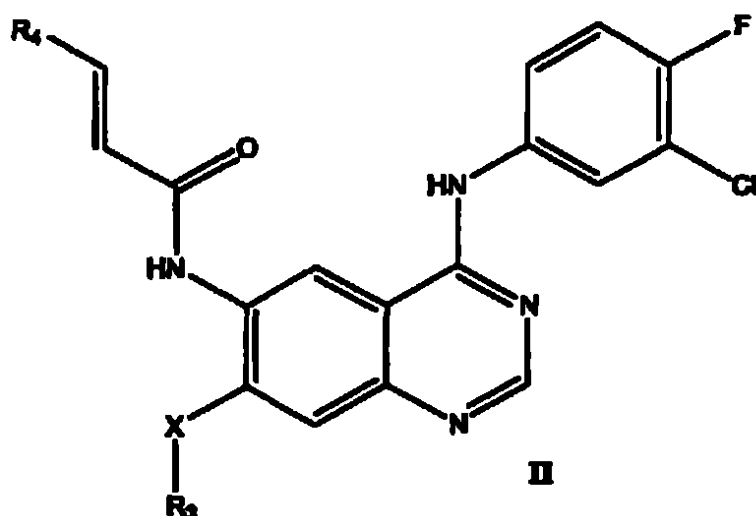
- This invention also comprises methods of using the compounds of this invention to
- 15 treat, inhibit, prevent or control the advancement of proliferative diseases including cancer, restenosis, psoriasis, atherosclerosis, or endometriosis, with each of the methods comprising administering a pharmaceutically or therapeutically effective amount of a compound herein to a mammal in need thereof. This invention further comprises pharmaceutical compositions comprising a pharmaceutically effective amount of a compound of this invention and one or
- 20 more pharmaceutically acceptable excipients and/or carriers. This invention also comprises synthetic routes and intermediate compounds useful in the preparation of the compounds herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- One group of compounds of this invention comprises those described above wherein
- 25 R₁ is a halogen and R₂ is hydrogen. Another comprises compounds wherein R₁ is fluorine and R₂ is another halogen. A further group comprises those in which R₁ is 4-fluoro and R₂ is 3-chloro.

Another group of compounds of this invention comprises those of Formula II:

-3-



wherein:

R_3 is selected from:

- a) C_1 - C_3 straight or branched alkyl, optionally substituted by halogen; or
 b) $-(CH_2)_q$ -morpholine, $-(CH_2)_q$ -piperidine, $-(CH_2)_q$ -piperazine, $-(CH_2)_q$ -piperazine- $N(C_1$ - C_3 alkyl), $-(CH_2)_q$ -pyrrolidine, or $-(CH_2)_q$ -imidazole;

q is an integer from 1 to 2;

R_4 is $-(CH_2)_m$ -Het;

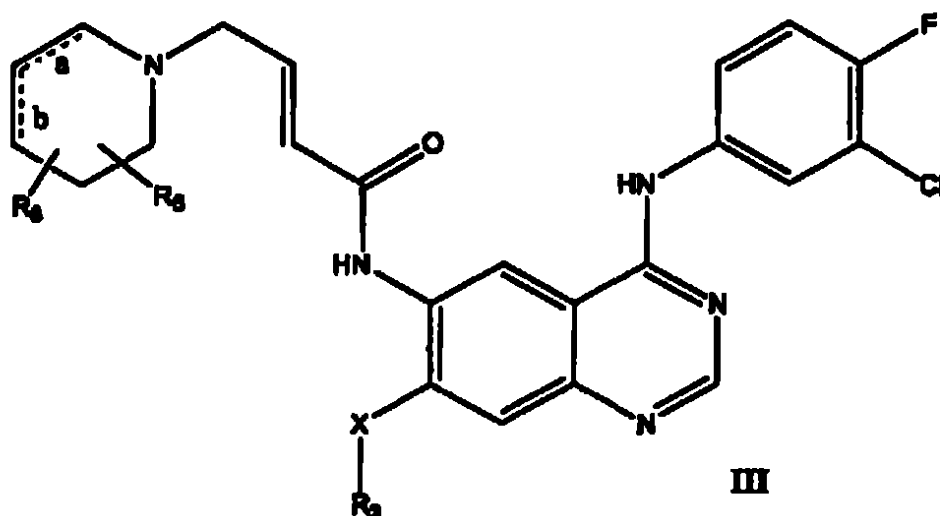
Het is a piperidine, piperazine, piperazine- $N(C_1$ - C_3 alkyl), imidazole, pyrrolidine, azepane or dihydropyridine group, optionally substituted by 1 or 2 groups selected from halogen or C_1 - C_3 alkyl;

m is an integer from 1 to 3; and

X is O, S or NH ;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further group of compounds of this invention comprises those of Formula III:



wherein:

R_3 is C_1-C_3 straight or branched alkyl, optionally substituted by halogen;

R_4 and R_5 are independently selected from H, C_1-C_3 alkyl, F, Br, I or Cl;

X is O, S or NH; and

- 5 the dashed lines designated a and b each indicate an optional double bond, with the proviso that only a single double bond a or b exists in one compound; or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

- A subset of each of the groups of compounds described herein comprises those in which X is O. Other subsets include those in which X is NH or S. Another subset of each group herein comprises compounds in which X is O and R_3 is C_1-C_3 straight or branched alkyl optionally substituted by from 1 to 3 halogen atoms. Another subset includes compounds in which R_3 is a polyfluorinated C_2-C_3 alkyl, such as 1,1,2,2-tetrafluoroethyl or 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl groups, or perfluorinated C_2-C_3 alkyl, such as a pentafluoroethyl or heptafluoropropyl group. It will be understood that the C_1-C_3 straight or branched alkyl groups defined as R_4 in the groups herein may be halogenated by one or more halogen groups, including perhalogenation, i.e. having the maximum number of halogens allowed by the valence limitations of the alkyl group (i.e. R_4 is trifluoromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, etc.).

- The compounds of this invention may be used to inhibit the activity of tyrosine kinases, particularly including erbB1, erbB2 and erbB4. The compounds of this invention may be used in methods to treat, inhibit, prevent or control the advancement of proliferative diseases including cancer, restenosis, psoriasis, atherosclerosis, or endometriosis. Cell proliferative disorders that may be treated by these methods include cancers, skeletal disorders, angiogenic or blood vessel proliferative disorders, fibrotic disorders and mesangial cell proliferative disorders. Fibrotic proliferative disorders, i.e. the abnormal formation of extracellular matrices, that may be treated with these compounds and methods include atherosclerosis, hepatic cirrhosis and mesangial cell proliferative disorders (including human renal diseases, such as glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombotic microangiopathy syndromes, transplant rejection, and glomerulopathies). Each of the methods described herein comprise administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically or therapeutically effective amount of a compound of this invention, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

- This invention also provides a method for treating or inhibiting polycystic kidney disease in a mammal, the method comprising administering to a mammal experiencing polycystic kidney disease a pharmaceutically effective amount of a compound of this invention. This method applies to polycystic kidney disease of both the autosomal recessive and autosomal dominant forms.

In addition, this invention also provides a method for treating or inhibiting colonic polyps in a mammal, the method comprising administering to a mammal experiencing polycystic kidney disease a pharmaceutically effective amount of a compound of this invention. Methods of inhibition of colonic polyps are understood to include methods which
 5 reduce the rate of growth of colonic polyps. The methods for treating or inhibiting colonic polyps in mammals may also include co-administration or cyclic regimens utilizing additional pharmaceutically effective agents, such as COX-2 inhibitors including celecoxib; rofecoxib; valdecoxib; lumiracoxib (also known as COX-189; LAS-34475; UR-8880; 2-(3,4-Difluorophenyl)-4-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-5-[4-methylsulfonyl]phenyl]-3(2H)-pyridazinone (ABT-683); 3-[(5-chlorophenyl)[4-(methylsulfonyl)phenyl]methylene]dihydro-2(3H)-Furanone
 10 (BMS-347070); Tilacoxib; The compound 4-[5-(2,4-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide (also known as E 8087; CS-502 [Chemical Abstracts Service Registry Number ("CAS Reg. No.") 178429-82-8]; (S&R,10aR)-3-(1,1-dimethylethyl)-5a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-8,8-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-carboxylic acid ("CT-3"; CV-247; 2(5H)-Furanone, 5,8-dimethyl-3-(1-methylethoxy)-4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]- ("DFP"; carprofen; deracoxib; Etoricoxib (trade name ARCOXIA® by
 15 MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, New Jersey); GW-408381; aspirin; Tilacoxib; Meloxicam; Nimesulide; 2-(Acetyloxy)benzoic acid, 3-[(nitrooxy)methyl]phenyl ester ("NCK-4016"); Parecoxib (trade name application pending for DYNASTAT® by G. D. Searle & Co., Skokie, Illinois); N-Acetyl-L-threonyl-L-prolyl-L-arginyl-D-prolyl-L-glutamyl-L-seryl-L-histidyl-L-asparaginyl-L-α-aspartylglycyl-L-α-aspartyl-L-phenylalanyl-L-α-glutamyl-L-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-prolyl-L-α-glutamyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-glutamine (also known as P54, CAS Reg. No. 130096-28-0); Rofecoxib (trade name VIOXX® by MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, New Jersey); Revlimid; 2,8-Bis(1,1-dimethylethyl)-4-[(E)-(2-ethyl-1,1-dioxo-6-isothiazolidinylidene)methyl]phenol ("S-2474"; 6(R)-Thio-6-sulfonamide-3(2H)-benzofuranone ("SVT-2018"); and N-[3-(Formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]-methanesulfonamide ("T-514"); or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a
 30 compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth. In one embodiment of this method, the abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the
 35

small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, or a combination of one or more of the foregoing cancers. In one embodiment the method comprises administering to a mammal an amount of a compound of formula 1 that is effective in treating said cancer solid tumor. In one preferred embodiment the solid tumor is breast, lung, colon, brain, prostate, stomach, pancreatic, ovarian, skin (melanoma), endocrine, uterine, testicular, and bladder cancer.

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

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth in combination with an anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for the treatment of abnormal cell growth in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth, and a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment of said composition, said abnormal cell growth is cancer, including, but not limited to, lung cancer, bone cancer, pancreatic cancer, skin cancer, cancer of the head or neck, cutaneous or intraocular melanoma, uterine cancer, ovarian cancer, rectal cancer, cancer of the anal region, stomach cancer, colon cancer, breast cancer, uterine cancer, carcinoma of the fallopian tubes, carcinoma of the endometrium, carcinoma of the cervix, carcinoma of the vagina, carcinoma of the vulva, Hodgkin's Disease, cancer of the esophagus, cancer of the small intestine, cancer of the endocrine system, cancer of the thyroid gland, cancer of the parathyroid gland, cancer of the adrenal gland, sarcoma of soft tissue, cancer of the urethra, cancer of the penis, prostate cancer, chronic or acute leukemia, lymphocytic lymphomas, cancer of the bladder, cancer of the kidney or ureter, renal cell carcinoma, carcinoma of the renal pelvis, neoplasms of the central nervous system (CNS), primary CNS lymphoma, spinal axis tumors, brain stem glioma, pituitary adenoma, or a

combination of one or more of the foregoing cancers. In another embodiment of said pharmaceutical composition, said abnormal cell growth is a benign proliferative disease, including, but not limited to, psoriasis, benign prostatic hypertrophy or retinoids.

This invention also relates to a method for the treatment of abnormal cell growth in a mammal which comprises administering to said mammal an amount of a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth in combination with another anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens. The invention also contemplates a pharmaceutical composition for treating abnormal cell growth wherein the composition includes a compound of formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating abnormal cell growth, and another anti-tumor agent selected from the group consisting of mitotic inhibitors, alkylating agents, anti-metabolites, intercalating antibiotics, growth factor inhibitors, cell cycle inhibitors, enzymes, topoisomerase inhibitors, biological response modifiers, antibodies, cytotoxics, anti-hormones, and anti-androgens.

This invention also relates to a method for the treatment of a disorder associated with angiogenesis in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the formula 1, as defined above, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, that is effective in treating said disorder in combination with one or more anti-tumor agents listed above. Such disorders include cancerous tumors such as melanoma; ocular disorders such as age-related macular degeneration, presumed ocular histoplasmosis syndrome, and retinal neovascularization from proliferative diabetic retinopathy; rheumatoid arthritis; bone loss disorders such as osteoporosis, Paget's disease, humoral hypercalcemia of malignancy, hypercalcemia from tumors metastatic to bone, and osteoporosis induced by glucocorticoid treatment; coronary arteriosclerosis; and certain microbial infections including those associated with microbial pathogens selected from adenovirus, hantavirus, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis*, and group A *Streptococcus*.

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

Anti-angiogenesis agents, such as MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors, can be used in conjunction with a compound of formula 1 in the methods and pharmaceutical compositions described herein. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREXTM (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib), and Arcoxia (etoricoxib). Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 98/33172 (published October 24, 1998), WO 98/27583 (published March 7, 1998), European Patent Application No. 97304971.1 (filed July 8, 1997), European Patent Application No. 98308617.2 (filed October 28, 1998), WO 98/07697 (published February 26, 1998), WO 98/03518 (published January 29, 1998), WO 98/34918 (published August 13, 1998), WO 98/34915 (published August 13, 1998), WO 98/33788 (published August 6, 1998), WO 98/30566 (published July 16, 1998), European Patent Publication 606,046 (published July 13, 1994), European Patent Publication 931,785 (published July 28, 1999), WO 99/05719 (published May 31, 1999), WO 99/52910 (published October 21, 1999), WO 99/52889 (published October 21, 1999), WO 99/28667 (published June 17, 1999), PCT International Application No. PCT/IB98/01113 (filed July 21, 1998), European Patent Application No. 98302232.1 (filed March 25, 1999), Great Britain patent application number 9812961.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application No. 80/148,484 (filed August 12, 1999), United States Patent 5,883,949 (issued January 26, 1999), United States Patent 5,861,510 (issued January 19, 1999), and European Patent Publication 780,388 (published June 25, 1997), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Preferred MMP-2 and MMP-9 inhibitors are those that have little or no activity inhibiting MMP-1. More preferred, are those that selectively inhibit MMP-2 and/or MMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (i.e. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13).

Some specific examples of MMP inhibitors useful in combination with the compounds of the present invention are AG-3340, RO 32-3655, RS 13-0880, and the compounds recited in the following list: 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbonyl-cyclopentyl)-amino]-propionic acid; 3-exo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxyamide; (2R, 3R) 1-[4-(2-chloro-4-fluoro-benzoyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide; 4-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide; 3-[[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl]-(1-hydroxycarbonyl-cyclobutyl)-amino]-propionic acid; 4-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid hydroxyamide; 3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-pyran-3-carboxylic acid hydroxyamide; (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-methyl-benzoyloxy)-benzenesulfonyl]-3-hydroxy-3-methyl-piperidine-2-carboxylic acid hydroxyamide; 3-[[4-(4-

fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl-(1-hydroxycarbamoyl-1-methyl-ethyl)-amino]-propionic acid; 3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonyl-(4-hydroxycarbamoyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-amino]-propionic acid; 3-exo-3-[4-(4-chloro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide;

5 3-endo-3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-8-oxa-bicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylic acid hydroxamide; and 3-[4-(4-fluoro-phenoxy)-benzenesulfonylamino]-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid hydroxamide; and pharmaceutically acceptable salts, solvates and prodrugs of said compounds.

VEGF inhibitors, for example, SU-11248, SU-5416 and SU-6668 (Sugen Inc. of South
10 San Francisco, California, USA), can also be combined with a compound of formula 1. VEGF inhibitors are described in, for example in WO 99/24440 (published May 20, 1999), PCT International Application PCT/IB99/00797 (filed May 3, 1999), in WO 95/21613 (published August 17, 1995), WO 99/61422 (published December 2, 1999), United States Patent 5,834,504 (issued November 10, 1998), WO 98/50358 (published November 12, 1998),
15 United States Patent 5,883,113 (issued March 16, 1999), United States Patent 5,886,020 (issued March 23, 1999), United States Patent 5,792,783 (issued August 11, 1998), U.S. Patent No. US 6,853,308 (issued November 25, 2003), WO 99/10349 (published March 4, 1999), WO 97/32858 (published September 12, 1997), WO 97/22598 (published June 26, 1997), WO 98/54093 (published December 3, 1998), WO 98/02438 (published January 22,
20 1998), WO 99/16755 (published April 8, 1999), and WO 98/02437 (published January 22, 1998), all of which are herein incorporated by reference in their entirety. Other examples of some specific VEGF inhibitors are IM882 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); Avastin, an anti-VEGF monoclonal antibody of Genentech, Inc. of South San Francisco, California; and angiozyme, a synthetic ribozyme from Ribozyme (Boulder, Colorado) and Chiron (Emeryville, California).

ErbB2 receptor inhibitors, such as GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), CP-724,714 (Pfizer Inc.), and the monoclonal antibodies AR-208 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) and 2B-1 (Chiron), may be administered in combination with a
30 compound of formula 1. Such erbB2 inhibitors also include Herceptin, 2C4, and pertuzumab. Such erbB2 inhibitors include those described in WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/35146 (published July 15, 1999), WO 99/35132 (published July 15, 1999), WO 98/02437 (published January 22, 1998), WO 97/13760 (published April 17, 1997), WO 95/19970 (published July 27, 1995), United States Patent 5,587,458 (issued December 24, 1995), and United States Patent 5,877,305 (issued March 2, 1999), each of which is herein
35 incorporated by reference in its entirety. ErbB2 receptor inhibitors useful in the present invention are also described in United States Provisional Application No. 60/117,341, filed January 27, 1999, and in United States Provisional Application No. 60/117,346, filed January

27, 1999, both of which are herein incorporated by reference in their entirety. Other erbB2 receptor inhibitors include TAK-165 (Takeda) and GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Various other compounds, such as styrene derivatives, have also been shown to possess tyrosine kinase inhibitory properties, and some of tyrosine kinase inhibitors have been identified as erbB2 receptor inhibitors. More recently, five European patent publications, namely EP 0 666 226 A1 (published October 20, 1993), EP 0 602 851 A1 (published June 22, 1994), EP 0 695 507 A1 (published January 25, 1995), EP 0 535 498 A1 (published January 26, 1995), and EP 0 520 722 A1 (published December 30, 1992), refer to certain bicyclic derivatives, in particular quinoxaline derivatives, as possessing anti-cancer properties that result from their tyrosine kinase inhibitory properties. Also, World Patent Application WO 92/20642 (published November 26, 1992), refers to certain bis-mono and bicyclic aryl and heteroaryl compounds as tyrosine kinase inhibitors that are useful in inhibiting abnormal cell proliferation. World Patent Applications WO96/16980 (published June 6, 1996), WO 96/08294 (published March 8, 1996), WO 97/30034 (published August 21, 1997), WO 98/02434 (published January 22, 1998), WO 98/02437 (published January 22, 1998), and WO 98/02438 (published January 22, 1998), also refer to substituted bicyclic heteroaromatic derivatives as tyrosine kinase inhibitors that are useful for the same purpose. Other patent applications that refer to anti-cancer compounds are World Patent Application WO00/44728 (published August 3, 2000), EP 1028853A1 (published August 23, 2000), and WO01/98277 (published December 12, 2001) all of which are incorporated herein by reference in their entirety.

Other antiproliferative agents that may be used with the compounds of the present invention include inhibitors of the enzyme farnesyl protein transferase and inhibitors of the receptor tyrosine kinase PDGFR, including the compounds disclosed and claimed in the following United States patent applications: 09/221946 (filed December 28, 1998); 09/454058 (filed December 2, 1999); 09/601163 (filed February 9, 2000); 09/539830 (filed March 31, 2000); 09/202798 (filed May 22, 1997); 09/364339 (filed August 26, 1999); and 09/383765 (filed August 26, 1999); and the compounds disclosed and claimed in the following United States provisional patent applications: 60/168207 (filed November 30, 1999); 60/170119 (filed December 10, 1999); 60/177718 (filed January 21, 2000); 60/168217 (filed November 30, 1999), and 60/200834 (filed May 1, 2000). Each of the foregoing patent applications and provisional patent applications is herein incorporated by reference in their entirety.

A compound of formula 1 may also be used with other agents useful in treating abnormal cell growth or cancer, including, but not limited to, agents capable of enhancing antitumor immune responses, such as CTLA4 (cytotoxic lymphocyte antigen 4) antibodies, and other agents capable of blocking CTLA4; and anti-proliferative agents such as other farnesyl protein transferase inhibitors, for example the farnesyl protein transferase inhibitors

described in the references cited in the "Background" section, supra. Specific CTLA4 antibodies that can be used in the present invention include those described in United States Provisional Application 60/113,647 (filed December 23, 1998) which is herein incorporated by reference in its entirety.

5 A compound of formula I may be applied as a sole therapy or may involve one or more other anti-tumor substances, for example those selected from, for example, mitotic inhibitors, for example vinblastine; alkylating agents, for example cis-platin, oxaliplatin, carboplatin and cyclophosphamide; anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, capecitabine, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred anti-metabolites
10 disclosed in European Patent Application No. 238362 such as N-(5-N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmethyl)-N-methylamino)-2-thenoyl)-L-glutamic acid; growth factor inhibitors; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleomycin; enzymes, for example interferon; and anti-hormones, for example anti-estrogens such as Nolvadex (tamoxifen) or, for example anti-androgens such as Casodex (4'-cyano-3-(4-
15 fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide).

The compounds of the present invention may be used alone or in combination with one or more of a variety of anti-cancer agents or supportive care agents. For example, the compounds of the present invention may be used with cytotoxic agents, e.g., one or more selected from the group consisting of a camptothecin, irinotecan HCl (Camptosar),
20 edotecarin, SU-11248, epirubicin (Elience), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan) bevacizumab (Avestin), imatinib mesylate (Gleevec), Eribix, gefitinib (Iressa), and combinations thereof. The invention also contemplates the use of the compounds of the present invention together with hormonal therapy, e.g., exemestane (Aromasin), Lupron, anastrozole (Arimidex), tamoxifen citrate (Nolvadex), Trelstar, and combinations thereof.
25 Further, the invention provides a compound of the present invention alone or in combination with one or more supportive care products, e.g., a product selected from the group consisting of Filgrastim (Neupogen), ondansetron (Zofran), Fragmin, Procrit, Alod, Emend, or combinations thereof. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment.

30 The compounds of the invention may be used with antitumor agents, alkylating agents, antimetabolites, antibiotics, plant-derived antitumor agents, camptothecin derivatives, tyrosine kinase inhibitors, antibodies, interferons, and/or biological response modifiers. In this regard, the following is a non-limiting list of examples of secondary agents that may be used with the compounds of the invention.

35 • Alkylating agents include, but are not limited to, nitrogen mustard N-oxide, cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, busulfan, mitobronitol, carboquone, thiotepa, ranimustine, nimustine, temozolomide, AMD-473, altretamine, AP-5260, apaziquone,

brostallicin, bendamustine, carmustine, estramustine, fotemustine, glufosfamide, ifosfamide, KW-2170, mafosfamide, and mitolactol; platinum-coordinated alkylating compounds include but are not limited to, cisplatin, carboplatin, apteplatin, lobaplatin, nedaplatin, oxaliplatin or satraplatin;

5 • Antimetabolites include but are not limited to, methotrexate, 6-mercaptopurine riboside, mercaptopurine, 5-fluorouracil (5-FU) alone or in combination with leucovorin, tegafur, UFT, doxifluridine, capecitabine, cytarabine, cytarabine octofosfate, enocitabine, S-1, gemcitabine, fludarabine, 5-azacitidine, capecitabine, cladribine, clofarabine, decitabine, ofomithine, ethynylcytidine, cytosine arabinoside, hydroxyurea, TS-1, melphalan, 10 nelarabine, nolatrexed, octofosfate, disodium premetrexed, pentostatin, poltrexol, raltitrexed, triapine, trimetrexate, vidarabine, vinorelbine, vinorelbine; or for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent Application No. 239382 such as N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-8-ylmethyl)-N-methylamino]-2-thenoyl)-L-glutamic acid;

15 • Antibiotics include but are not limited to: aclarubicin, actinomycin D, amrubicin, annamycin, bleomycin, daunorubicin, doxorubicin, elasmirubicin, epirubicin, galarubicin, idarubicin, mitomycin C, nemorubicin, neocarzinostatin, peliomycin, pirarubicin, rebeccamycin, stimalamer, streptozocin, valrubicin or zinostatin;

20 • Hormonal therapy agents, e.g., exemestane (Aromasin), Lupron, anastrozole (Arimidex), doxercalciferol, fadrozole, formestane, anti-estrogens such as tamoxifen citrate (Nolvadex) and fulvestrant, Trelstar, toremifene, raloxifene, lasofoxifene, letrozole (Femara), or anti-androgens such as bicalutamide, flutamide, mifepristone, nilutamide, Casodex® (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide) and combinations thereof;

25 • Plant derived anti-tumor substances include for example those selected from mitotic inhibitors, for example vinblastine, docetaxel (Taxotere) and paclitaxel;

30 • Cytotoxic topoisomerase inhibiting agents include one or more agents selected from the group consisting of aclarubicin, amonafide, belotecan, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 8-aminocamptothecin, diflomotecan, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarin, epirubicin (Eltence), etoposide, oxotecan, gimatecan, lutotecan, mitoxantrone, pirarubicin, pibartre, rubitecan, sobuzoxane, SN-38, tafuposide, and topotecan, and combinations thereof;

35 • Immunologicals include interferons and numerous other immune enhancing agents. Interferons include interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon, alpha-2b, interferon beta, interferon gamma-1a or interferon gamma-n1. Other agents include filgrastim, lentinan, sizoflan, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleukin, elenituzumab, BAM-002, decarbazine, decituzumab, danileukin, gemtuzumab ozogamicin, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan, melanoma vaccine (Corbe), molgramostim, OncoVAX-CL,

sargramostim, tasonermin, tacicudin, thymaleasin, tositumomab, Virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, Provange;

• Biological response modifiers are agents that modify defense mechanisms of living organisms or biological responses, such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity. Such agents include krasin, lentinan, 5 szofiran, picibanil, or ubenimex.

• Other anticancer agents include alitretinoin, amipigen, strasentan bexerotene, bortezomib, Bosentan, calcitriol, exisulind, finasteride, fotemustine, ibandronic acid, mitisofosine, mitoxantrone, l-asparaginase, procarbazine, decarbazine, 10 hydroxycarbamide, pegaspargase, pentostatin, tazarotene, TLK-286, Velcade, Tarceva, or tretinoin;

• Other anti-angiogenic compounds include acitretin, fenretinide, ifalidomide, zoledronic acid, angiostatin, apidine, olengtide, combretastatin A-4, endostatin, halofuginone, rebimastat, removab, Revlimid, squalamine, ukrain and Vitaxin;

• Platinum-coordinated compounds include but are not limited to, cisplatin, 15 carboplatin, nedaplatin, or oxaliplatin;

• Camptothecin derivatives include but are not limited to camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, irinotecan, SN-38, edotacarin, and topotecan;

• Tyrosine kinase inhibitors are kressa or SU5416;

• Antibodies include Herceptin, Erbitux, Avastin, or Rituximab;

• Interferons include interferon alpha, interferon alpha-2a, interferon, alpha-2b, 20 interferon beta, interferon gamma-1a or interferon gamma-n1;

• Biological response modifiers are agents that modify defense mechanisms of living organisms or biological responses, such as survival, growth, or differentiation of tissue cells to direct them to have anti-tumor activity. Such agents include krasin, lentinan, 25 szofiran, picibanil, or ubenimex; and

Other antitumor agents include mitoxantrone, l-asparaginase, procarbazine, decarbazine, hydroxycarbamide, pentostatin, or tretinoin.

"Abnormal cell growth", as used herein, unless otherwise indicated, refers to cell growth that is independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition). This includes the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors) that proliferate by expressing a mutated tyrosine kinase or overexpression of a receptor tyrosine kinase; (2) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant tyrosine kinase activation occurs; (4) any tumors that proliferate by receptor tyrosine kinases; (5) any tumors that 30 proliferate by aberrant serine/threonine kinase activation; and (6) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant serine/threonine kinase activation occurs..

This invention also provides methods for inhibiting tyrosine kinases in a mammal, the method comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically or therapeutically effective amount of a compound of this invention, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof. More particularly, this invention further provides a method for
 5 irreversibly inhibiting tyrosine kinases in a mammal.

The methods herein also include methods for irreversibly inhibiting tyrosine kinases, including EGFR, PDGFR, c-src, erbB1, erbB2 and erbB4. This invention may also be characterized as including a method for inhibiting VEGF secretion in a mammal. A further method comprises the inhibition of tyrosine phosphorylation of erbB3 in a mammal. The
 10 compounds herein are also useful as pan-erbB inhibitors, i.e. inhibiting multiple erbB kinases with each administration.

Those skilled in the art can readily identify patients in need of the treatments described herein. For instance, those at higher risk of developing restenosis include individuals who have undergone angioplasty, bypass or graft procedures, or been the
 15 recipients of other vascular procedures or trauma. Individuals at greater risk of developing atherosclerosis include those who are obese, consume high fat diets, have elevated cholesterol levels, or have hypertension. The methods herein are useful in the treatment of mammals including humans, companion animals such as dogs and cats, and farm animals, such as horses, sheep, hogs, goats, cattle, etc.

The term "cancer" includes, but is not limited to, the following cancers: breast;
 20 ovary; cervix; prostate; testis; esophagus; glioblastoma; neuroblastoma; stomach; skin, keratoacanthoma; lung, epidermoid carcinoma, large cell carcinoma, adenocarcinoma, small cell lung; non-small cell lung; bone; colon, adenocarcinoma, adenoma; pancreas, adenocarcinoma; thyroid, follicular carcinoma, undifferentiated carcinoma, papillary
 25 carcinoma; seminoma; melanoma; sarcoma; bladder carcinoma; liver carcinoma and biliary passages; kidney carcinoma; myeloid disorders; lymphoid disorders, Hodgkins, hairy cells; buccal cavity and pharynx (oral), lip, tongue, mouth, pharynx; small intestine; colon-rectum, large intestine, rectum; brain and central nervous system; and leukemia.

In addition, compounds of this invention can be used to treat patients in need of
 30 inhibition vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion. Patients in need of inhibition of VEGF secretion include those having cancer, diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis, psoriasis, restenosis, atherosclerosis, osteoporosis, endometriosis, persons undergoing embryo implantation, or persons having other diseases in which angiogenesis or neovascularization plays a role.

The compounds of the present invention can be used in methods to inhibit the
 35 tyrosine phosphorylation of erbB1, erbB2 and erbB4. Patients in need of inhibition of tyrosine phosphorylation of erbB1, erbB2 and erbB4 are patients having or at risk of having the

diseases mentioned herein with regard to the inhibition of EGFR and the inhibition of VEGF secretion.

The compounds herein can be administered to humans and animals either orally, rectally, parenterally (intravenously, intramuscularly or subcutaneously), intrasternally, 5 intravaginally, intraperitoneally, intravesically, locally (powders, ointments, or drops), or as a buccal or nasal spray. The compound can be administered alone or as part of a pharmaceutically acceptable composition that includes pharmaceutically acceptable excipients.

Compositions suitable for parenteral injection may comprise physiologically 10 acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents, or vehicles include water, ethanol, polyols (propyleneglycol, polyethyleneglycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. 15 Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions and by the use of surfactants. The compounds of this invention may be readily adapted to aqueous formulations. For example, 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide has an aqueous solubility of about 10 µg/mL 20 at pH 8.9 and solubility increases at lower pHs.

These compositions may also contain adjuvants such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms can be ensured by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for 25 example sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form can be brought about by the use of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is admixed with at least one 30 inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or disodium phosphate or (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, and silicic acid; (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia; (c) humectants, as for example, glycerol; (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, and sodium carbonate; (e) solution retarders, as 35 for example paraffin; (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds; (g) wetting agents, as for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate;

(h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite; and (i) lubricants, as for example, lauric acid, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, or mixtures thereof. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents.

5 Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft- and hard-filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene-glycols, and the like.

Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, pills, and granules can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the active compound in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The active compound can also be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

15 Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the active compound, the liquid dosage forms may contain inert diluents commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propyleneglycol, 1,3-butleneglycol, dimethylformamide, oils, in particular, cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil and sesame oil, glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethyleneglycols and fatty acid esters of sorbitan or mixtures of these substances, and the like.

25 Besides such inert diluents, the composition can also include adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the active compound, may contain suspending agents, as for example, ethoxylated isostearyl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-agar and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

30 Compositions for rectal administrations are preferably suppositories which can be prepared by mixing the compounds of the present invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethyleneglycol or a suppository wax, which are solid at ordinary temperatures but liquid at body temperature and therefore, melt in the rectum or vaginal cavity and release the active component.

Dosage forms for topical administration include ointments, powders, sprays, and inhalants. The active component is admixed under sterile conditions with a physiologically

acceptable carrier and any preservatives, buffers, or propellants as may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

This invention also comprises pharmaceutically or therapeutically acceptable salts, esters, amides and prodrug forms of the compounds of this invention. The terms "pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, and prodrugs" as used herein refer to those carboxylate salts, amino acid addition salts, esters, amides, and prodrugs of the compound of the present invention which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of patients without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective in their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of the compounds of the invention. The term "salts" refers to the relatively non-toxic, inorganic and organic acid addition salts of compounds of the present invention. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of the compound or by separately reacting the purified compound in its free base form with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, oxalate, valerate, oleate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, isoylate, citrate, malate, tartrate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucuronate, tetraborate and laurylsulfonate salts, and the like. These may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to ammonium, tetramethylammonium, triethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine and the like (see, for example, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19 which is incorporated herein by reference).

Examples of pharmaceutically acceptable, non-toxic esters of the compounds of this invention include C₁-C₈ alkyl esters wherein the alkyl group is a straight or branched chain. Acceptable esters also include C₅-C₇ cycloalkyl esters as well as arylalkyl esters such as, but not limited to benzyl. C₁-C₄ alkyl esters are preferred. Esters of the compound of the present invention may be prepared according to conventional methods.

Examples of pharmaceutically acceptable, non-toxic amides of the compound of this invention include amides derived from ammonia, primary C₁-C₈ alkyl amines and secondary C₁-C₈ dialkyl amines wherein the alkyl groups are straight or branched chain. In the case of secondary amines, the amine may also be in the form of a 5- or 6-membered heterocycle containing one nitrogen atom. Amides derived from ammonia, C₁-C₈ alkyl primary amines

and C₁-C₂ dialkyl secondary amines are preferred. Amides of the compound of the invention may be prepared according to conventional methods.

The term "prodrug" refers to compounds that are rapidly transformed *in vivo* to yield the parent compound of the above formulas, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference.

The compound of the present invention can be administered to a patient at pharmacologically or therapeutically effective dosage levels in the range of about 0.1 to about 1,000 mg per day. For a normal human adult having a body weight of about 70 kg, a dosage in the range of about 0.01 to about 100 mg per kilogram of body weight per day is sufficient. The specific dosage used, however, can vary. For example, the dosage can depend on a number of factors including the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the pharmacological activity of the compound being used. The determination of optimum dosages for a particular patient is well known to those skilled in the art. One dosage regimen in humans comprises administration of a compound of this invention, such as 4-piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide form thereof, at a dosage range of from about 500 mg to about 1,000 mg per day in a single or divided doses. Pharmaceutically useful compositions for use in this regimen may comprise individual dosage forms containing 100 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg or 1,000 mg of the active compound and one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

The invention compounds can be formulated in conventional manners to provide convenient dosage forms for delivery to mammals by various routes, including oral, parenteral (i.e., subcutaneous, intravenous, and intramuscular), transdermal, e.g., slow release skin patch or cream, as well as by slow release delivery devices such as osmotic pumps, suppositories, and buccal seals. The following non-limiting examples further illustrate how the compounds of this invention may be readily formulated.

100 mg Tablet Formulation

Per Tablet (g)		Per 10,000 Tablets (g)
0.10	4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide	1000
0.080	Lactose	800
0.010	Corn starch (for mix)	100
0.008	Corn starch (for paste)	80

Per Tablet (g)		Per 10,000 Tablets (g)
0.148		1480
0.002	Magnesium stearate (1%)	20
0.150		1500

- The active agent of this invention, lactose, and corn starch (for mix) are blended to uniformity. The corn starch (for paste) is suspended in 800 mL of water and heated with stirring to form a paste. This paste is used to granulate the mixed powders. The wet granules are passed through a No. 8 hand screen and dried at 80°C. The dry granules are then passed through a No. 16 screen. The mixture is lubricated with 1% magnesium stearate and compressed into tablets in a conventional tableting machine. The tablets are useful for treating cancers such as breast, prostate, lung, ovarian, colon, pancreatic, melanoma, esophageal, brain, Kaposi's sarcoma, and lymphomas.

Preparation of Oral Suspension

Ingredient	Amount
4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide	500 mg
Sorbitol solution (70% N.F.)	40 mL
Sodium benzoate	150 mg
Saccharin	10 mg
Cherry flavor	50 mg
Distilled water qs	100 mL

- The sorbitol solution is added to 40 mL of distilled water, and the pyrido pyrimidine is suspended therein. The saccharin, sodium benzoate, and flavoring are added and dissolved. The volume is adjusted to 100 mL with distilled water. Each milliliter of syrup contains 5 mg of invention compound.

Preparation of Parenteral Solution

- In a solution of 700 mL of propylene glycol and 200 mL of water for injection is suspended 20.0 g of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide with stirring. After suspension is complete, the pH is adjusted to 5.5 with hydrochloric acid, and the volume is made up to 1000 mL with water for injection. The formulation is sterilized, filled into 5.0 mL ampoules, each containing 2.0 mL (representing 40 mg of invention compound) and sealed under nitrogen.

Suppositories

- A mixture of 400 mg of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide, and 600 mg of theobroma oil is stirred at 60°C to uniformity. The mixture is cooled and allowed to harden in a tapered mold to provide a 1 g suppository.

Slow Release Formulation

Five hundred milligrams of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide is converted to a hydrochloride salt and placed into an Oros osmotic pump for controlled release for treatment of atherosclerosis.

5 **Skin Patch Formulation**

One hundred milligrams of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide is admixed with 100 mg of propylene glycol monolaurate in a polydimethylsiloxane adhesive. The mixture is layered onto an elastic film made with an adhesive formulation of polybutene, polyisobutylene, and propylene glycol monolaurate. The layers are placed between 2 layers of polyurethane film. A release liner is attached to the adhesive surface, and is removed prior to application to a skin surface. The propylene glycol monolaurate serves as a permeation-enhancing agent.

The compound of the present invention can exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the present invention. It is intended that the compound in question be either synthetically produced or biologically produced, such as through metabolism.

A pharmaceutically or therapeutically effective amount of a compound herein will be understood to be an amount sufficient to inhibit the activity of the proteins and phosphorylation mechanisms described herein in a mammal to a degree that limits, inhibits or prevents the progress and development of the proliferative disease or other tyrosine kinase-mediated malady in question. A pharmaceutically or therapeutically effective amount, in reference to the treatment, inhibition, prevention or control of the advancement of a cell proliferative disorder may also be understood to be an amount sufficient to bring about cell death, inhibit the growth of cells causing the disorder, relieve discomfort due to the disorder, or the prolong the life of a patient experiencing the disorder.

Non-limiting examples of compounds representing the scope of this invention include:

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

30 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylsulfonyl-quinazolin-6-yl]-amide;

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylamino-quinazolin-6-yl]-amide;

35 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-isopropoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-bromo-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-ethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-propoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5 4-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-(3-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 10 4-(2-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Morpholin-4-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Azapan-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 15 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-trifluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 20 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2-fluoro-ethylsulfanyl)-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-bifluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 25 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-difluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-quinazolin-6-yl]-amide;
- 30 4-(3,4-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 4-(3,4-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-ethoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 35 4-(3,4-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinazolin-6-yl]amide;

- 4-(3,4-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoroethoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 5 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoroethoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylsulfonyl-quinazolin-6-yl]amide;
- 10 4-Piperazin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 15 4-Imidazol-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 4-Pyrrolidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-
- 20 quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylsulfonyl-quinazolin-6-yl]-amide;
- 8-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylamino-quinazolin-6-yl]-amide;
- 25 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-isopropoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 8-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-bromo-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-ethoxy-
- 30 quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-propoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 6-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 35 5-(3-Fluoro-piperidin-1-yl)-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-(2-Fluoro-piperidin-1-yl)-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Morpholin-4-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Azapan-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-trifluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2-fluoro-ethylsulfanyl)-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-trifluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-difluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylsulfanyl-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylamino-quinazolin-6-yl]-amide;

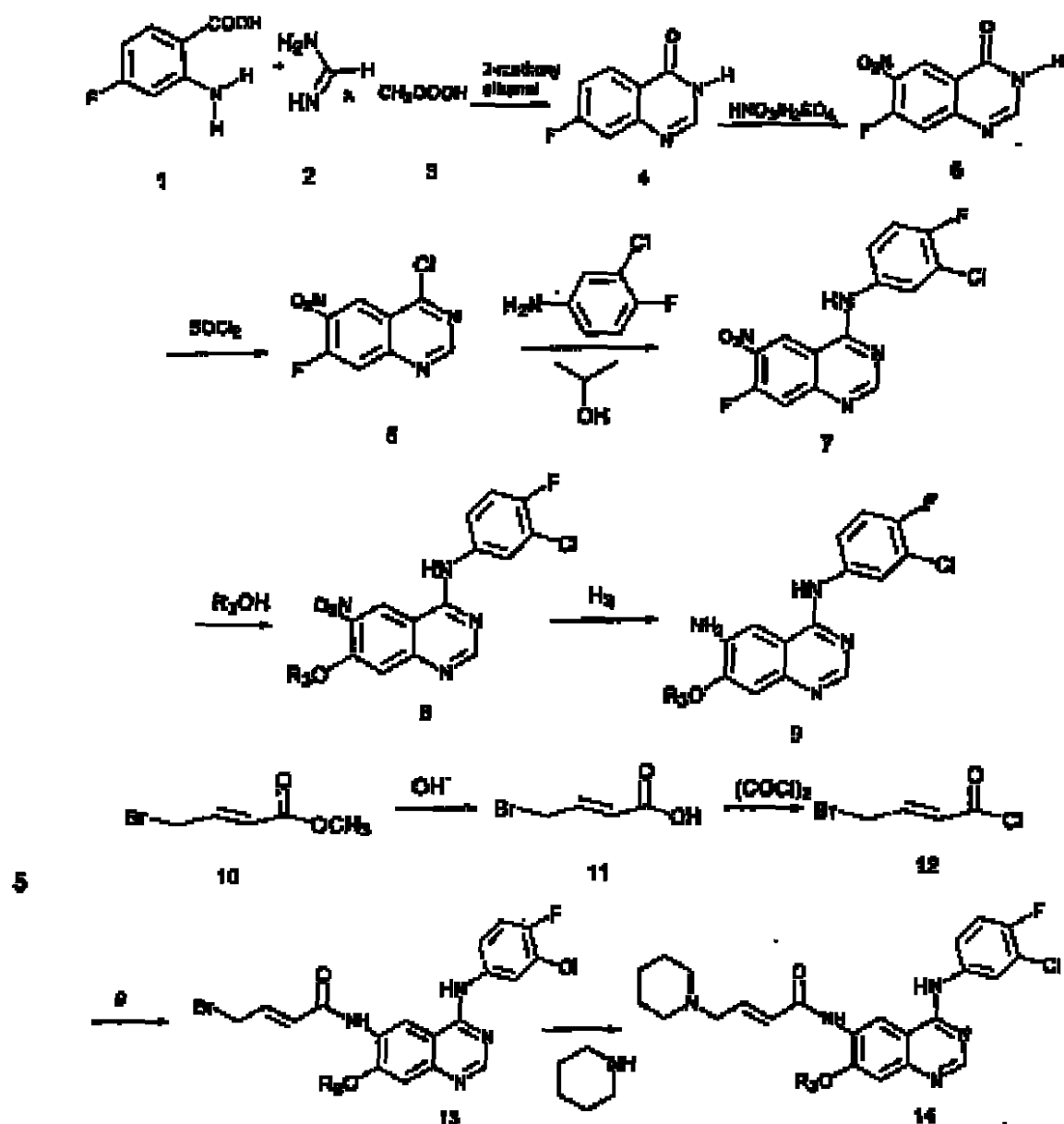
5-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-ethoxy-quinazolin-6-yl]-amide; and

5-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

Compounds of this invention may be prepared using methods and materials known in the art. Compounds of this invention wherein X is oxygen may be prepared as illustrated in the following Scheme 1, wherein the 4-position aniline group is represented a 4-fluoro-3-chloro aniline group.

Scheme 1



4-Chloro-7-fluoro-8-nitroquinazoline (7) can be prepared by methods similar to those described in J. Med. Chem. 1993, 36, 918-928. Generally, 2-amino-4-fluorobenzoic acid (1) can be reacted with formamidine (2) and acetic acid (3) in the presence of 2-methoxyethanol to provide 7-fluoro-3H-quinazolin-4-one (4). The 7-fluoro-3H-quinazolin-4-one (4) can then be nitrated to 7-fluoro-8-nitro-3H-quinazolin-4-one (5), which can be treated with thionyl chloride to yield 4-chloro-8-nitro-7-fluoro-3H-quinazoline (6). The 4-chloro-quinazoline compound (6) can be combined with a desirably substituted aniline, represented above by 4-fluoro-3-chloroaniline, in the presence of a tertiary amine and isopropanol to provide the 4-anilino-8-nitro-7-fluoro-quinazoline (7).

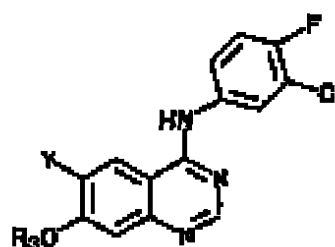
The 4-amino-6-nitro-7-fluoro-quinazoline (7) may be reacted with an alcohol of the formula R_3OH , wherein R_3 is as defined above, to yield the 7-alkoxylated compound (8). Reduction of the 6-nitro compound (8) provides the 6-amino analog (9).

The 6-position amino compound (9) may be reacted with a haloalkenoyl chloride (12), such as a 4-bromo-but-2-enoyl chloride, 5-bromo-pent-2-enoyl chloride, 4-chloro-but-2-enoyl chloride, or 6-chloro-pent-2-enoyl chloride, to provide an alkenoic acid[4-amino]-7-alkoxylated-quinazolin-6-yl-amide (13). Haloalkenoyl chloride agents useful in this scheme may be prepared by methods known in the art, such as the treatment of a relevant haloalkenoic acid, represented by bromoalkenoic acid ester (10), with a primary alcohol, yielding the corresponding haloalkenoic acid (11), which may in turn be treated with acetyl chloride to provide the desired haloalkenoyl chloride (12).

Finally, the quinazoline-8-alkanoic acid compound (13) may be treated with a cyclic amine, such as piperidine, piperazine, etc., to provide the desired final compound (14).

It will be understood that compounds herein having the 7-position alkoxy groups can be prepared as above using an alcohol of the formula R_3OH , wherein R_3 is an alkyl group as defined herein, known in the art including, but not limited to, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, fluoromethanol, chloromethanol, difluoromethanol, dichloromethanol, trifluoromethanol, trichloromethanol, 1-fluoroethanol, 2-fluoroethanol, 2-chloroethanol, 2-iodoethanol, 2-bromoethanol, 1,1-difluoroethanol, 2,2-difluoroethanol, 2,2-dichloroethanol, 1,2,2-trifluoroethanol, 2,2,2-trifluoroethanol, 1,1,2,2-tetrafluoroethanol, pentafluoroethanol, 3-fluoro-1-propanol, 2,3-difluoro-1-propanol, 3,3-difluoro-1-propanol, 2,3,3-trifluoro-1-propanol, 3,3,3-trifluoro-1-propanol, 1,1,3-trifluoro-1-propanol, 1,2,2,3-tetrafluoro-1-propanol, 2,3,3,3-tetrafluoro-propanol, 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol, 1,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol, 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanol, heptafluoro-1-propanol, 2-fluoro-2-propanol, 1,1,difluoro-2-propanol, 1,3-difluoro-2-propanol, 1-fluoro-2-propanol, 1,1,1-trifluoro-2-propanol, 1,1,3,3-tetrafluoro-2-propanol, 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-propanol, 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, 1,1,1,3,3,3,3-heptafluoro-2-propanol, etc.

Within the scope of this invention are useful intermediate compounds of the formula:



wherein:

Y is NO_2 , NH_2 , or the moiety halo- $(CH_2)_m-CH=CH-C(O)-NH_2$;

halo is F, Cl, Br or I;

m is an integer from 1 to 3;

R_2 is selected from:

- a) a mono-, di- or tri-halogenated methyl group;
- b) C_1 - C_3 straight or branched alkyl, optionally substituted by halogen; or
- c) $-(CH_2)_n$ -morpholine, $-(CH_2)_n$ -piperidine, $-(CH_2)_n$ -piperazine, $-(CH_2)_n$ -piperazine-N(C_1 - C_3 alkyl), $-(CH_2)_n$ -pyrrolidine, or $-(CH_2)_n$ -imidazole.

These compounds specifically include those of the formulae above wherein R_2 is an ethane, propane, isopropane, fluoromethane, chloromethane, difluoromethane, dichloromethane, trifluoromethane, trichloromethane, 1-fluoroethane, 2-fluoroethane, 2-chloroethane, 2-iodoethane, 2-bromoethane, 1,1-difluoroethane, 2,2-difluoroethane, 2,2-dichloroethane, 1,2,2-trifluoroethane, 2,2,2-trifluoroethane, 1,1,2,2-tetrafluoroethane, pentafluoroethane, 3-fluoro-1-propane, 2,3-difluoro-1-propane, 3,3-difluoro-1-propane, 2,3,3-trifluoro-1-propane, 3,3,3-trifluoro-1-propane, 1,1,3-trifluoro-1-propane, 1,2,2,3-tetrafluoro-1-propane, 2,3,3,3-tetrafluoro-propane, 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propane, 1,2,3,3,3-pentafluoro-1-propane, 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propane, heptafluoro-1-propane, 2-fluoro-2-propane, 1,1,1-difluoro-2-propane, 1,3-difluoro-2-propane, 1-fluoro-2-propane, 1,1,1-trifluoro-2-propane, 1,1,3,3-tetrafluoro-2-propane, 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-propane, 1,1,2,3,3-hexafluoro-2-propane, or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-2-propane group.

Compounds of this invention wherein X is sulfur may be prepared as illustrated in the following Scheme 1 by replacing the alcohol R_2OH reacted with the (3-Chloro-4-fluorophenyl)-(7-halo-6-nitro-3,4-dihydro-quinolin-4-yl)-amine (Compound 7) with an appropriate alkylthiol of the formula R_2SH , wherein R_2 is as defined herein. Useful alkylthiol compounds of the formula R_2SH include, but are not limited to, methanethiol, ethanethiol, 1-propanethiol, 2-propanethiol, fluoromethanethiol, 2-fluoroethanethiol, 2,2-difluoro-ethanethiol, 2,2,2-trifluoro-ethanethiol, etc.

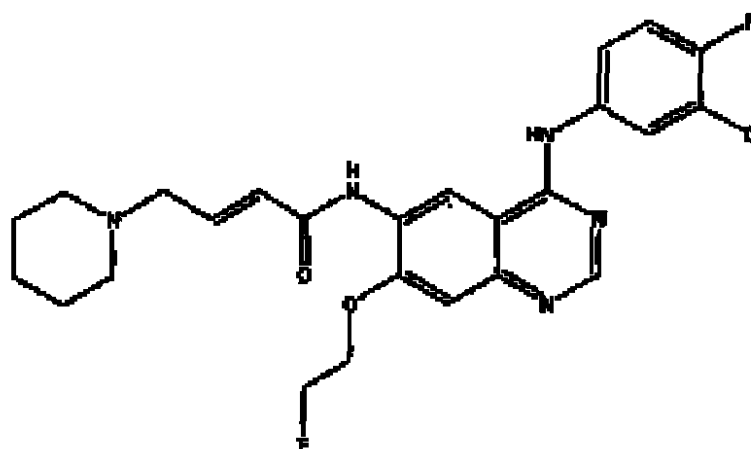
Similarly, compounds of this invention wherein X is -NH- may be prepared as illustrated in the following Scheme 1 by replacing the alcohol R_2OH reacted with the (3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-(7-halo-6-nitro-3,4-dihydro-quinolin-4-yl)-amine (Compound 7) with an appropriate alkylamine of the formula R_2NH , wherein R_2 is as defined herein. Useful alkylamines include, but are not limited to, methylamine, ethylamine, propylamine, isopropylamine, 1-fluoromethylamine, 1,1-difluoromethylamine, 1,1,1-trifluoromethylamine, 2-fluoroethylamine, 2,2-difluoroethylamine, 2,2,2-trifluoroethylamine, 3-fluoropropylamine, 3,3-difluoropropylamine, 3,3,3-trifluoropropylamine, 2,3,3-tetrafluoropropylamine, 2,2,3,3,3-pentafluoropropylamine, 1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropylamine, etc.

Piperidine compounds useful in the preparing R^1 groups in the compounds of this invention include, but are not limited to piperidine, 2-Fluoro-piperidine, 3-Fluoro-piperidine, 4-Fluoro-piperidine, 4-Bromo-piperidine, 4-Chloro-piperidine, 2-Hydroxy-piperidine, 3-Hydroxy-piperidine, 2-Methyl-piperidine, 3-Methyl-piperidine, 4-Methyl-piperidine, 4-Ethyl-piperidine, 4-

Propyl-piperidine, 2-Amino-piperidine, 3-Amino-piperidine, 4-Amino-piperidine, 2-Methyl-piperidine, 2,3-Dimethyl-piperidine, 3,3-Dimethyl-piperidine, 2,4-Dimethyl-piperidine, 2,5-Dimethyl-piperidine, 2,6-Dimethyl-piperidine, 3,5-Dimethyl-piperidine, 2-Methyl-5-ethyl-piperidine, 3-Methyl-4-hydroxy-piperidine, 2,6-Dimethyl-4-hydroxy-piperidine, 2,5-Dimethyl-4-hydroxy-piperidine, 2,3-Dimethyl-4-hydroxy-piperidine, 3,3-Difluoro-piperidine, 4,4-Difluoro-piperidine, 4,4-Dihydroxy-piperidine, 2,4,6-Trimethyl-piperidine, etc.

Example 1

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid 4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-(2-fluoroethoxy)quinazolin-8-yl-amide



10

7-fluoro-6-nitro-4-chloroquinazoline (14.73 g, 85 mmol) was combined with 3-chloro-4-fluoroaniline (9.49 g, 85 mmol) and triethylamine (10 mL, 72 mmol) in 150 mL of isopropanol. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours, resulting in a yellow slurry. The solid was collected by filtration, rinsing with isopropanol and then water. The solid was dried in a 40°C vacuum oven overnight to give 19.83 g (81%) of the product as an orange solid.

15

MS (APCI, m/z, M+1): 337.0

NaH (60% in mineral oil, 9.55 g, 88 mmol) was added, in portions, to a solution of 2-fluoroethanol (5.19 g, 80 mmol) in 200 mL THF. The reaction was stirred for 60 minutes at room temperature. To the reaction was added 7-fluoro-6-nitro-4-(3-chloro-4-fluoroaniline)quinazoline (18.11 g, 84 mmol) as a solid, rinsing with THF. The reaction was heated to 65°C for 26 hours. The reaction was cooled to room temperature and quenched with water. THF was removed in vacuo. The resulting residue was sonicated briefly in water then the solid collected by filtration. The solid was triturated with MeOH, filtered and dried in a 40°C vacuum oven overnight to 12.53 g of the product. Additional product was obtained by concentrating the MeOH filtrate to dryness and chromatography eluting with 50% EtOAc/hex. The isolated material was triturated with MeOH (2X), filtered and dried. 3.90 g

25

Total yield: 16.53 g, 81%

MS (APCI, m/z, M+1): 381.0

7-(2-fluoroethoxy)-6-nitro-4-(3-chloro-4-fluorophenyl)quinazoline (0.845 g, 2.2 mmol) in 50 mL THF was hydrogenated with Raney nickel (0.5 g) as the catalyst over 15 hours. The catalyst was filtered off and the filtrate was evaporated to give 0.77 g of product. (88%)

MS (APCI, m/z, M+1): 351.2

- 5 Methyl 4-bromocrotonate (85%, 20 mL, 144 mmol) was hydrolyzed with Ba(OH)₂ in EtOH/H₂O as described in J.Med.Chem. 2001, 44(17), 2729-2734.

MS (APCI, m/z, M-1): 163.0

- To a solution of 4-bromocrotonic acid (4.17g, 26 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added oxalyl chloride (33 mL, 38 mmol) and several drops of DMF. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours. The solvent and excess reagent was removed in vacuo. The resulting residue was dissolved in 10 mL THF and added to a 0°C mixture of 8-amino-7-(2-fluoroethoxy)-4-(3-chloro-4-fluorophenyl)quinazoline (5.28 g, 16 mmol) and triethylamine (5.2 mL, 37 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 1 hour. Water was added to the reaction and the THF removed in vacuo. The product was extracted into CH₂Cl₂ (400 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude material was chromatographed on silica gel eluting with 0-4% MeOH/CH₂Cl₂. An isolated gold foam was isolated. Yield: 4.58 g, 61%

MS (APCI, m/z, M-1): 497.1

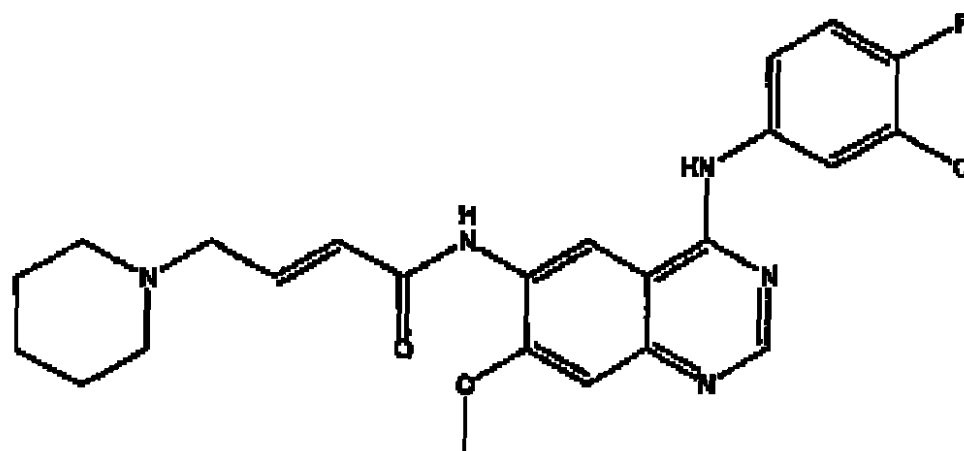
- Piperidine (0.75 mL, 6.7 mmol) was added to a solution of the above compound (3.35 g, 6.7 mmol) and TEA (2.80 mL, 20 mmol) in 10 mL DMA at 0°C. The reaction was stirred at 0°C for 17 hours. Water was added to the reaction until a precipitate was evident. The reaction was sonicated for 40 minutes and the liquid decanted. The residue was dissolved in CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The material was chromatographed on silica gel eluting with 4-10% MeOH/CH₂Cl₂. The isolated residue was triturated with acetonitrile (2X) and collected by filtration. Impurity found: Michael addition of piperidine (2.2% in first titration of acetonitrile). Additional material can be obtained from the acetonitrile filtrates.

Yield: 0.85 g, 27%

MS (APCI, m/z, M+1): 502.3

Example 2

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid (4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-8-yl)-amide (Synthetic Route No. 1)

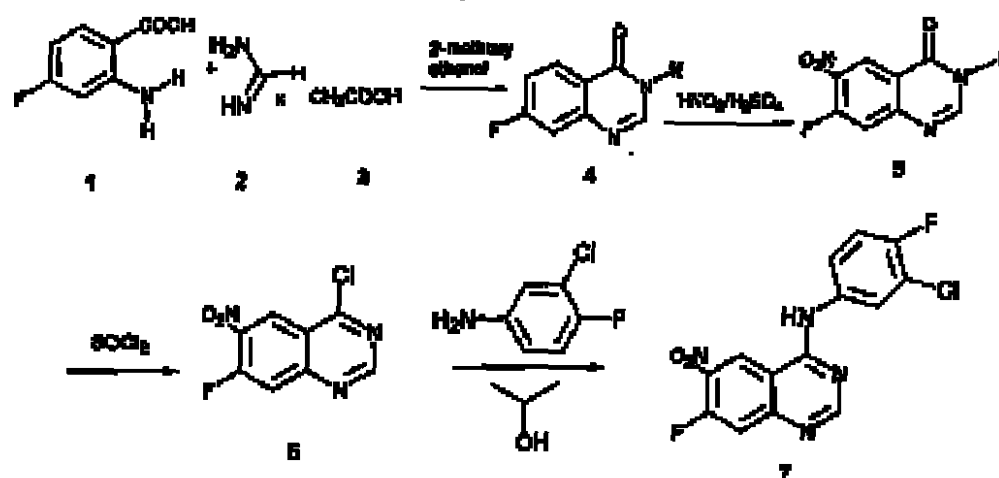


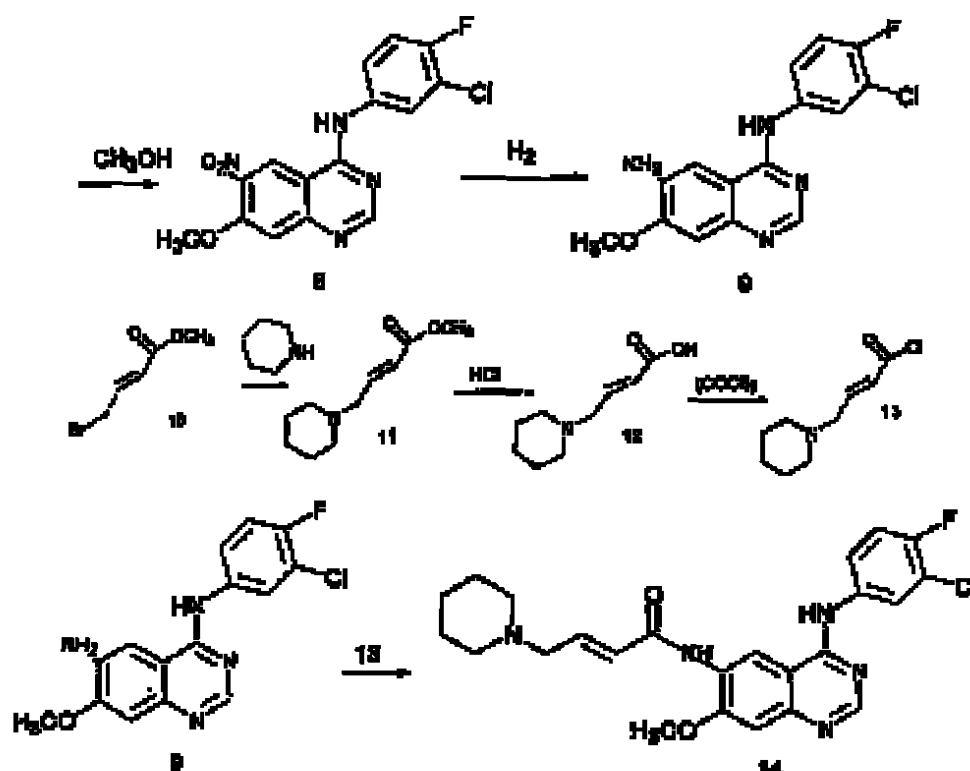
- 5 The title compound and other 7-methoxy analogs of this invention can be prepared as described in Example 1 by replacing the 2-fluorophenol used in Example 1 with stoichiometric amount of methanol.

Example 3

10 **N-4-(3-Chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-8-yl)-3-piperidin-1-yl-acrylamide (Synthetic Route No. 2)**

An alternative synthetic route for compounds of this invention involves preparing the 6-position substituent chain as a Het-alkanoyl chloride as depicted in Scheme 2, below.

Scheme 2



It will be understood that other compounds within this invention may be prepared using Het-butenoyl halide, Het-pentenoyl halide and Het-hexenoyl halide groups of the formula:

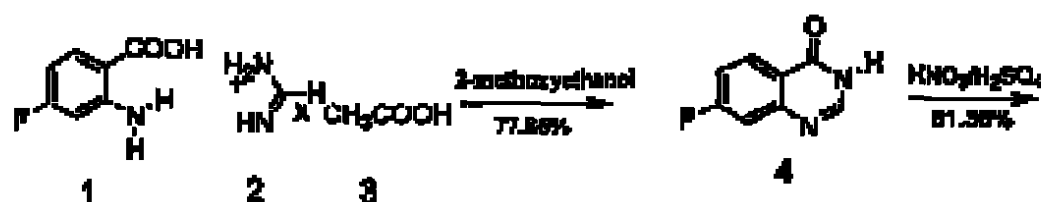


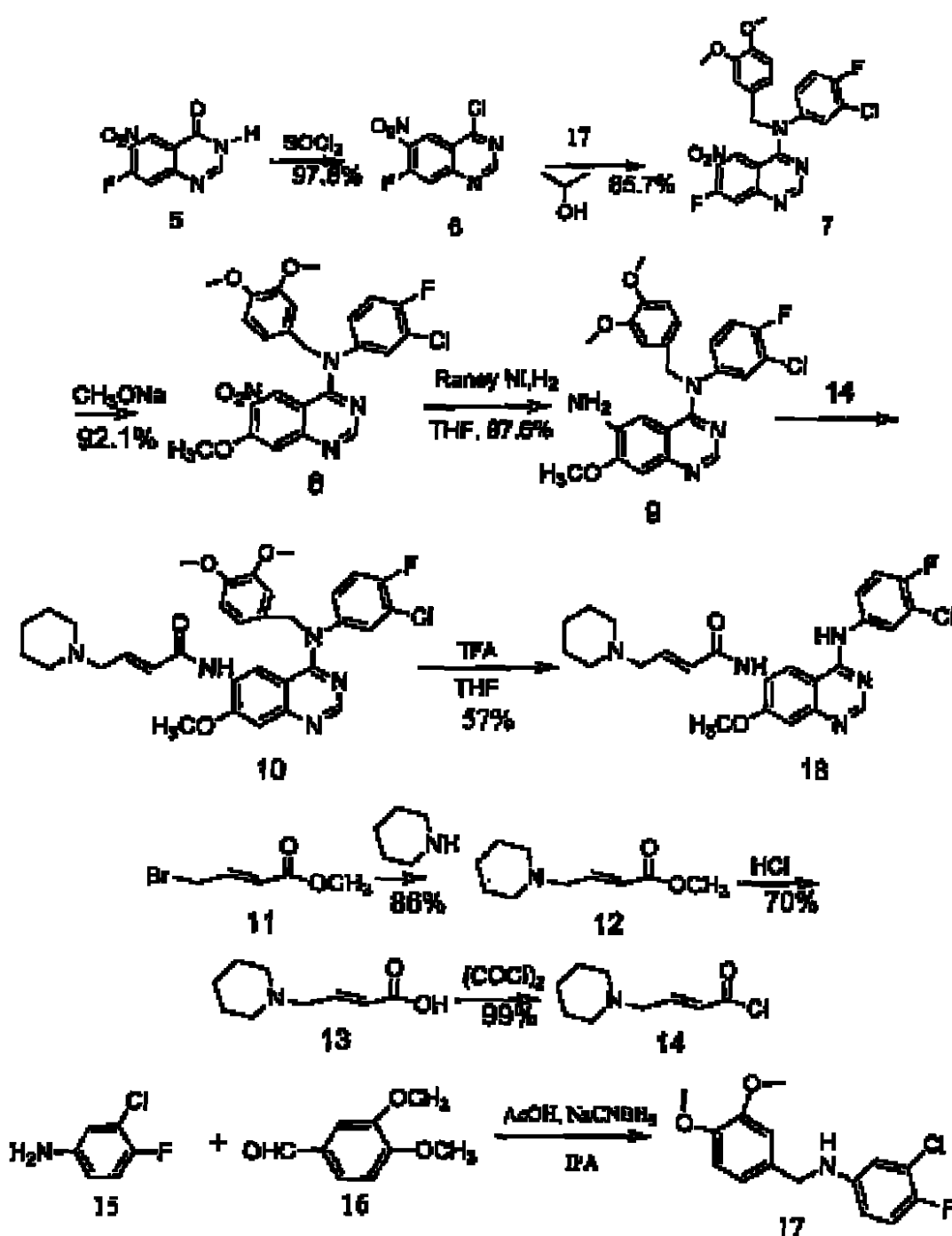
wherein R₄ is as described herein and halo represents F, Cl, Br or I, preferably Cl or Br. One specific group of these Het-alkenoyl halides includes those compounds in which halo is Cl or Br, R₄ is -(CH₂)_m-Het, m is an integer from 1 to 3, and Het is piperidine or the substituted piperidine moieties disclosed above.

Example 4

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoyl acid [4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yl-amide (Synthetic Route No. 3)]

Scheme 3





3-Chloro-4-fluoro-phenylamine 15 (50.31, 345.6 mmole) and 3,4-Dimethoxybenzaldehyde 16 (57.43g, 345.6 mmole) were mixed in 500 ml of IPA and cooled in an ice-water. The glacial acetic acid was added (20.76 g, 345.6 mmole) and then sodium cyanoborohydride in one portion. The reaction was stirred at room temperature (RT) for 24 hrs. 200 mL of 10% NaOH was added dropwise at RT after the reaction was completed. The

mixture was stirred for ½ hr. The slurry was then filtered and washed with IPA and dried in vacuo. The mass weight 88.76 g (17, 87%).

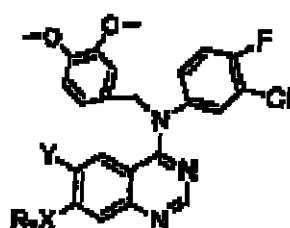
- Compounds 5 (3g, 13.18 mmole) and 17 (3.9 g, 13.18 mmole) were combined in CH₃CN (25 mL) and heated for one hr. Mass spectroscopy indicated no starting material. Saturated K₂CO₃ was added and the reaction was extracted 3X with EtOAc. The organic layers were combined, washed with brine and concentrated in vacuo to give 6.48g of 7 (78.4%).

- Compound 7 (72.75 g, 149.4 mmole) was added to a cool solution of NaOH in 1.5 L of dry MeOH under N₂. The cooling bath was removed and the mixture was heated to reflux and stirred for 1 hr. The reaction was cooled to room temperature and quenched with water until the product precipitated out. The solid was filtered and washed with water and hexanes. The product was stirred in refluxing EtOAc and filtered hot to provide 68.75 g of yellow solid 8 (73%).

- Compound 8 (63.82 g, 127.5 mole) was hydrogenated using RaneyNi as catalyst to obtain 43.82 g of 9 (100%). Oxalyl chloride (8.8 g, 51.18 mmole) was added slowly to a suspension of 13 (10.5 g, 51.2 mmole) in 200 ml of dichloromethane containing 8 drops of DMF, after the reaction becomes homogeneous, the solvent was removed and the residual light yellow solid was stirred in 200 ml of DMAc and 9 (20 g, 42.85 mmole) was added gradually as a solid. The reaction was stirred for 15 min. and poured slowly into 1N NaOH. The mixture was extracted 3X EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, filtered and concentrated in vacuo to obtain 28.4 g (100%) 10.

- Compound 10 (13.67 g, 21.08 mmole) was dissolved in trifluoroacetic acid (TFA) (74 g, 848 mmole) and heated to 30°C for 24 hrs. The reaction was cooled to RT and poured gradually into a cooled 1N NaOH-brine solution. Precipitate formed and filtered and washed with 3X water then dried. Recrystallized from toluene to obtain pure N-[4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-3-piperidin-1-yl-acrylamide (9.80 g, 88%).

From the example above, it will be understood that this invention includes useful intermediate compounds of the formula:



- wherein Y is NH₂, NO₂ or the moiety R₁-(CH₂)_m-CH=CH-C(=O)-NH₂; and m is an integer from 1 to 3;

R₁ is selected from:

- a) C₁-C₃ straight or branched alkyl, optionally substituted by halogen; or

-33-

b) $-(CH_2)_n$ -morpholino, $-(CH_2)_n$ -piperidino, $-(CH_2)_n$ -piperazino, $-(CH_2)_n$ -piperazine- N (C_1 - C_3 alkyl), $-(CH_2)_n$ -pyrrolidino, or $-(CH_2)_n$ -imidazole;

n is an integer from 1 to 4;

R_4 is $-(CH_2)_m$ -Hal;

5 Hal is a heterocyclic moiety selected from the group of morpholino, piperidino, piperazino, piperazine- N (C_1 - C_3 alkyl), imidazole, pyrrolidino, azepano,

3,4-dihydro-2H-pyridine, or 3,6-dihydro-2H-pyridine, wherein each heterocyclic moiety is optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from C_1 - C_3 alkyl, halogen, OH, NH_2 , NH (C_1 - C_3 alkyl) or N (C_1 - C_3 alkyl) $_2$;

10 m is an integer from 1 to 3; and

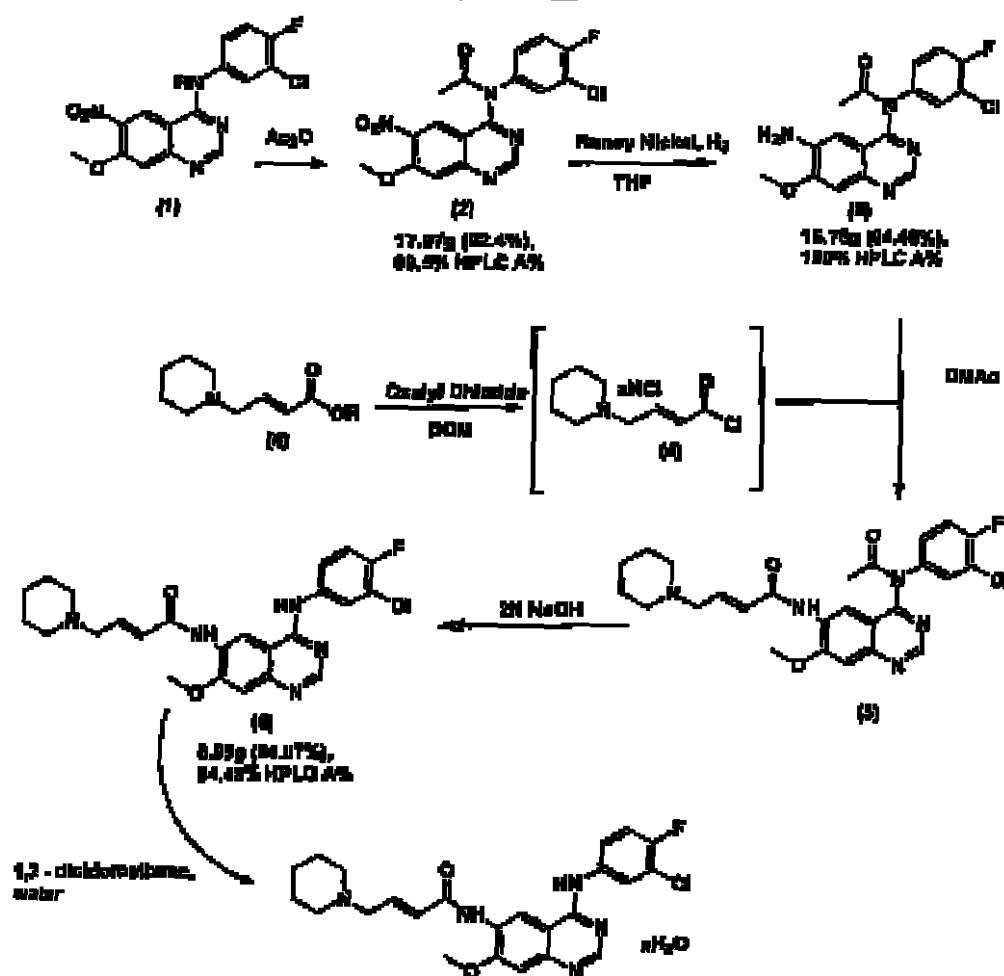
X is O, S or NH.

Example 6

4-Fluoridin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-methoxy-
guineazolin-6-yl]-amide (Synthetic Route No. 4)

16

Schema 4



(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-(7-methoxy-8-nitro-quinazoline-4-yl)-amine (1) (17.28g, .0495mmol) was slurried in 350 ml acetic anhydride under nitrogen and warmed and maintained at 80°C for 24hrs and cooled gradually to RT. Pale colored slurry exists. Cooled to 0°C for 1hr. The solids were filtered and the flask and cake were washed with 2x50ml IPA. The product, N-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-N-(7-methoxy-8-nitro-quinazolino-4-yl)-acetamide (2), was dried in vacuum oven at 80°C for 24 hrs. Mass: 17.97g (92.4%), HPLC: 99.45%, rt=13.708 min.

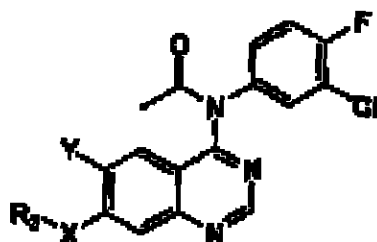
Raney Ni (5.0g) was slurried in MeOH, followed by THF to remove water. N-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-N-(7-methoxy-8-nitro-quinazolino-4-yl)-acetamide (2) (19.2g, 49mmol) was slurried in THF (500ml) and charged to a reactor. The reaction was heated to 60°C and pressurized with hydrogen to 80 psi. After almost 17 hrs, an additional 10.0g of the catalyst was charged and the reaction was complete by 38 hrs. Filter reaction and wash with THF. The solids were concentrated on rotavap and the solvent was exchanged to hexanes. A pale yellow solid precipitated upon addition of hexanes. The solvent was removed under vacuum to distill any remaining THF. Filtered and washed with copious amounts of hexanes. The product, N-(8-Amino-7-methoxy-quinazolin-4-yl)-N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-acetamide (3), was dried in vacuum oven at 70°C for 24 hours. Mass is 16.75g (94.99%), HPLC: 1m (100%).

Oxalyl chloride was added to a solution of DMF (60 mg), 4-piperidin-1-yl-but-2-enoic acid in 40 ml DCM at room temperature and the reaction was stirred for one hour. The solvent was evaporated under vacuum and the resulting solid slurried in 150 ml DMAC. The N-(8-amino-7-methoxy-quinazolin-4-yl)-N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-acetamide (3) was added to the reaction mixture as a solid. The reaction was completed after 45 minutes. The mixture was then added dropwise to 300 ml 2N NaOH and the aqueous layer was extracted into EtOAc. The combined organic layer was concentrated to 100 ml and stirred for 2 days at room temperature. 300 ml ethyl ether and 100 ml of 2N NaOH were added and the solid that precipitated out was collected by filtration. The final product was recrystallized from ethylene chloride to obtain 5.5 g pure product.

As noted above, the Raney nickel catalyst may be treated prior to use with an alcohol, such as methanol or ethanol, then washed with THF prior to use. Additional catalysts for use with this reaction include platinum on carbon or palladium on carbon catalysts, preferably in the presence of 1-4 equivalents of acetic acid.

It will be understood that the removal of the acetyl group on compound (5) to provide compound (6), above, may be accomplished by methods known in the art, including both basic and acidic conditions. Removal under acidic conditions may be accomplished utilizing, among other acids known in the art, acetic acid or methanesulfonic acid.

Within the scope of this invention are useful intermediate compounds of the formula:



wherein Y is NH_2 , NO_2 or the moiety $\text{R}_4-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$; and m is an integer from 1 to 3;

R_3 is selected from:

- 5 a) C_1-C_8 straight or branched alkyl, optionally substituted by halogen; or
 b) $-(\text{CH}_2)_n$ -morpholino, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperidine, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazine, $-(\text{CH}_2)_n$ -piperazine-N(C_1-C_3 alkyl), $-(\text{CH}_2)_n$ -pyrrolidine, or $-(\text{CH}_2)_n$ -imidazole;

n is an integer from 1 to 4;

R_4 is $-(\text{CH}_2)_m$ -Het;

- 10 Het is a heterocyclic moiety selected from the group of morpholine, piperidine, piperazine, piperazine-N(C_1-C_3 alkyl), imidazole, pyrrolidine, azepane,

3,4-dihydro-2H-pyridine, or 3,6-dihydro-2H-pyridine, wherein each heterocyclic moiety is optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, OH, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_3$ alkyl) or N(C_1-C_3 alkyl);

- 15 m is an integer from 1 to 3; and

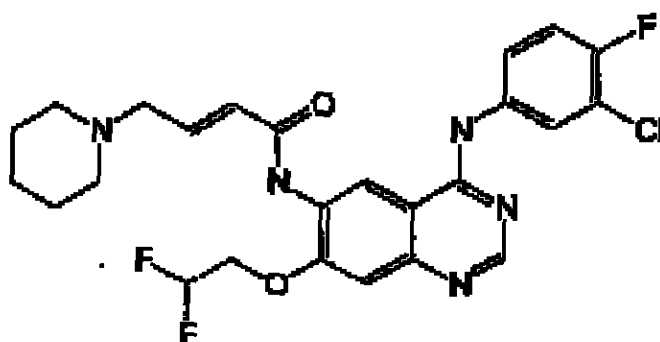
X is O, S or NH.

Examples of these include N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-N-(7-methoxy-6-nitro-quinazolin-4-yl)-acetamide, N-(6-amino-7-methoxy-quinazolin-4-yl)-N-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-acetamide and N-(4-(acetyl-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-amino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl)-3-piperidin-1-yl-acrylamide.

- 20

Example B

4-Piperidine-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2,2-difluoroethoxy)-quinazolin-6-yl]-amide



- 25 0.8 g 60% NaH was added in portions to a solution of 1.23 g 2,2-difluoroethanol in 20 ml THF and stirred at room temperature for 15 minutes. 2.02 g (3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-(7-

fluoro-6-nitro-quinazoline-4-yl)-amine was added as a solid and the mixture was heated to 65°C for 1 hour, then cooled to room temperature. Water was added and the THF was removed under vacuum. The mixture was sonicated and the resulting solids collected by filtration and dried under vacuum overnight to give 2.98 g of crude (3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-ethoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl)-amine.

The crude (3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-ethoxy)-6-nitro-quinazolin-4-yl)-amine was dissolved in THF and reduced using Raney nickel catalyst to yield N⁴-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-ethoxy)-quinazoline-4,6-diamine.

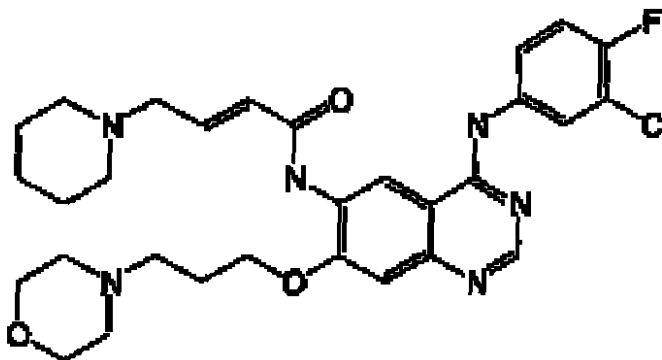
0.45 g 4-Bromo-but-2-enoic acid was dissolved in 10 ml CH₂Cl₂ along with 2 drops DMF. 0.47 ml oxalyl chloride was added at room temperature and stirred overnight. The mixture was evaporated to dryness to yield 4-Bromo-but-2-enoyl chloride.

0.5 g N⁴-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-7-(2,2-difluoro-ethoxy)-quinazoline-4,6-diamine was dissolved in 10 ml THF and 1.2 ml N,N-Diisopropyl-ethylamine (DIEA) and 0.48 g 4-Bromo-but-2-enoyl chloride were added and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. 0.27 ml piperidine was added and stirred at room temperature overnight. An additional 0.7 ml piperidine was added and the mixture heated to 70°C. After 3 hours the reaction mixture was poured into water, the solids were extracted with ethyl acetate, washed with water and brine, dried over NaSO₄ and flash chromatographed under 0-4% methanol in chloroform to yield 0.2 g 4-Piperidine-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2,2-difluoro-ethoxy)-quinazolin-6-yl)-amide].

MS (M+H)⁺ @520.

Example 7

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2-morpholino-4-yl-propoxy)-quinazolin-6-yl)-amide]



Step 1: 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid methyl ester

Methyl 4-bromocrotonate (2 g, 11.2 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL) and cooled to 0°C. Piperidine (1.11 mL, 11.2 mmol) was added slowly. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour. The solvent was removed in vacuo. The crude material was used as is. MS m/z 164 (M+1).

Step 2: 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid-HCl

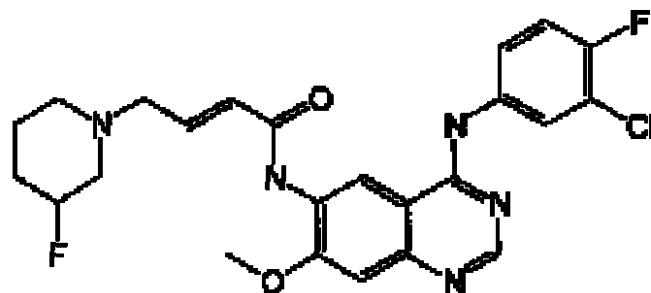
4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid methyl ester (2.05 g, 11.2 mmol) and concentrated hydrochloric acid (10 mL) were combined in dioxane (30 mL) and heated to reflux overnight. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was crystallized from IPA to yield the desired product (380 mg, 17%). 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.80 (dt, 1H, J = 15.6, 7.1 Hz), 6.14 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 3.85 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 2.89 (m, 4H), 1.54 (m, 6H). MS m/z 170 (M+1).

Step 3: 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoyl chloride

The HCl salt of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid (260 mg, 1.48 mmol) was dissolved in dichloromethane (15 mL). Dimethylformamide (3 drops) was added. Oxalyl chloride (165 μL, 1.77 mmol) was added slowly and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was used as is.

Step 4: 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-6-yl]-amide

N^{4'}-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazoline-4,6-diamine (510 mg, 1.18 mmol) and DIPEA (820 μL, 3.55 mmol) were combined in tetrahydrofuran (10 mL) and cooled to 0°C. 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoyl chloride (278 mg, 1.48 mmol) was added and the reaction stirred at 0°C for 2 hours. The mixture was quenched with ethyl acetate, dried with MgSO₄ and concentrated. The residue was purified using chromatography on silica eluting with 15%-20% MeOH in CH₂Cl₂ to yield the desired product (20 mg). 400 MHz ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H, J = 8.9, 2.6 Hz), 7.77 (m, 1H), 7.40 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.25 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.23 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.55 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.40 (m, 10H), 1.96 (m, 2H), 1.29 (m, 6H). MS m/z 584 (M+1).

Example 3**4-(3-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide**

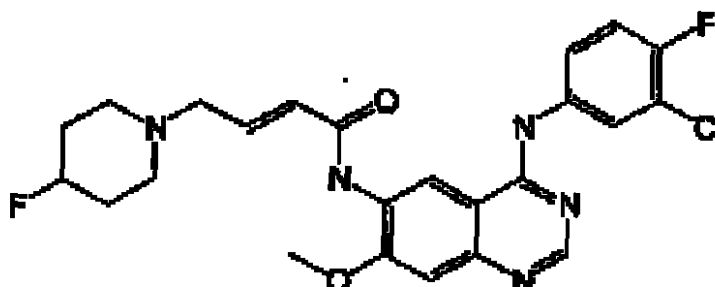
99 mg 3-Fluoro-piperidine hydrochloride, 300 mg 4-Chloro-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide and 0.37 mL of DIEA were dissolved in 5 mL THF stirred at 70°C overnight. The mixture was then diluted with ethyl acetate, washed with water and brine and dried over Na₂SO₄. The resulting solids were flash

chromatographed with 0-4% methanol in chloroform to give 275 mg of 4-(3-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide.

$(M+H)^+$ @ 488.

Example 9

5 4-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide

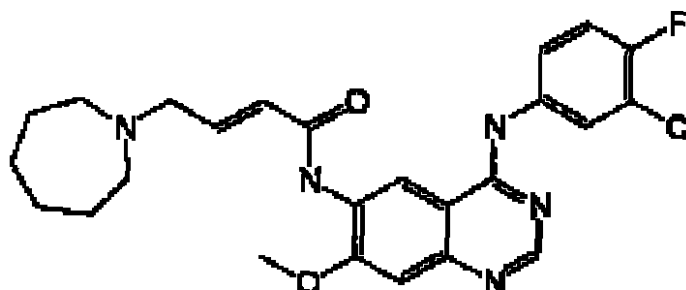


131 mg of 4-Fluoro-piperidine hydrobromide was added to 300 mg of 4-Chloro-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide and 0.37 ml of DIEA were dissolved in 5 ml THF stirred at 70°C overnight. The mixture was then diluted with ethyl acetate, washed with water and brine and dried over Na_2SO_4 . The resulting solids were flash chromatographed with 0-4% methanol in chloroform to give 188.4 mg of 4-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide.

15 $(M+H)^+$ @ 488.

Example 10

4-Azepan-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide



20 (3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-(7-fluoro-8-nitro-quinazolin-4-yl)-amine was suspended in 100 ml methanol and 2 ml 60% NaOH in water was added and the mixture was heated 70°C for 2 hours. The mixture was then poured into water and stirred vigorously for 30 minutes, then filtered and washed with water and dried under vacuum at 60°C overnight to give 7.2 g of (3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-(7-methoxy-8-nitro-quinazolin-4-yl)-amine.

25 7.1 g of (3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-(7-methoxy-8-nitro-quinazolin-4-yl)-amine was reduced using Raney nickel catalyst in THF, then filtered and evaporated to give 8.4 g N^4 -(3-

-33-

Chloro-4-fluoro-phenyl)-7-methoxy-quinazoline-4,8-diamine (99% yield). This product was reacted with 4-Chloro-but-2-enoyl chloride as described in Scheme 1 to provide 4-Chloro-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-8-yl]-amide.

300 g of 4-Chloro-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-8-yl]-amide and 78 mg azapans were dissolved in 5 ml THF and purged with nitrogen. 0.25 ml DIEA was added and the mixture was stirred at 70°C for 2 days. The mixture was then diluted with 20 ml ethyl acetate, washed with water and brine and dried over Na_2SO_4 . The resulting solids were flash chromatographed with 0-4% methanol in chloroform. The product was dissolved in CH_2Cl_2 and treated with excess HCl and ether, then evaporated to dryness to give 115 mg of 4-Azapen-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-8-yl]-amide (33% yield).

$(\text{M}+\text{H})^+ @484$.

Example 11 - ELISA-based ErbB Kinase Assay

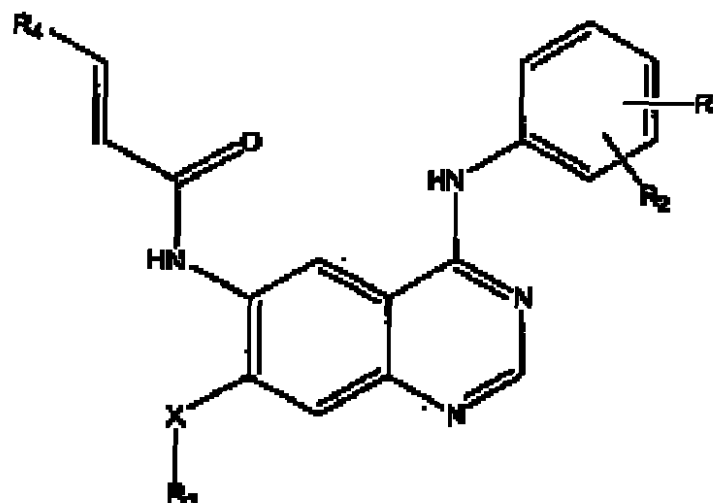
ErbB1, erbB2 and erbB4 cytoplasmic fusion proteins were made by cloning the erbB1 sequence (Met-688 to Ala1211), erbB2 (Ile-875 to Val-1256) and erbB4 sequence (Gly-269 to Gly-690) into the baculoviral vector pFastBac using Polymerase Chain Reaction (PCR). Proteins were expressed in Baculovirus-infected 619 insect cells as Glutathione S-Transferase (GST) fusion proteins. The proteins were purified by affinity chromatography using glutathione sepharose beads.

Inhibition of ErbB tyrosine kinase activity was assessed using an ELISA-based receptor tyrosine kinase assay. Kinase reactions (50 mM HEPES, pH 7.4, 126 mM NaCl, 10 mM MgCl_2 , 100 μM sodium orthovanadate, 2mM dithiothreitol, 20 μM ATP, test compound or vehicle control and 1-6 nM GST-erbB per 50 μL reaction) were run in 96-well plates coated with 0.25 mg/ml poly-Glu-Tyr (Sigma). The reactions were incubated for 6 minutes at room temperature while shaking. Kinase reactions were stopped by removal of reaction mixture, then wells were washed with wash buffer comprising 3% Bovine Serum Albumin and 0.1% Tween 20 in Phosphate Buffered Saline (PBS). Phosphorylated tyrosine residues were detected by adding 0.2 $\mu\text{g/ml}$ anti-phosphotyrosine antibody (Oncogene Ab-4; 50 $\mu\text{L/well}$) coupled to Horse Radish Peroxidase (HRP) for 25 minutes while shaking at room temperature. The antibody was removed, and plates were washed (3% BSA and 0.1% Tween 20 in PBS). HRP substrate 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (SureBlueTMB, Kirkegaard & Perry Labs) was added (50 μL per well) and incubated for 10-20 minutes while shaking at room temperature. The TMB reaction was stopped with the addition of 50 μL stop solution (0.09 N H_2SO_4). The signal was quantified by measuring absorbance at 450 nm. IC_{50} values were determined for test compounds using Microsoft Excel.

	<u>Compound</u>	<u>ErbB1 IC₅₀ (nM)</u>			<u>ErbB2 IC₅₀ (nM)</u>			<u>ErbB4 IC₅₀ (nM)</u>		
5	Example No. 1	6.44						77.5		
	Example No. 2	8.8			16.7			83.67		
	Example No. 6	9.87			244.39			154		
	Example No. 7	11.35			84.05			81.5		
	Example No. 8	45.34			212.11			233.8		
	Example No. 9	18.08			247.12			147		
	Example No. 10	12.13			85.98			41.33		

WHAT IS CLAIMED:

1. A compound of the formula:



wherein:

5 R_1 is selected from F, Br, Cl or I;

R_2 is selected from H, F, Br, Cl or I;

R_3 is selected from:

a) C_1-C_8 straight or branched alkyl, optionally substituted by one or more
halogens; or

10 b) $-(CH_2)_n$ -morpholine, $-(CH_2)_n$ -piperidine, $-(CH_2)_n$ -piperazine, $-(CH_2)_n$ -
piperazine- $N(C_1-C_3$ alkyl), $-(CH_2)_n$ -pyrrolidine, or $-(CH_2)_n$ -imidazole;

n is an integer from 1 to 4;

R_4 is $-(CH_2)_m$ -Het;

15 Het is a heterocyclic moiety selected from the group of morpholine, piperidine,
piperazine, piperazine- $N(C_1-C_3$ alkyl), imidazole, pyrrolidine, azepane,

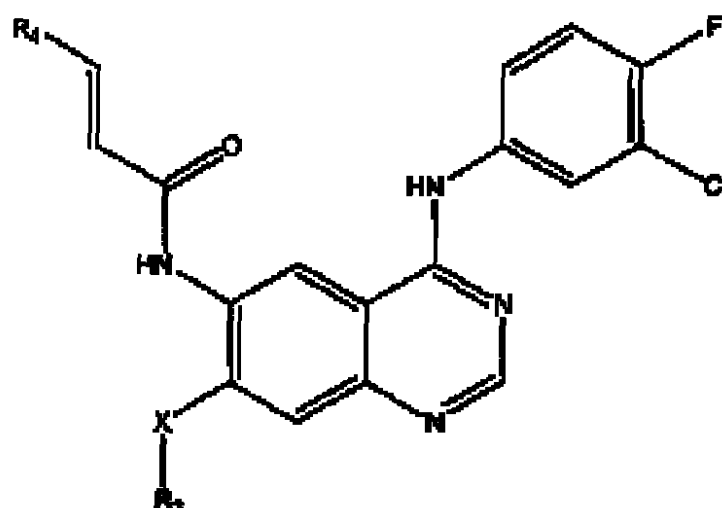
3,4-dihydro-2H-pyridine, or 3,6-dihydro-2H-pyridine, wherein each heterocyclic moiety
is optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, OH, NH_2 ,
 $NH(C_1-C_3$ alkyl) or $N(C_1-C_3$ alkyl) $_2$;

m is an integer from 1 to 3; and

20 X is O, S or NH;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of Claim 1 of the formula:



wherein:

R_3 is selected from:

a) C_1 - C_3 straight or branched alkyl, optionally substituted by one or more
5 halogens; or

b) $-(CH_2)_q$ -morpholine, $-(CH_2)_q$ -piperidine, $-(CH_2)_q$ -piperazine, $-(CH_2)_q$ -
piperazine- N (C_1 - C_3 alkyl), $-(CH_2)_q$ -pyrrolidine, or $-(CH_2)_q$ -imidazole;

q is an integer from 1 to 2;

R_4 is $-(CH_2)_m$ -Het;

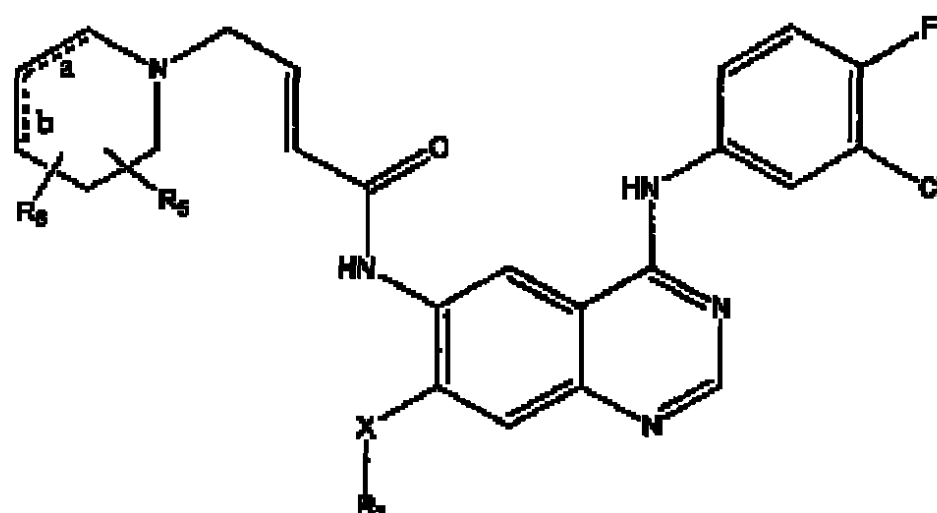
10 Het is a piperidine, piperazine, piperazine- N (C_1 - C_3 alkyl), imidazole, pyrrolidine, azepane or dihydropyridine group, optionally substituted by 1 or 2 groups selected from halogen or C_1 - C_3 alkyl;

m is an integer from 1 to 3; and

X is O, S or NH;

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to any one of the preceding claims of the formula:



wherein:

R_3 is C_1 - C_3 straight or branched alkyl, optionally substituted by one or more halogens;

R_5 and R_6 are independently selected from H, C_1 - C_3 alkyl, F, Br, I or Cl;

5 X is O, S or NH; and

the dashed lines designated a and b each indicate an optional double bond, with the proviso that only a single double bond a or b exists in one compound;

or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

4. A compound according to any one of the preceding claims in which X is O
10 and R_3 is C_1 - C_3 straight or branched alkyl optionally substituted by from 1 to 3 halogen atoms.

5. A compound selected from the group of:

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-8-yl]-amide;

15 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylsulfonyl-quinazolin-8-yl]-amide;

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylamino-quinazolin-8-yl]-amide;

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-isopropoxy-quinazolin-8-yl]-amide;

20 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-bromo-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-8-yl]-amide;

4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-ethoxy-quinazolin-8-yl]-amide;

25 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-propoxy-quinazolin-8-yl]-amide;

4-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-8-yl]-amide;

- 4-(3-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-(2-Fluoro-piperidin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 8 4-Morpholin-4-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Azapan-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-trifluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 10 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 15 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2-fluoro-ethylsulfanyl)-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-trifluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-difluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 20 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-6-yl]-amide;
- 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-quinazolin-6-yl]-amide;
- 25 4-(3,4-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 4-Piperazin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 30 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 4-Imidazol-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;
- 35 4-Pyrrolidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]amide;

- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylsulfonyl-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylamino-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-isopropoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-bromo-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 10 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-ethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-propoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 15 5-(4-Fluoro-piperidin-1-yl)-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-(3-Fluoro-piperidin-1-yl)-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-(2-Fluoro-piperidin-1-yl)-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 20 5-Morpholin-4-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Azepan-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 25 6-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-trifluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 30 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2-fluoro-ethylsulfonyl)-quinazolin-6-yl]-amide;
- 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-trifluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;
- 35 5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-difluoroethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-6-yl]-amide;

5-Piperidin-1-yl-pent-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-quinazolin-6-yl]-amide;

6 6-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

6-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylsulfonyl-quinazolin-6-yl]-amide;

8-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methylamino-quinazolin-6-yl]-amide;

8-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-ethoxy-quinazolin-6-yl]-amide; or

8-Piperidin-1-yl-hex-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-fluoromethoxy-quinazolin-6-yl]-amide;

15 or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

6. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

7. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide form thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A method of treating proliferative disorders in a mammal, the method comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide form thereof.

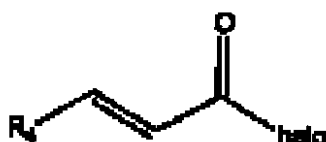
9. A method of treating proliferative disorders in a mammal, the method comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide form thereof;

10. A method of treating breast cancer in a mammal, the method comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide form thereof.

11. A method of treating colon cancer in a mammal, the method comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide form thereof.

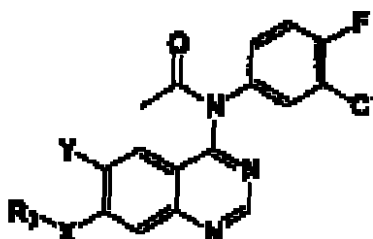
12. A method of treating non-small cell lung cancer in a mammal, the method comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of 4-Piperidin-1-yl-but-2-enoic acid [4-(3-chloro-4-fluoro-phenylamino)-7-methoxy-quinazolin-6-yl]-amide or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide form thereof.

5 13. A compound of the formula:



wherein R_4 is as defined in Claim 1 and halo represents F, Cl, Br or I.

14. A compound of the formula:



10 wherein:

Y is NH_2 , NO_2 or the moiety $R_5-(CH_2)_m-CH=CH-C(=O)-NH_2$; and m is an integer from 1 to 3;

R_5 is selected from:

- 15 a) C_1-C_3 straight or branched alkyl, optionally substituted by halogen; or
b) $-(CH_2)_n$ -morpholine, $-(CH_2)_n$ -piperidine, $-(CH_2)_n$ -piperazine, $-(CH_2)_n$ -piperazine- $N(C_1-C_3$ alkyl), $-(CH_2)_n$ -pyrrolidine, or $-(CH_2)_n$ -imidazole;

n is an integer from 1 to 4;

R_6 is $-(CH_2)_m$ -Het;

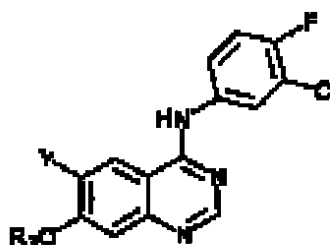
20 Het is a heterocyclic moiety selected from the group of morpholine, piperidine, piperazine, piperazine- $N(C_1-C_3$ alkyl), imidazole, pyrrolidine, azepane,

3,4-dihydro-2H-pyridine, or 3,6-dihydro-2H-pyridine, wherein each heterocyclic moiety is optionally substituted by from 1 to 3 groups selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, OH, NH_2 , $NH(C_1-C_3$ alkyl) or $N(C_1-C_3$ alkyl);

m is an integer from 1 to 8; and

25 X is O, S or NH.

15. A compound of the formula:



wherein:

Y is NO₂, NH₂, or the moiety halo-(CH₂)_m-CH=CH-C(O)-NH₂;

halo is F, Cl, Br or I;

5 m is an integer from 1 to 3;

R₃ is selected from:

a) a mono-, di- or tri-halogenated methyl group;

b) C₂-C₃ straight or branched alkyl, optionally substituted by halogen; or

10 c) -(CH₂)_n-morpholino, -(CH₂)_n-piperidine, -(CH₂)_n-piperazine, -(CH₂)_n-piperazine-N(C₁-C₃ alkyl), -(CH₂)_n-pyrrolidine, or -(CH₂)_n-imidazole.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/001139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/505 C07D239/94 A61P43/00 A61P36/00

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

B. FIELD OF SEARCHED

Literature documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

Electronic data bases consulted during the International search phase of data base use, where practical, search were used

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	WO 2004/069791 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BARTH, HUBERT; BARNOLF, KLEMENS; BRIDGES,) 19 August 2004 (2004-08-19) page 11 - page 12; examples	1-15
Y	WO 97/38983 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; BRIDGES, ALEXANDER, JAMES; DENNY, WILLIAM, ALE) 23 October 1997 (1997-10-23) examples 25-32, 55, 56	1-15
Y	WO 96/33980 A (ZENEGA LIMITED; GIBSON, KEITH, HOPKINSON) 31 October 1996 (1996-10-31) examples	1-16

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the prior art date of another invention or other special reason (see specification)

"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 in conflict with the application but disclosing (understand the principle or theory) involving the invention

"X" document of prior art 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 prior art 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 combinations being obvious to a person skilled in the art.

"U" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

30 June 2005

Date of filing of the international search report

08/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2955, Patankar 2
M - 8550 IN New Delhi
Tel. (+31-70) 344-2240, Ex. 21 651 490 16
Fax: (+31-70) 344-2216

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/001139

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Order of document, with indication, where appropriate, of the relevant paragraph	Relevant to claim No.
Y	US 5 760 041 A (WISSNER ET AL) 2 June 1998 (1998-06-02) cited in the application examples	1-15
Y	WO 02/60043 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSDACH, FRANK; LANGKOFF, ELKE; BL) 27 June 2002 (2002-06-27) cited in the application examples	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

IB2005/001139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NO 2004069791 A	19-08-2004	NO 2004069791 A2	19-08-2004
		NL 1025414 A1	06-08-2004
		US 2004158065 A1	12-08-2004
NO 9738983 A	23-10-1997	AT 213790 T	15-03-2002
		AU 725533 B2	12-10-2000
		AU 2446397 A	07-11-1997
		BE 63160 B1	31-05-2001
		BE 102811 A	30-11-1999
		BR 9708640 A	03-08-1999
		CA 2249446 A1	23-10-1997
		CN 1218456 A ,C	02-08-1999
		CN 1495172 A	12-05-2004
		CZ 9803244 A3	15-09-1999
		DE 69710712 D1	04-04-2002
		DE 69710712 T2	07-11-2002
		DK 892789 T3	03-06-2002
		EA 1595 B1	25-06-2001
		EE 9800328 A	15-04-1999
		EP 0892789 A1	27-01-1999
		ES 2174250 T3	01-11-2002
		HK 1019739 A1	18-02-2005
		HU 9901207 A2	29-07-1999
		JP 3370340 B2	27-01-2003
		JP 2000508657 T	11-07-2000
		KR 2000006364 A	25-01-2000
		NO 984718 A	09-12-1998
		NZ 332119 A	31-08-2001
		PL 329391 A1	29-03-1999
		PT 892789 T	31-07-2002
		SI 892789 T1	30-06-2002
		SK 141798 A3	16-06-2000
		NO 9738983 A1	23-10-1997
		US 6344459 B1	05-02-2002
		US 2003229051 A1	11-12-2003
		US 6602863 B1	05-08-2003
		ZA 9703060 A	04-11-1997
NO 9639980 A	31-10-1996	AT 198329 T	15-01-2001
		AU 699163 B2	26-11-1998
		AU 5343396 A	18-11-1996
		BE 62730 B1	30-06-2000
		BE 102052 A	31-08-1998
		BR 9608082 A	26-01-1999
		CA 2216732 A1	31-10-1996
		CN 1182421 A ,C	20-06-1998
		CZ 9703396 A3	18-02-1998
		DE 69611861 D1	01-02-2001
		DE 69611861 T2	26-04-2001
		DK 829900 T3	02-04-2001
		EE 9700252 A	15-04-1998
		EP 0823900 A1	18-02-1998
		ES 2153098 T3	16-02-2001
		NO 9639980 A1	31-10-1996
		GR 3035211 T3	30-04-2001
		HK 1005371 A1	16-11-2001
		HR 960204 A1	31-08-1997
		LI 9802839 A2	29-03-1999

67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

.... IB2D05/D01139

Patent document cited to search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
NO 9633980 A		IL 118045 A	31-10-2001
		JP 3040486 B2	15-05-2000
		JP 11504033 T	06-04-1999
		NO 974940 A	24-10-1997
		NZ 305444 A	29-03-1999
		PL 323066 A1	02-03-1998
		PT 823900 T	30-04-2001
		RO 117849 B1	30-08-2002
		RU 2153495 C2	27-07-2000
		SI 823900 T1	30-06-2001
		SK 145497 A3	04-02-1998
		TW 436486 B	28-06-2001
		US 5770599 A	23-06-1998
		ZA 9603358 A	28-10-1996
US 5760041 A	02-06-1998	AU 726320 B2	02-11-2000
		AU 1252897 A	14-08-1997
		BR 9700850 A	01-09-1998
		CA 2196640 A1	06-08-1997
		CN 1161930 A ,C	08-10-1997
		CZ 9700906 A3	15-10-1997
		EP 0787722 A1	06-08-1997
		HU 9700344 A2	28-10-1997
		IL 120141 A	31-08-2000
		JP 9221478 A	26-08-1997
		NO 970501 A	06-08-1997
		NZ 314184 A	28-10-1998
		RU 2195496 C2	27-12-2002
		SK 14497 A3	10-09-1997
		TW 402596 B	21-08-2000
		ZA 9700913 A	04-08-1998
WO 0250043 A	27-06-2002	DE 10063435 A1	04-07-2002
		AU 1917402 A	01-07-2002
		BG 107929 A	31-01-2005
		BR 0116266 A	17-02-2004
		CA 2432428 A1	27-08-2002
		CN 1481370 A	10-03-2004
		CZ 20031930 A3	15-10-2003
		EE 200300300 A	15-10-2003
		WO 0250043 A1	27-06-2002
		EP 1345910 A1	24-09-2003
		HU 0301852 A2	29-09-2003
		JP 2004516288 T	03-06-2004
		NO 20032726 A	16-06-2003
		PL 361798 A1	04-10-2004
		SK 7712003 A3	07-10-2003
		US 2002173509 A1	21-11-2002
		ZA 200304141 A	15-04-2004

4-FENILAMINO-QUINAZOLIN-6-IL-AMIDAS**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD(ES) RELACIONADA(S)**

Se hace referencia a la solicitud de EE.UU. con número de serie 80/568.872, presentada el 6 de mayo de 2004, cuya descripción se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos nuevos que actúan como inhibidores de tirosina quinasas y son útiles en procedimientos para tratar, prevenir o inhibir enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer, aterosclerosis, reestenosis, endometriosis y psoriasis. En particular, esta invención se refiere a nuevos compuestos alquenoilamino-quinazolina 4-anilino-6 sustituidos útiles en el tratamiento de tales trastornos.

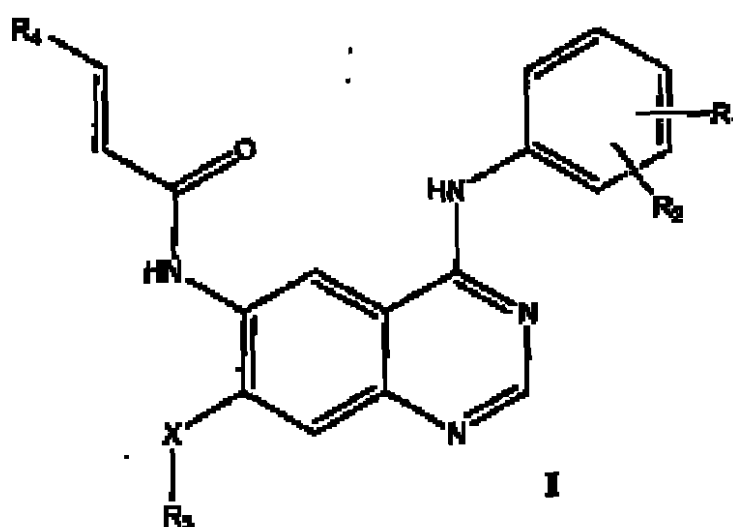
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En la técnica se han descrito 4-fenilamino-quinazolin-6-il-amidas sustituidas útiles en el tratamiento del cáncer, incluidas las de la patente de EE.UU. nº 5.457.106 (Barker), la patente de EE.UU. nº 5.760.041 (Wisner y col.), la patente de EE.UU. nº 5.770.599 (Gibson), la patente de EE.UU. nº 5.929.080 (Frost), la patente de EE.UU. nº 5.955.464 (Barker), la patente de EE.UU. nº 6.251.912 (Wisner y col.), la patente de EE.UU. nº 6.344.455 (Bridges y col.), la patente de EE.UU. nº 6.344.459 (Bridges y col.), la patente de EE.UU. nº 6.414.148 (Thomas y col.), la patente de EE.UU. nº 5.770.599 (Gibson y col.), la solicitud de patente de EE.UU. 2002/0173509 (Himmelsbach y col.) y la patente de EE.UU. nº 6.323.209 (Frost).

Todavía existe la necesidad de compuestos nuevos y eficaces para el tratamiento de trastornos proliferativos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención comprende compuestos de quinazolina de Fórmula I:



5 en la que:

R_1 se selecciona de F, Br, Cl o I;

R_2 se selecciona de H, F, Br, Cl o I;

R_3 se selecciona de:

a) Alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado, opcionalmente
sustituido con halógeno; o

b) $-(CH_2)_n$ -morfolino, $-(CH_2)_n$ -piperidina, $-(CH_2)_n$ -piperazina-, -
 $(CH_2)_n$ -piperazina-N-(alquilo C_1 - C_3), $-(CH_2)_n$ -pirrolidina- o $-(CH_2)_n$ -
imidazol;

n es un número entero de 1 a 4;

R_4 es $-(CH_2)_n$ -Het;

Het es un resto heterocíclico seleccionado del grupo de morfolina,
piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C_1 - C_3), imidazol, pirrolidina,

azepan, 3,4-dihidro-2H-piridina o 3,6-dihidro-2H-piridina, donde cada resto heterocíclico está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, NH₂, NH-alquilo(C₁-C₃) o N-(alquilo C₁-C₂)₂;

m es un número entero de 1 a 3; y

5 X es O, S o NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también comprende procedimientos de usar los compuestos de esta invención para tratar, inhibir, prevenir o controlar el avance de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer, reestencia, psoriasis, aterosclerosis, o endometriosis, comprendiendo cada uno de los procedimientos la administración de una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente memoria a un mamífero que lo necesite. Esta invención además comprende composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención y uno o más excipientes, y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. Esta invención también comprende vías sintéticas y compuestos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de la presente memoria descriptiva.

20

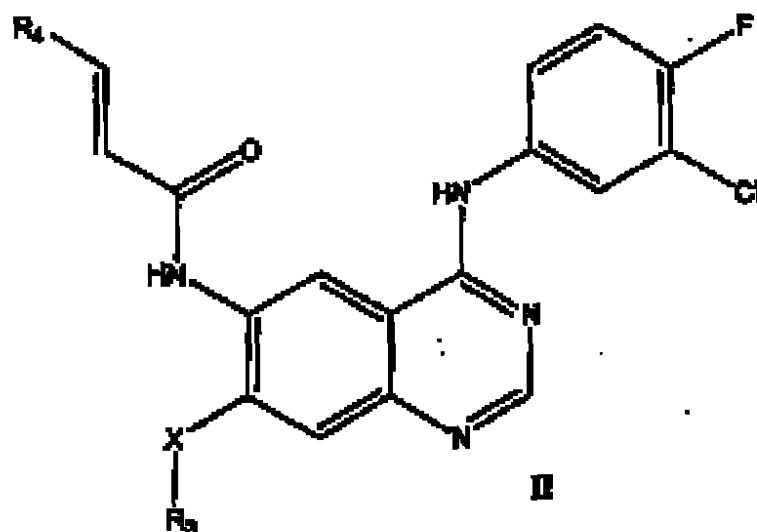
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un grupo de compuestos de esta invención comprende los descritos anteriormente, en los que R₁ es un halógeno y R₂ es hidrógeno. Otro comprende compuestos en los que R₁ es flúor y R₂ es otro halógeno. Otro grupo más comprende aquéllos en los que R₁ es 4-flúor y R₂ es 3-cloro.

25

Otro grupo de compuestos de esta invención comprende los de Fórmula

II:



en la que:

R₃ se selecciona de:

- 5 a) Alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con halógeno; o
- b) -(CH₂)_q-morfolino, -(CH₂)_q-piperidina, -(CH₂)_q-piperazina-, -(CH₂)_q-piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_q-pirrolidina- o -(CH₂)_q-imidazol;
- q es un número entero de 1 a 2;

10 R₄ es -(CH₂)_m-Het;

Het es un grupo piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), imidazol, pirrolidina, azepan, o dihidropiridina, opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos seleccionados de halógeno o alquilo C₁-C₃;

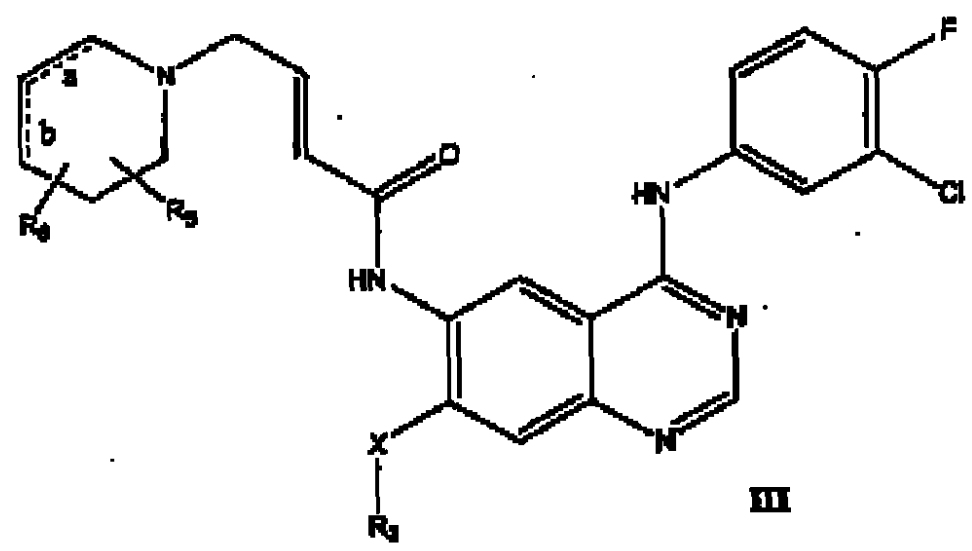
m es un número entero de 1 a 3; y

15 X es O, S o NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro grupo más de compuestos de esta invención comprende los de

Fórmula III;



en la que:

R₃ es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con
5 halógeno;

R₆ y R₇ se seleccionan de forma independiente de H, alquilo C₁-C₃, F, Br,
10 I o Cl;

X es O, S o NH; y

cada una de las líneas discontinuas denominadas a y b indican un doble
10 enlace opcional, con la condición de que en un compuesto sólo existe un único
doble enlace a o b;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un subgrupo de cada uno de los grupos de compuestos descritos en la
presente memoria descriptiva comprende aquéllos en los que X es O. Otros
15 subgrupos incluyen aquéllos en los que X es NH o S. Otro subgrupo de cada
grupo en la presente memoria descriptiva comprende compuestos en los X es
O y R₃ es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con de 1 a

- 3 átomos de halógeno. Otro subgrupo incluye compuestos en los que R_3 es un alquilo C_2-C_3 polifluorado, tal como grupos 1,1,2,2-tetrafluoroetiló o 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, o alquilo C_2-C_3 perfluorado, tal como un grupo pentafluoroetiló o heptafluoropropilo. Deberá entenderse que los grupos alquilo
- 5 C_1-C_3 lineal o ramificado definidos como R_3 en los grupos de la presente memoria pueden estar halogenados con uno o más grupos halógeno, incluida la perhalogenación, es decir tener el número máximo de halógenos permitido por las limitaciones de la valencia del grupo alquilo (es decir, R_3 a trifluorometilo, pentafluoroetiló, heptafluoropropilo, etc.)
- 10 Los compuestos de esta invención pueden usarse para inhibir la actividad de las tirosina quinasas, particularmente incluyendo erbB1, erbB2 y erbB4. Los compuestos de esta invención pueden usarse en procedimientos para tratar, inhibir, prevenir o controlar el avance de las enfermedades proliferativas, incluidas cáncer, reestenosis, psoriasis, aterosclerosis o
- 15 endometriosis. Entre los trastornos proliferativos celulares que se pueden tratar mediante estos procedimientos se incluyen cánceres, trastornos esqueléticos, trastornos proliferativos angiogénicos o de vasos sanguíneos, trastornos fibróticos y trastornos proliferativos de células mesangiales. Entre los trastornos proliferativos fibróticos, es decir la formación anormal de matrices
- 20 extracelulares, que pueden tratarse con estos compuestos y procedimientos se incluyen aterosclerosis, cirrosis hepática y trastornos proliferativos de células mesangiales (incluyendo enfermedades renales humanas, tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplantes y glomerulopatías). Cada
- 25 uno de los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva

comprende la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, o una forma en sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona un procedimiento para tratar o 5 inhibir la enfermedad del riñón poliquístico en un mamífero, en el que el procedimiento comprende la administración a un mamífero que experimenta la enfermedad del riñón poliquístico de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. Este procedimiento se aplica a la enfermedad del riñón poliquístico de las formas tanto autosómica recesiva como autosómica 10 dominante.

Además, esta invención también proporciona un procedimiento para tratar o inhibir pólipos colónicos en un mamífero, en el que el procedimiento comprende administrar a un mamífero que experimente la enfermedad del riñón poliquístico una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de 15 esta invención. Se entiende que los procedimientos de inhibición de los pólipos colónicos incluyen procedimientos que reducen la tasa de crecimiento de los pólipos colónicos. Los procedimientos para tratar o inhibir los pólipos colónicos en mamíferos también pueden incluir la coadministración o regímenes cíclicos utilizando agentes farmacéuticamente eficaces adicionales, tales como 20 inhibidores de la COX-2, incluidos celecoxib; rofecoxib; valdecoxib; lumiracoxib (también conocido como COX-189); LAS-34475; UR-8880; 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-metilsulfonil]fenil]-3(2H)-piridazinona (ABT-963); 3-[(3-clorofenil)[4-(metilsulfonil)fenil]metil]en]dihidro-2(3H)-furanona (BMS-347070); ilicoxib; El compuesto 4-[5-(2,4-difluorofenil)-4,5-dihidro-3- 25 (trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bencenosulfonamida (también conocido como E

6087); CS-502 [Número de registro en el Servicio de Chemical Abstracts ("CAS Reg. N°") 178429-82-0]; ácido (6aR, 10aR)-3-(1,1-dimetilheptil)-6a,7,10,10a-tetrahidro-1-hidroxi-6,6-dimetil-6H-dibenzo[b,d]piran-9-carboxílico ("CT-3"); CV-247; 2(5H)-furanona, 5,5-dimetil-3-(1-metiletóx)-4-[4-(metilsulfonil)fenil]-
 5 ("DFP"); carprofen; deracoxib; etoricoxib (marca comercial ARCOXIA® de MERCK & co., Inc., Whitehouse station, New Jersey); GW-406381; aspirina; tiracoxib; meloxicam; nimesulide; ácido 2-(acetiloxi)benzoico, 3-[[nitroximetil]fenil éster ("NCX-4016"); parecoxib (solicitud de nombre comercial en tramitación para DYNASTAT®, de G. D. Searle & Co., Skokie, Illinois); N-
 10 acetil-L-treonil-L-prolil-L-arginil-D-prolil-L-glutaminil-L-seril-L-histidil-L-asparaginil-L- α -aspartilglicil-L- α -aspartil-L-fenilalanil-L- α -glutamil-L- α -glutamil-L-isoleucil-L-propil-L- α -glutamil-L- α -glutamil-L-tirosil-L-leucil-L-glutamina (también conocido como P54, n° reg. CAS 130996-28-0); rofecoxib (marca comercial VIOXX® de MERCK & CO., Inc., Whitehouse station, New Jersey); Rev/MID;
 15 2,6-bis(1,1-dimetiletil)-4-[(E)-(2-etil-1,1-dioxo-5-isotiazolidiniliden)metil]fenol ("S-2474"); 5(R)-tio-6-sulfonamida-3(2H)-benzofuranona ("SVT-2016"); y N-[3-(formilamino)-4-oxo-6-fenoxi-4H-1-benzopiran-7-il]-metanosulfonamida ("T-614"); o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento
 20 del crecimiento anómalo de células en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula 1, como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que sea eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo. En una forma de realización de
 25 este procedimiento, el crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo,

aunque no se limita a ellos, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de
5 útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos
10 blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco del encéfalo, adenoma de pituitaria, o una
15 combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En una forma de realización, el procedimiento comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1 que es eficaz en el tratamiento de dicho tumor sólido canceroso. En una forma de realización preferida, el tumor sólido es cáncer de mama, de pulmón, de colon, cerebral, de próstata, de
20 estómago, pancreático, de ovarios, de piel (melanoma), endocrino, de útero, testicular y de vejiga urinaria.

En otra forma de realización de dicho procedimiento, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, aunque no limitadas a ellas, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

25 Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento

de crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotoxinas, antihormonas y antiandrógenos.

10 Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula 1, como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del
15 crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización de dicha composición, dicho crecimiento celular anómalo es cáncer, incluidos, aunque no limitados a ellos, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovarios,
20 cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides,
25 cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma

27
30

de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia aguda o crónica, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o de uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco del encéfalo, adenoma de pituitaria, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra forma de realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluidas, aunque no limitadas a ellas, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o reestenosis.

10 Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una sal, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con otro agente

15 antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotoxinas, antihormonas y antiandrógenos. La invención también contempla

20 una composición farmacéutica para tratar el crecimiento celular anómalo, en el que la composición incluye un compuesto de fórmula 1, como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, y otro agente antitumoral seleccionado del grupo constituido por inhibidores

25 mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes,

inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotoxinas, antihormonas y antiandrógenos.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un trastorno asociado con la angiogénesis en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de la fórmula 1, como se ha definido anteriormente, o una sal, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno en combinación con uno o más agentes antitumorales enumerados antes. Entre tales trastornos se incluyen tumores cancerosos tales como melanoma; trastornos oculares tales como degeneración macular relacionada con la edad, supuesto síndrome de histoplasmosis ocular, y neovascularización retinal procedente de retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida ósea tales como osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de neoplasia maligna, hipercalcemia por tumores con metástasis ósea, y osteoporosis inducida por el tratamiento con glucocorticoides; reestenosis coronaria; y ciertas infecciones microbianas, incluidas las asociadas con patógenos microbianos seleccionados de entre adenovirus, hantavirus, Borrelia burgdorferi, Yersinia spp., Bordetella pertussis y estreptococos del grupo A.

Esta invención también se refiere a un procedimiento (y a una composición farmacéutica) para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula 1, o una sal, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de entre

agentes anti-angiogénesis, inhibidores de la transducción de señal y agentes antiproliferativos, cantidades que juntas son eficaces en el tratamiento de dicho crecimiento celular anómalo.

Los agentes anti-angiogénese, tales como los inhibidores de la MMP-2 (metaloproteínasa de matriz 2), inhibidores de la MMP-9 (metaloproteínasa de matriz 9) e inhibidores de la COX-II (ciclooxigenasa II), se pueden usar junto con un compuesto de fórmula 1 en los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria. Entre los ejemplos de inhibidores de la COX-II útiles se incluyen CELEBREX[™] (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib) y Arcoxia (etoricoxib). En los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1998), la solicitud de patente europea n° 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), la solicitud de patente europea n° 98308817.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), el documento WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), el documento WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), el documento WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), el documento WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), el documento WO 98/30566 (publicado el 18 de julio de 1998), la publicación de patente europea 606.048 (publicada el 13 de julio de 1994), la publicación de patente europea 931.788 (publicada el 28 de julio de 1999), el documento WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), el documento WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), el documento WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1998), la solicitud de patente internacional PCT n° PCT/IB98/01113

(presentada el 21 de julio de 1998), la solicitud de patente europea nº 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), la solicitud de patente del Reino Unido número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/148.484 (presentada el 12 de agosto de 1999), la
5 patente de EE.UU. 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), la patente de EE.UU. 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y la publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997), todos los cuales se incorporan en su totalidad en la presente memoria descriptiva como referencia, se describen ejemplos de inhibidores de metaloproteínasa de matriz
10 útiles. Los inhibidores MMP-2- y MMP-9 preferidos son aquéllos que poseen poca o ninguna actividad inhibidora de la MMP-1. Más preferidos son aquéllos que inhiben de forma selectiva la MMP-2 y/o la MMP-9 en relación con las otras metaloproteínasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

15 Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en combinación con los compuestos de la presente invención son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0630, y los compuestos citados en la siguiente lista: ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico; hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-
20 bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido (2R, 3R)-1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidina-2-carboxílico; hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-pirán-4-carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;
25 hidroxiamida de ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahidro-

8/42

piran-4-carboxílico; hidroxiamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-
bencenosulfonilamino]-tetrahidro-piran-3-carboxílico; hidroxiamida de ácido
(2R, 3R)-1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-
piperidina-2 carboxílico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-
5 hidroxycarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico; ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-
bencenosulfonil]-(4-hidroxycarbamoil-tetrahidro-piran-4-il)-amino]-propiónico;
hidroxiamida de ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-
biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
hidroxiamida de ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-
10 bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; e hidroxiamida
de ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydrofuran-3-
carboxílico; y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de
dichos compuestos.

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo SU-11248, SU-5416 y SU-8868
15 (Sugen Inc. de South San Francisco, California, EE.UU.) también se pueden
combinar con un compuesto de fórmula 1. Los inhibidores de VEGF se
describen en, por ejemplo, el documento WO 99/24440 (publicado el 20 de
mayo de 1999), la solicitud de patente Internacional PCT PCT/IB99/00797
(presentada el 3 de mayo de 1999), el documento WO 95/21613 (publicado el
20 17 de agosto de 1995), el documento WO 98/61422 (publicado el 2 de
diciembre de 1999), la patente de EE.UU. 5.834.504 (expedida el 10 de
noviembre de 1998), el documento WO 98/50358 (publicado el 12 de
noviembre de 1998), la patente de EE.UU. 5.883.113 (expedida el 16 de marzo
de 1999), la patente de EE.UU. 5.886.020 (Expedida el 23 de marzo de 1999),
25 la patente de EE.UU. 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), la patente

de EE.UU. n° US 6.653.308 (expedida el 25 de noviembre de 2003), el documento WO 99/10349 (publicada el 4 de marzo de 1999), el documento WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), el documento WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), el documento WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), el documento WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 99/18755 (publicado el 8 de abril de 1999) y el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), todos los cuales se incorporan en su totalidad en la presente memoria descriptiva como referencia. Otros ejemplos de algunos Inhibidores de VEGF específicos son

5 IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, EE.UU.); Avastin, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de South San Francisco, California; y angiobenzima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

10

Los inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc.), CP-724.714 (Pfizer, Inc.) y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, EE.UU) y 2B-1 (Chiron) pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula 1. Tales inhibidores erbB2 también incluyen Herceptin, 2C4 y pertuzumab. Tales inhibidores erbB2 incluyen los descritos en el documento WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), el documento WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), el documento WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), el documento WO 95/18970 (publicado el 27 de julio de 1995), la patente de EE.UU. 5.587.458

15

20

25

(expedido el 24 de diciembre de 1996) y la patente de EE.UU. 6.877.305

B3
A

(expedido el 2 de marzo de 1998), cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad en la presente memoria descriptiva como referencia. Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en la presente invención también se describen en la solicitud provisional de EE.UU. n° 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1998 y en la solicitud provisional de EE.UU. n° 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1998, las cuales se incorporan en su totalidad en la presente memoria descriptiva como referencia. Entre otros inhibidores del receptor erbB2 se incluyen TAK-165 (Takeda) y GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

También se ha mostrado que otros diversos compuestos, tales como derivados de estireno, poseen propiedades inhibidoras de la tirosina quinasa, y algunos de los inhibidores de la tirosina quinasa se han identificado como inhibidores del receptor erbB2. Más recientemente, cinco publicaciones de patente europea, en concreto los documentos EP 0 566 226 A1 (publicado el 20 de octubre de 1993), EP 0 602 851 A1 (publicado el 22 de junio de 1994), EP 0 635 507 A1 (publicado el 25 de enero de 1995), EP 0 635 498 A1 (publicado el 25 de enero de 1995) y EP 0 520 722 A1 (publicado el 30 de diciembre de 1992), se refieren a ciertos derivados bicíclicos, en particular derivados de quinazolina, como que poseen propiedades anticancerosas como resultado de sus propiedades inhibidoras de la tirosina quinasa. Asimismo, la solicitud de patente mundial WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre de 1992) se refiere a ciertos compuestos bis-arilo y heteroarilo mono- y bicíclicos como inhibidores de la tirosina quinasa que son útiles en la inhibición de la proliferación celular normal. Las solicitudes de patente mundial WO 96/16980 (publicada el 6 de junio de 1996), WO 96/09294 (publicada el 6 de marzo de 1996), WO 97/30034 (publicada el 21 de agosto de 1997), WO 96/02434

(publicada el 22 de enero de 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero de 1998) y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero de 1998), también se refieren a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de tirosina quinasa que son útiles para el mismo propósito. Otras solicitudes de patente que hacen referencia a compuestos anticancerosos son la solicitud de patente mundial WO 00/44728 (publicada el 3 de agosto de 2000), el documento EP 1029853A1 (publicado el 23 de agosto de 2000) y el documento WO 01/98277 (publicado el 12 de diciembre de 2001), todos los cuales se incorporan en su totalidad en la presente memoria descriptiva como referencia.

Entre otros agentes antiproliferativos que se pueden usar con los compuestos de la presente invención se incluyen los inhibidores de la enzima farnesil protein transferasa y los inhibidores del receptor de la tirosina quinasa PDGFr, incluidos los compuestos que se describen y reivindican en las siguientes solicitudes de patente de EE.UU.: 09/221946 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentada el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo de 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999) y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos que se describen y reivindican en las siguientes solicitudes de patente provisionales de EE.UU.: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 60/177718 (presentada el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999) y 60/200834 (presentada el 1 de mayo de 2000). Cada una de las anteriores solicitudes de patente y solicitudes de patente provisionales se incorpora en su totalidad en la presente memoria descriptiva

como referencia.

Un compuesto de fórmula 1 también se puede usar con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo o cáncer, incluidos, aunque no limitados a ellos, agentes capaces de intensificar las respuestas
5 Inmunitarias antitumorales, tales como anticuerpos CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), y otros agentes capaces de bloquear CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la farnesil protein transferasa, por ejemplo los inhibidores de la farnesil protein transferasa descritos en las referencias citadas en el apartado "Antecedentes", ent. Entre los anticuerpos
10 CTLA4 específicos que se pueden usar en la presente invención se incluyen los descritos en la solicitud provisional de EE.UU. 80/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998), que se incorpora en su totalidad en la presente memoria descriptiva como referencia.

Un compuesto de fórmula I se puede aplicar como una única terapia o
15 puede implicar una o más sustancias antitumorales distintas, por ejemplo las seleccionadas de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, oxaliplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, capecitabina, citosina arabinósido e hidroxiurea o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos
20 preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362, tales como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tencil)-L-glutámico; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos
25 tales como Nolvadex (tamoxifen) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como

Casodex (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o en combinación con uno o más de una variedad de agentes anticancerosos o agentes de atención de soporte. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar con agentes citotóxicos, por ejemplo uno o más seleccionados del grupo compuesto por una camptotecina, irinotecán HCl (Camptosar), edotecarina, SU-11248, epirubicina (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan), bevacizumab (Avastin), imatinib mesilato (Gleevec), Erbitux, gefitinib (Iressa) y combinaciones de los mismos. La invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención junto con tratamiento hormonal, por ejemplo exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), tamoxifen citrato (Nolvadex), Trelstar, y combinaciones de los mismos. Además, la invención proporciona un compuesto de la presente invención solo o en combinación con uno o más productos de atención de soporte, por ejemplo, un producto seleccionado del grupo constituido por Filgrastim (Neupogen), ondansetrón (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend o combinaciones de los mismos. Tal tratamiento conjunto se puede conseguir mediante la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento.

Los compuestos de la invención se pueden usar con agentes antitumorales, agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos, agentes antitumorales derivados de vegetales, derivados de camptotecina, inhibidores de tirosina quinasa, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica. A este respecto, la siguiente es una lista no limitante de ejemplos de

agentes secundarios que se pueden usar con los compuestos de la invención.

• Entre los agentes alquilantes se incluyen, aunque no se limita a ellos, N-óxido de mostaza de nitrógeno, clorofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carboquona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estrepmustina, totamustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida y mitolactol; entre los compuestos alquilantes coordinados con platino se incluyen, aunque no se limita a ellos, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino o salirplatino;

10 • Entre los antimetabolitos se incluyen, aunque no se limita a ellos, metotrexato, 6-mercaptopurina ribósido, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxiluridina, carmofur, citarabina, citarabina octofato, encitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflomitina, etilnicitidina, citosina arabinósido, hidroxiurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, octofato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos descritos en la solicitud de patente europea nº 239362 tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilemino]-2-lenol)-L-glutámico;

20 • Entre los antibióticos se incluyen, aunque no se limita a ellos: aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, bleomicina, daunorubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarubicina, idarubicina, mitomicina C, namarubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, valrubicina o

zinostatina;

• Agentes de tratamiento hormonal, por ejemplo exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), doxercalciferol, fadrozol, formestano, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifen (Nolvadex) y fulvestrant, 5 Trelstar, toremifen, raloxifen, lasofoxifen, letrozol (Femara), o antiandrógenos tales como bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida) y combinaciones de los mismos;

• Sustancias antitumorales derivadas de vegetales incluyen, por ejemplo, 10 las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina, docetaxel (Taxotere) y paclitaxel;

• Entre los agente citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa se incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por aclarubicina, amonafida, belotecan, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9- 15 aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecán HCl (Campptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecán, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, talluposido, y topotecán, y combinaciones de los mismos.

• Entre los agentes inmunológicos se incluyen los interferones y 20 numerosos agentes intensificadores inmunológicos distintos. Entre los interferones se incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1. Entre otros agentes se incluyen filgrastim, lentinan, sizofilan, TheraCys, ubanimex, WF-10, aldesleukin, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileukin, 25 gemtuzumab, ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinan,

vacuna de melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermin, teceleukin, timalasin, tositumomab, virulizin, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, Provenge;

• Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican
5 los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a que presenten actividad antitumoral. Entre tales agentes se incluyen krestin, lentinan, sizofiran, picibanil o ubenimex.

• Otros agentes anticancerosos incluyen alitretinoína, ampligen,
10 atrasentan, bexaroteno, bortezomib, bosentan, calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibandronico, mitefosina, mitoxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazaroteno, TLK-286, Velcade, Tarceva o tretinoína;

• Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretina, fenretinida,
15 talidomida, ácido zoledrónico, angioestatina, aplidina, cilengitida, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, ucratna y vitaxina;

• Entre los compuestos coordinados con platino se incluyen, aunque no se limita a ellos, cisplatino, carboplatino, nedaplatino u oxaliplatino;

20 • Entre los derivados de camptotecina se incluyen, aunque no se limita a ellos, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecán, SN-38, edotecarina y topotecán.

• Los inhibidores de tirosina quinasa son lressa o SU5416;

• Entre los anticuerpos se incluyen Herceptin, Erbitux, Avastin o
25 Rituximab;

• Entre los interferones se incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1;

• Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivientes o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a que presenten actividad antitumoral. Entre tales agentes se incluyen krestin, lentinan, elzofiran, picibanil o ubenimex; y

Entre otros agentes antitumorales se incluyen miloxantrona, L-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina o tretinoína.

"Crecimiento celular anómalo", como se usa en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan mediante la expresión de una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de un tirosina quinasa receptor; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación de tirosina quinasa aberrante; (4) cualquier tumor que prolifera mediante tirosina quinasa receptoras; (5) cualquier tumor que prolifera por la activación de serina/treonina quinasa aberrante; y (6) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce activación de serina/treonina quinasa aberrante.

Esta invención también proporciona procedimientos para inhibir las tirosina quinasa en un mamífero, en el que el procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad farmacéutica o

az gx

terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención, o una forma en sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más particularmente, esta invención además proporciona un procedimiento para inhibir de forma irreversible las tirosina quinasas en un mamífero.

5 Los procedimientos de la presente memoria descriptiva también incluyen procedimientos para inhibir de forma irreversible las tirosina quinasas, incluidas EGFR, PDGFR, c-src, erbB1, erbB2 y erbB4. Esta invención también se puede caracterizar porque incluya un procedimiento para inhibir la secreción de VEGF en un mamífero. Otro procedimiento comprende la inhibición de la fosforilación
10 de la tirosina del erbB3 es un mamífero. Los compuestos de la presente memoria también son útiles como inhibidores de pan-erbB, es decir inhiben múltiples erbB quinasas con cada administración.

Los expertos en la técnica pueden identificar con facilidad a los pacientes que necesiten los tratamientos descritos en la presente memoria
15 descriptiva. Por ejemplo, los individuos con un riesgo más elevado de desarrollar reestenosis incluyen los individuos que han experimentado una angioplastia, procedimientos de injerto o derivación, o que han sido los receptores de otros procedimientos o traumatismos vasculares. Los individuos con un riesgo más elevado de desarrollar aterosclerosis incluyen aquéllos que
20 son obesos, consumen dietas ricas en grasas, presentan niveles elevados de colesterol o son hipertensos. Los procedimientos de la presente memoria descriptiva son útiles en el tratamiento de mamíferos, incluidos seres humanos, animales de compañía tales como perros y gatos, y animales de granja, como caballos, ovejas, cerdos cabras, ganado vacuno, etc.

25 El término "cáncer" incluye, aunque no se limita a ellos, los siguientes

cánceres: de mama; de ovarios, de cuello uterino; de próstata; de testículos; de esófago; glioblastoma; neuroblastoma; de estómago; de piel, queratoacantoma; de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células no pequeñas, adenocarcinoma, de pulmón de células pequeñas, de pulmón de células grandes; de huesos; de colon, adenocarcinoma, adenoma; de páncreas, adenocarcinoma; de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma hepático y de vías biliares; carcinoma de riñón; trastornos mieloides; trastornos linfoides; linfoma Hodgkins, de células peludas; de cavidad oral y de faringe (oral), de labios, de lengua, de boca, de faringe; de intestino delgado; de colon-recto, de intestino grueso, de recto; de cerebro y sistema nervioso central y leucemia.

Además, los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar pacientes que necesitan la inhibición de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Entre los pacientes que necesitan la inhibición de la secreción de VEGF se incluyen aquéllos con cáncer, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, reestenosis, aterosclerosis, osteoporosis, endometriosis, personas que se someten a implantación de embriones o personas con otras enfermedades en las que la angiogénesis o la neovascularización desempeña un papel.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en procedimientos para inhibir la fosforilación de tirosina de erbB1, erbB2 y erbB4. Los pacientes que necesitan la inhibición de la fosforilación de tirosina de erbB1, erbB2 y erbB4 son pacientes que tienen o se encuentran en riesgo de padecer enfermedades mencionadas en la presente memoria en relación con la

A 43

inhibición del EGFR y la inhibición de la secreción de VEGF.

Los compuestos en la presente memoria se pueden administrar a seres humanos y a animales, por vía oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, localmente (en forma de polvos, ungüentos o gotas), o como un nebulizador bucal o nasal. El compuesto se puede administrar solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable que incluya excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones adecuadas para la inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados se incluyan agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Los compuestos de esta invención pueden adaptarse con facilidad a las formulaciones acuosas. Por ejemplo, el compuesto [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]-amida del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico posee una solubilidad acuosa de aproximadamente 10 µg/ml a pH 6,3 y la solubilidad aumenta a pH menores.

Estas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como

68 94

agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y de dispersión. La prevención de la acción de los microorganismos se puede asegurar por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable

- 5 Incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede producir mediante el uso de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

- Entre las formas de dosificación sólida para la administración oral se
- 10 incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente habitual inerte (o vehículo) tal como citrato sódico o fosfato dicálcico o (a) cargas o extensores, como, por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes, tales como, por ejemplo,
- 15 carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectantes, como, por ejemplo glicerol; (d) agentes disgregantes, como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico; (e) retardantes de la solución, como, por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de la
- 20 absorción, como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternarios; (g) agentes humectantes, como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) adsorbentes, como, por ejemplo, caolín y bentonita; y (i) lubricantes, como, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico o mezclas de los mismos. En el caso de las
- 25 cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden

comprender agentes tampón.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro, con excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Las formas de dosificación sólida, como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener agentes de opacificación, y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto activo en una determinada parte del tracto intestinal de forma retardada. Ejemplos de composiciones incluidas que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. El compuesto activo también puede estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Entre las formas de dosificación líquida para administración oral se incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes con frecuencia usados en la técnica, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como, por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan, o

mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.

5 Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión, como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

10 Preferentemente, las composiciones para administración por vía rectal son supositorios, que se pueden preparar mediante la mezcla de los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la
15 temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

Las formas de dosificación para la administración tópica incluyen ungüentos, polvos, nebulizadores e inhalantes. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo fisiológicamente aceptable y
20 cualquier conservante, tampón o propelente, según sea necesario. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones oculares también se contemplan como dentro del alcance de esta invención.

Esta invención también comprende sales, ésteres, amidas y profármacos farmacéutica o terapéuticamente aceptables de los compuestos de esta
25 invención. Los términos "sales, ésteres, amidas y profármacos

2097

farmacéuticamente aceptables" como se usan en la presente memoria descriptiva, hacen referencia a las sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres, amidas y profármacos del compuesto de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos de los pacientes sin producir toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares, correspondientes a una proporción beneficio/riesgo razonable, y eficaces para el uso para el que se pretenden, así como las formas de iones bipolares, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico, relativamente inocuas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y el aislamiento de la sal formada de este modo. Entre las sales representativas se incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Estos pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalino térreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, así como cationes de amonio inocuo, amonio cuaternario y amina, incluidos, pero no limitados a ellos, amonio, tetrametilamonio, tetrastilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares (véase, por ejemplo, S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19, que se incorpora en la presente memoria como referencia).

298

Entre los ejemplos de ésteres inocuos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen ésteres de alquilo C₁-C₆ en los que el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Entre los ésteres aceptables también se incluyen ésteres de cicloalquilo C₆-C₇, así como ésteres de arilalquilo tales como, aunque no se limita a ellos, bencilo. Se prefieren los ésteres de alquilo C₁-C₄. Los ésteres del compuesto de la presente invención se pueden preparar según procedimientos convencionales.

Ejemplos de amidas inocuas farmacéuticamente aceptables del compuesto de esta invención incluyen amidas derivadas de amoniaco, aminas primarias de alquilo C₁-C₆ y aminas secundarias de dialquilo C₁-C₆, donde los grupos alquilo son de cadena lineal o ramificada. En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5-6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoniaco, aminas primarias de alquilo C₁-C₃ y las aminas secundarias de dialquilo C₁-C₂. Las amidas del compuesto de la invención pueden prepararse según procedimientos convencionales.

El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman in vivo con rapidez dando el compuesto original de las fórmulas anteriores, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. En T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems" vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed., Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambas incorporadas en la presente memoria como referencia, se proporciona una descripción minuciosa.

El compuesto de la presente invención se puede administrar a un

100 29

- paciente a niveles de dosificación farmacéutica o terapéuticamente eficaces en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1.000 mg diarios. Para un adulto humano normal con un peso corporal de aproximadamente 70 kg, una dosis en el intervalo de aproximadamente de 0.01 a aproximadamente
- 5 de 100 mg por kilogramo de peso corporal al día es suficiente. Sin embargo, la dosificación específica usada puede variar. Por ejemplo, la dosificación puede depender de una serie de factores, incluidos los requerimientos del paciente, la gravedad de la enfermedad que se está tratando y la actividad farmacológica del compuesto que se está usando. Los expertos en la técnica conocerán bien
- 10 la determinación de dosificaciones óptimas para un determinado paciente. Un régimen de dosificación en seres humanos comprende la administración de un compuesto de esta invención, tal como (4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il)-amida del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enolico, o una sal, éster o amida del mismo farmacéuticamente aceptable, a un intervalo de
- 15 dosificación de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1000 mg diarios en una única dosis o en dosis divididas. Las composiciones farmacéuticamente útiles para usar en este régimen pueden comprender dosis individuales que contengan 100 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg o 1000 mg del compuesto activo y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 Los compuestos de la invención se pueden formular de formas convencionales proporcionando las formas de dosificación conveniente para la liberación a mamíferos por diversas vías, incluidas las vías oral, parenteral (es decir, subcutánea, intravenosa e intramuscular), transdérmica, por ejemplo crema o parche dérmico de liberación lenta, así como mediante dispositivos
- 25 para liberación lenta tales como bombas osmóticas, supositorios y sellos

10/10/00

orales. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente cómo los compuestos de esta invención pueden formularse con facilidad.

Formulación de comprimido de 100 mg

Por comprimido (g)		Por 10.000 comprimidos (g)
0,10	[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]-amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico	1000
0,080	lactosa	800
0,010	Almidón de maíz (para mezcla)	100
0,008	Almidón de maíz (para pasta)	80
0,148	Estearato de magnesio (1%)	1480
0,002		20
0,150		1500

5 El agente activo de esta invención, lactosa, y el almidón de maíz (para mezcla) se mezclan hasta la uniformidad. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta pasta se usa para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se pasan a través de un tamiz del nº 8 y se secan a 80°C. A continuación, los

10 gránulos secos se pasan a través de un tamiz del nº 16. La mezcla se lubrica

8/10/

con estearato de magnesio al 1% y se comprimen en comprimidos en una máquina convencional de formación de comprimidos. Los comprimidos son útiles para tratar cánceres tales como los de mama, próstata, pulmón, ovarios, colon, páncreas, melanomas, de esófago, cerebral, sarcoma de Kaposi y 5 linfomas.

Preparación para suspensión oral

Ingrediente	Cantidad
[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico	500 mg
Solución de sorbitol (70% N. F.)	40 ml
Benzoato sódico	150 mg
Sacarina	10 mg
Aroma de cerezas	50 mg
Agua destilada, cs	100ml

La solución de sorbitol se añade a 40 ml de agua destilada y la pirido pirimidina se suspende en ella. La sacarina, el benzoato sódico y el aroma se 10 añaden y disuelven. El volumen se ajusta a 100 ml con agua destilada. Cada mililitro de jarabe contiene 5 mg de compuesto de la invención.

Preparación de la solución parenteral

En una solución de 700 ml de propilenglicol y 200 ml de agua para 15 inyección se suspenden 20,0 g de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico con agitación. Cuando la suspensión se ha completado se ajusta el pH hasta 5,5 con ácido

3 102

clorhídrico y se lleva a un volumen de 1000 ml con agua para inyección. La formulación se esteriliza, se carga en ampollas de 5,0 ml, cada una con 2,0 ml (representa 40 mg de compuesto de la invención) y se sella en atmósfera de nitrógeno.

5 Supositorios

Una mezcla de 400 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico y 600 mg de aceite de teobroma se agita a 60°C hasta la uniformidad. La mezcla se enfría y se deja endurecer en un molde de sección decreciente proporcionando 1 g de

10 supositorio.

Formulación de liberación lenta

Quinientos miligramos de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico se convierten en una sal de clorhidrato y se introducen en una bomba osmótica Oros para la

15 liberación controlada para el tratamiento de la aterosclerosis.

Formulación en parches cutáneos

Cien miligramos de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico se mezclan con 100 mg de propilenglicol monolaurato en un adhesivo de polidimetilsiloxano. La mezcla se

20 estratificó en una película elástica hecha con una formulación adherente de polibuteno, pollisobutileno y propilenglicol monolaurato. Las capas se colocan entre dos capas de película de poliuretano. Un revestimiento de liberación se une a la superficie adherente y se elimina antes de la aplicación a la superficie de la piel. El propilenglicol monolaurato sirve como agente intensificador de la

25 permeación.

El compuesto de la presente invención puede existir tanto en la forma sin solvatar así como en la solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los
5 propósitos de la presente invención. Se pretende que el compuesto en cuestión se produzca a través de una vía sintética o se produzca biológicamente, tal como mediante el metabolismo.

Se entenderá que una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz de un compuesto en la presente memoria será una cantidad suficiente como
10 para inhibir la actividad de las proteínas y los mecanismos de fosforilación descritos en la presente memoria, en un mamífero hasta un punto que limita, inhibe o impide el progreso y el desarrollo de la enfermedad proliferativa u otro malestar mediado por la tirosina quinasa en cuestión. También se puede entender que una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz, en relación
15 con el tratamiento, inhibición, prevención o control del progreso de un trastorno proliferativo celular será una cantidad suficiente como para producir la muerte celular, inhibir el crecimiento de las células que producen el trastorno, aliviar las molestias producidas por el trastorno o prolongar la vida de un paciente que experimente tal trastorno.

20 Entre los ejemplos no limitantes de compuestos que representan el alcance de esta invención se incluyen:

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico:

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-
25 piperidin-1-il-but-2-enoico;

- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilamino-quinazolin-6-il]-amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-isopropoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- 5 [4-(3-bromo-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-etoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-propoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-
- 10 piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;
- 15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(2-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-morfolin-4-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-
- 20 azepan-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluorometoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluorometoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- 25 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido

- 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-fluoro-etilsulfanil)-quinazolin-6-il]amida de
 ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido
- 5 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-difluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido
 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il]amida
 de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- 10 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-piperidin-1-il-etoxi)-quinazolin-6-il]amida de
 ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3,4-
 dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-etoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3,4-
 dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
- 15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-
 (3,4-dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-
 (3,4-dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
- 20 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3,6-
 dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3,6-
 dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-
 (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
- 25

- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperazin-1-il-but-2-enoico;
- 5 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-imidazol-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-pirrolidin-1-il-but-2-enoico;
- 10 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- 15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilamino-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-isopropoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-bromo-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- 20 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-etoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-propoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- 25 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-(4-

- fluoro-piperidin-1-il)-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-(3-fluoro-piperidin-1-il)-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-(2-fluoro-piperidin-1-il)-pent-2-enoico;
- 5 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-morfolin-4-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-azepan-1-il-pent-2-enoico;
- 10 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluorometoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluorometoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- 15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-fluoro-etilsulfanil)-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- 20 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-difluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-piperidin-1-il-etoxi)-quinazolin-6-il]amida de
- 25 ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 8-piperidin-1-il-hex-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 8-piperidin-1-il-hex-2-enoico;

5 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilamino-quinazolin-6-il]amida de ácido 8-piperidin-1-il-hex-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-etoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 8-piperidin-1-il-hex-2-enoico; y

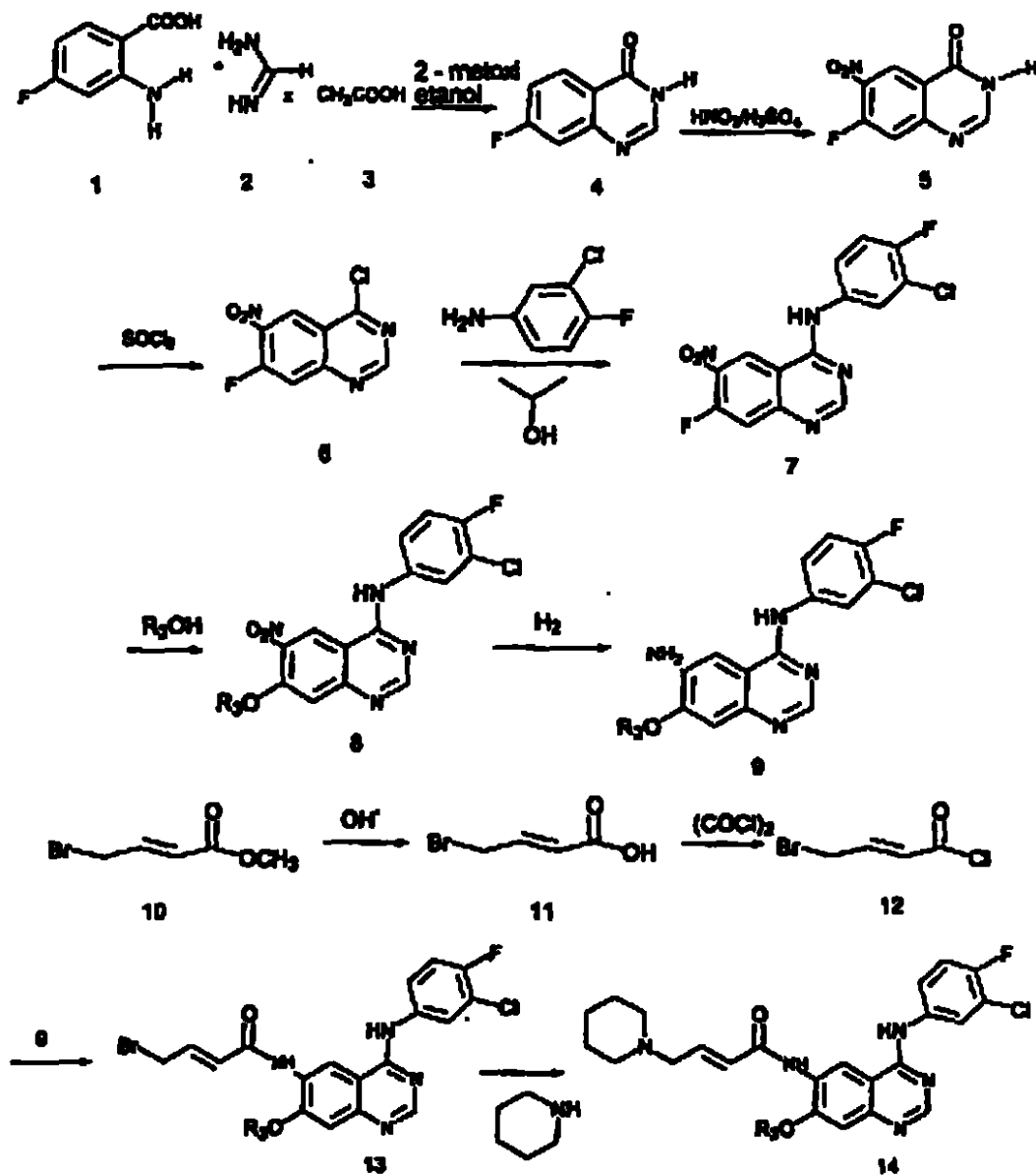
10 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluorometoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 8-piperidin-1-il-hex-2-enoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante procedimientos y materiales conocidos en la técnica. Los compuestos de esta invención en los que X es oxígeno pueden prepararse como se ilustra en el

15 siguiente esquema 1, donde el grupo anilina de la posición 4 está representado como un grupo 4-fluoro-3-cloro anilina.

Esquema 1



El compuesto 4-cloro-7-fluoro-6-nitroquinazolina (7) se puede preparar mediante procedimientos similares a los descritos en J. Med. Chem 1996, 39, 918-928. En general, el compuesto ácido 2-amino-4-fluoro benzoico (1) puede reaccionar con formamidina (2) y ácido acético (3) en presencia de 2-metoxietanol proporcionando 7-fluoro-3H-quinazolin-4-ona (4). La 7-fluoro-3H-

quinazolin-4-ona (4) puede después nitrarse a 7-fluoro-6-nitro-3H-quinazolin-4-ona (5), que se puede tratar con cloruro de tionilo dando 4-cloro-6-nitro-7-fluoro-3H-quinazolina (6). El compuesto 4-cloro-quinazolina (6) se puede combinar con una anilina deseablemente sustituida, representada
5 anteriormente como 4-fluoro-3-cloro-anilina, en presencia de una amina terciaria e isopropanol, proporcionando la 4-anilino-6-nitro-7-fluoro-quinazolina (7).

La 4-anilino-6-nitro-7-fluoro-quinazolina (7) puede reaccionar con un alcohol de la fórmula R_3OH , donde R_3 es como se ha definido antes dando el
10 compuesto 7-alcoxilado (8). La reducción del compuesto 6-nitro (8) proporciona el análogo 6-amino (9).

El compuesto amino en la posición 6 (9) puede reaccionar con un cloruro de haloalquenoilo (12), tal como cloruro de 4-bromo-but-2-enoilo, cloruro de 5-bromo-pent-2-enoilo, cloruro de 4-cloro-but-2-enoilo o cloruro de 5-cloro-pent-
15 2-enoilo, proporcionando una [4-anilino]-7-alcoxilada quinazolin-6-il-amida de ácido alquenoico (13). Los agentes cloruro de haloalquenoilo útiles en este esquema se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica, tal como el tratamiento de un ácido haloalquenoico (11) relevante, representado por el éster de ácido bromoalquenoico (10), con un alcohol
20 primario, lo que da el correspondiente ácido haloalquenoico (11), que a su vez puede tratarse con cloruro de oxalilo dando el cloruro de haloalquenoilo deseado (12).

Por último, el compuesto ácido quinazolin-6-alcanoico (13) puede tratarse con una amina cíclica, tal como piperidina, piperazina, etc., dando el
25 compuesto final deseado (14).

12/11

Deberá entenderse que los compuestos de la presente memoria descriptiva que tengan grupos alcoxi en posición 7 se pueden preparar como anteriormente usando un alcohol de la fórmula R_3OH , donde R_3 es un grupo alquilo como se ha definido en la presente memoria, conocido en la técnica,

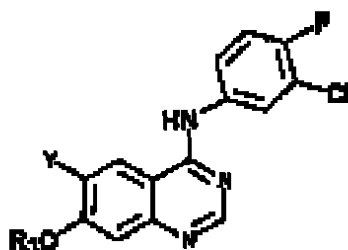
5 incluidos, aunque no limitados a ellos, metanol, etanol, propanol, isopropanol, fluorometanol, clorometanol, difluorometanol, diclorometanol, trifluorometanol, triclormetanol, 1-fluoroetanol, 2-fluoroetanol, 2-cloroetanol, 2-yodoetanol, 2-bromoetanol, 1,1-difluoroetanol, 2,2-difluoroetanol, 2,2-dicloroetanol, 1,2,2-trifluoroetanol, 2,2,2-trifluoroetanol, 1,1,2,2-tetrafluoroetanol, pentafluoroetanol,

10 3-fluoro-1-propanol, 2,3-difluoro-1-propanol, 3,3-difluoro-1-propanol, 2,3,3-trifluoro-1-propanol, 3,3,3-trifluoro-1-propanol, 1,1,3-trifluoro-1-propanol, 1,2,2,3-tetrafluoro-1-propanol, 2,3,3,3-tetrafluoro-1-propanol, 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol, 1,2,3,3,3-pentafluoro-1-propanol, 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propanol, heptafluoro-1-propanol, 2-fluoro-2-propanol, 1,1-difluoro-

15 2-propanol, 1,3-difluoro-2-propanol, 1-fluoro-2-propanol, 1,1,1-trifluoro-2-propanol, 1,1,3,3-tetrafluoro-2-propanol, 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-propanol, 1,1,2,3,3-hexafluoro-2-propanol, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-2-propanol, etc.

Dentro del alcance de esta invención se encuentran compuestos

20 intermedios útiles de la fórmula:



en la que

R₁ se selecciona de:

- 10

15

25

prepararse como se ilustra en el siguiente Esquema 1, sustituyendo el alcohol R_3OH reaccionado con el compuesto (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-halo-6-nitro-3,4-dihidro-quinolin-4-il)-amina (Compuesto 7) con un alquiltiol adecuado de la fórmula R_3SH , donde R_3 es como se ha definido en la presente memoria. Entre

5 los compuestos de alquiltiol útiles de la fórmula R_3SH se incluyen, aunque no se limita a ellos, metanotiol, etanotiol, 1-propanotiol, 2-propanotiol, fluorometanotiol, 2-fluoroetanotiol, 2,2-difluoro-etanotiol, 2,2,2-trifluoro-etanotiol etc.

De igual forma, los compuestos de esta invención en los que X es $-NH-$

10 pueden prepararse según se ilustra en el siguiente esquema 1 mediante la sustitución del alcohol R_3OH reaccionado con la (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-halo-6-nitro-3,4-dihidro-quinolin-4-il)amina (Compuesto 7) con una alquilamina adecuada de la fórmula R_3NH , donde R_3 es como se ha definido en la presente memoria descriptiva. Entre las alquilaminas útiles se incluyen, aunque no se

15 limita a ellas, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, 1-fluorometilamina, 1,1-difluorometilamina, 1,1,1-trifluorometilamina, 2-fluoroetilamina, 2,2-difluoroetilamina, 2,2,2-trifluoroetilamina, 3-fluoropropilamina, 3,3-difluoropropilamina, 3,3,3-trifluoropropilamina, 2,3,3-tetrafluoropropilamina, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina, 1,1,2,2,3,3,3-

20 heptafluoropropilamina, etc.

Entre los compuestos de piperidina útiles en la preparación de grupos R^4 en los compuestos de esta invención se incluyen, aunque no se limita a ellos, piperidina, 2-fluoro-piperidina, 3-fluoro-piperidina, 4-fluoro-piperidina, 4-bromo-piperidina, 4-cloro-piperidina, 2-hidroxi-piperidina, 3-hidroxi-piperidina, 2-metil-

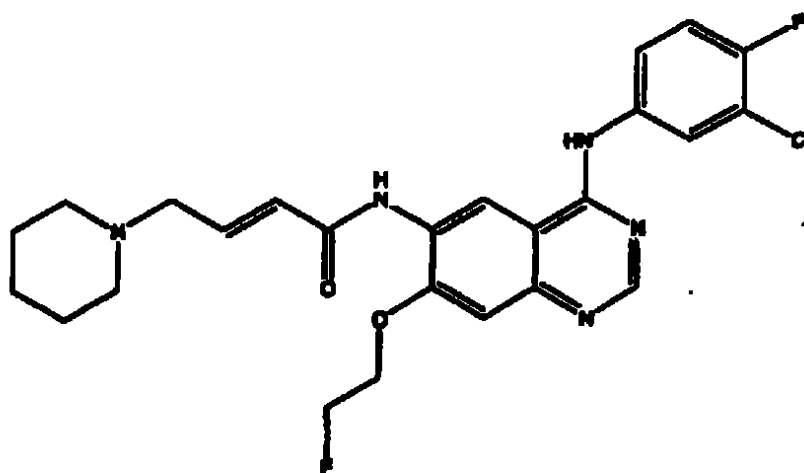
25 piperidina, 3-metil-piperidina, 4-metil-piperidina, 4-etil-piperidina, 4-propil-

115
44

piperidina, 2-amino-piperidina, 3-amino-piperidina, 4-amino-piperidina, 2-metil-piperidina, 2,3-dimetil-piperidina, 3,3-dimetil-piperidina, 2,4-dimetil-piperidina, 2,5-dimetil-piperidina, 2,6-dimetil-piperidina, 3,5-dimetil-piperidina, 2-metil-5-etil-piperidina, 3-metil-4-hidroxi-piperidina, 2,6-dimetil-4-hidroxi-piperidina, 2,5-dimetil-4-hidroxi-piperidina, 2,3-dimetil-4-hidroxi-piperidina, 3,3-difluoro-piperidina, 4,4-difluoro-piperidina, 4,4-dihidroxi-piperidina, 2,4,6-trimetilpiperidina, etc.

Ejemplo 1

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-fluoro-etoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico



El compuesto 7-fluoro-6-nitro-4-cloroquinazolina (14,73 g, 65 mmol) se combinó con 3-cloro-4-fluoroanilina (9,49 g, 65 mmol) y trietilamina (10 ml, 72 mmol) en 150 ml de isopropanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, dando lugar a una suspensión amarilla. El sólido se recogió mediante filtración, se enjuagó con isopropanol y después con agua. El sólido se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche, dando 19,83 g (91%) del producto en forma de un sólido de color naranja.

EM (APCI, m/z , $M+1$): 337,0

A una solución de 2-fluoroetanol (5,19 g, 80 mmol) en 200 ml de THF se añadió NaH (60% en aceite mineral, 3,55 g, 88 mmol), en porciones. La reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A la reacción se añadió 7-fluoro-6-nitro-4-(3-cloro-4-fluoroanilina)quinazolina (18,11 g, 54 mmol) en forma de un sólido, y se lavó con THF. La reacción se calentó hasta 65°C durante 26 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó detuvo con agua. El THF se eliminó al vacío. El residuo resultante se sometió a un breve ciclo de ultrasonidos en agua, después se recogió el sólido mediante filtración. El sólido se trituró con MeOH, se filtró y se secó en una estufa de vacío a 40°C durante la noche, dando 12,63 g del producto. Se obtuvo más producto concentrando el filtrado de MeOH hasta la sequedad y purificando por cromatografía, eluyendo con EtOAc al 50%/hex. El material aislado se trituró con MeOH (2X), se filtró y se secó, 3,90 g

Rendimiento total: 16,53 g, 81%

15 EM(APCI, m/z, M+1): 381,0

El compuesto 7-(2-fluoroetoxi)-8-nitro-4-(3-cloro-4-fluoroanilina)quinazolina (0,845g, 2,2 mmol) en 50 ml de THF se hidrogenó con níquel Raney (0,5 g) como catalizador durante 15 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó dando 0,77 g de producto (99%).

20 EM (APCI, m/z, M+1): 351,2

El compuesto 4-bromocrotonato de metilo (85%, 20 ml, 144 mmol) se hidrolizó con Ba(OH)₂ en EtOH/H₂O, como se describe en J. Med. Chem. 2001, 44 (17), 2729-2734.

EM (APCI, m/z, M-1): 163,0

25 A una solución de ácido 4-bromocrotónico (4,17 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂

11/8/18

(20 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (33 ml, 38 mmol) y varias gotas de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente y el exceso de reactivo se eliminaron al vacío. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de THF y se añadió a una mezcla a 0°C de 8-amino-7-(2-fluoroetoxi)-4-(3-cloro-4-fluoroanilina)quinazolina (5,28 g, 15 mmol) y trietilamina (5,2 ml, 37 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. A la reacción se añadió agua y el THF se eliminó al vacío. El producto se extrajo en CH₂Cl₂ (400 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-4% de MeOH/CH₂Cl₂. Se aisló una espuma alada de color oro. Rendimiento: 4,58 g, 61%.

EM (APCI, m/z, M-1): 497,1

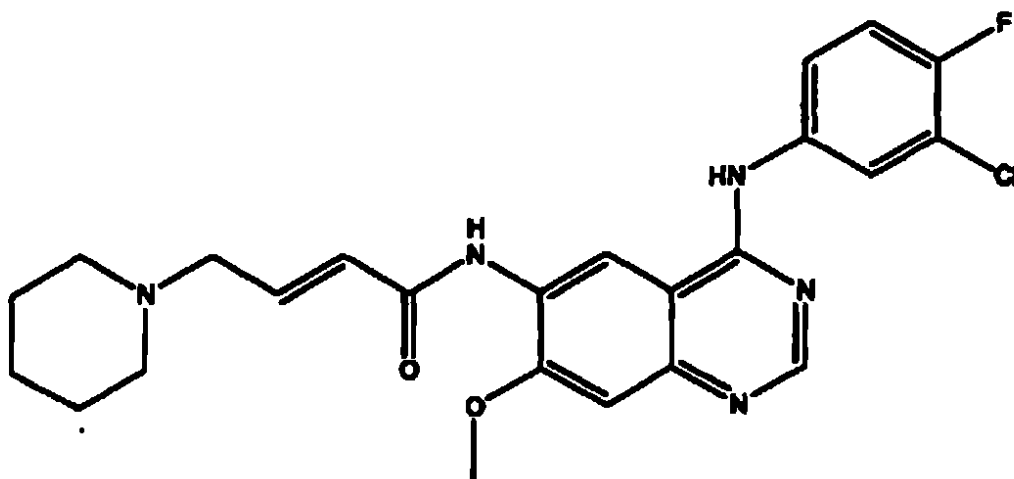
A una solución del compuesto anterior (3,35 g, 6,7 mmol) y TEA (2,80 ml, 20 mmol) en 10 ml de DMA a 0°C se añadió piperidina (0,75 ml, 6,7 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 17 horas. A la reacción se añadió agua hasta que se observó un precipitado. La reacción se sometió a ultrasonidos durante 40 minutos y se decantó el líquido. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 4-10% de MeOH/CH₂Cl₂. El residuo alado se trituró con acetonitrilo (2X) y se recogió mediante filtración. Impurezas encontradas: adición de Michael de piperidina (2,2% en la primera trituración de acetonitrilo). Se puede obtener más material a partir de los filtrados de acetonitrilo.

Rendimiento: 0,95 g, 27%

EM (APCI, m/z M+1): 602,3

Ejemplo 2

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico (vía sintética nº 1)



5

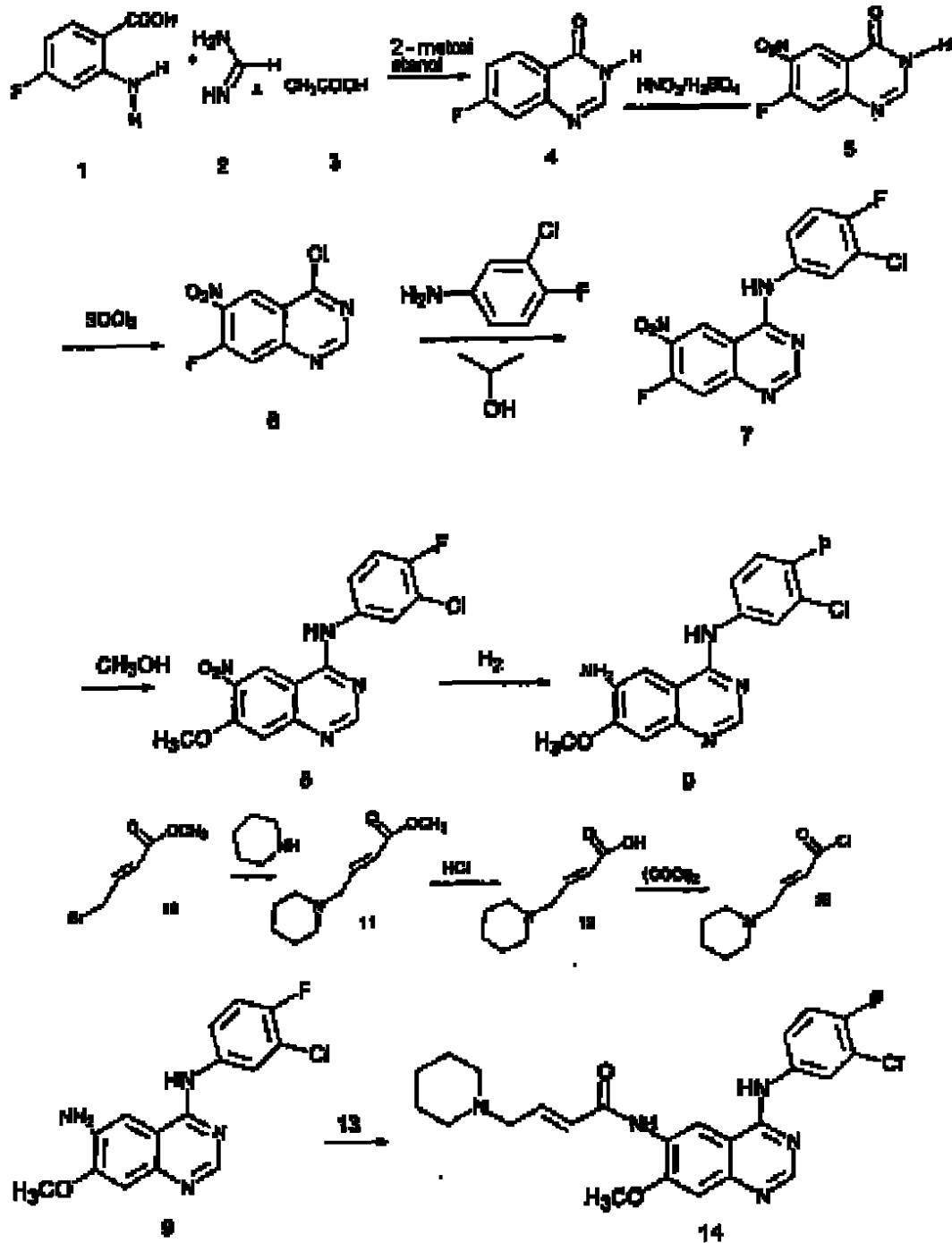
El compuesto del título y otros análogos 7-metoxi de esta invención se pueden preparar según se describen en el Ejemplo 1 mediante la sustitución de 2-fluoroetanol usado en el Ejemplo 1 por una cantidad estequiométrica de metanol.

10 **Ejemplo 3**

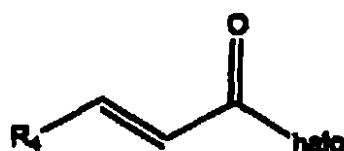
N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]-3-piperidin-1-il-acrilamida (Vía sintética nº 2)

Una vía sintética alternativa para compuestos de esta invención implica preparar una cadena sustituyente en la posición 6 como un cloruro de Het-alquenol, como se representa en el Esquema 2; a continuación.

15

Esquema 2

Deberá entenderse que otros compuestos de esta invención pueden prepararse usando grupos haluro de Het-butenilo, haluro de Het-pentenilo y
 5 haluro de het-hexenilo, de la fórmula:

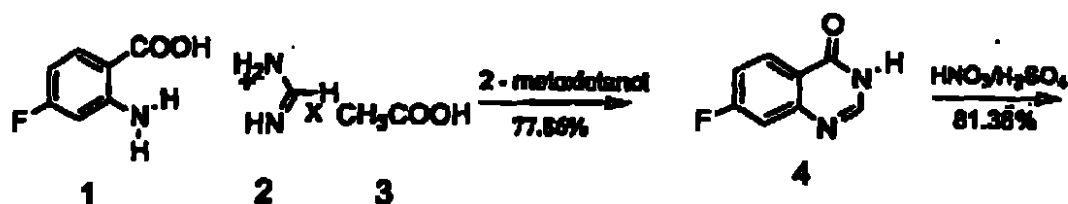


donde R₄ es como se ha descrito en la presente memoria y halo representa F, Cl, Br o I, preferentemente Cl o Br. Un grupo específico de estos haluros de Het-alquenolillo incluye los compuestos en los que halo es Cl o Br, R₄ es –
 5 (CH₂)_m-Het, m es un número entero de 1 a 3, y Het es piperidina o los restos de piperidina sustituida descritos anteriormente.

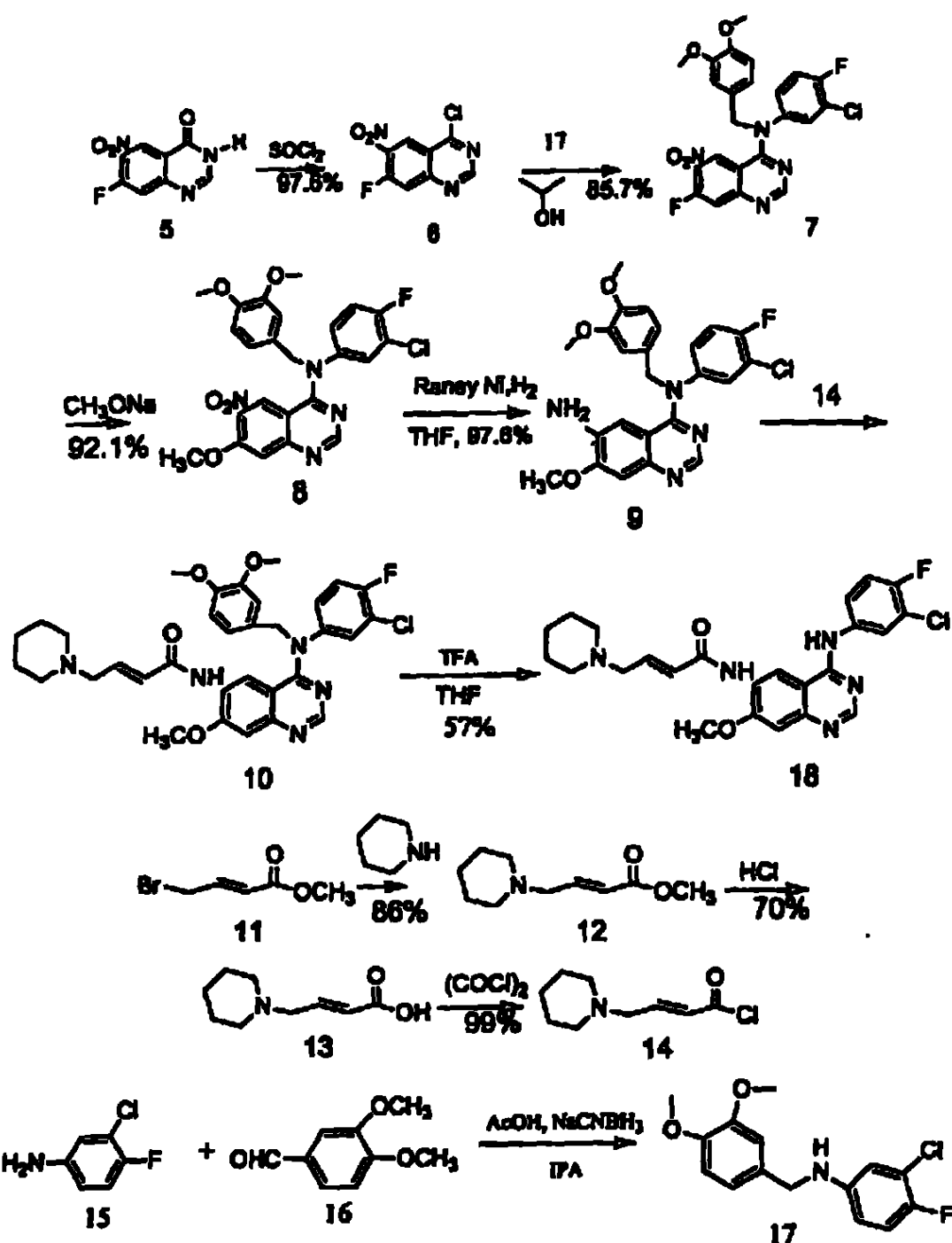
Ejemplo 4

4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-Ilamida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enico (vía sintética nº 3)

Esquema 3



12/1



Los compuestos 3-cloro-4-fluoro-fenilamina 15 (50,31 g, 345,6 mmol) y 3,4-dimetoxi benzaldehído 16 (57,43 g, 345,6 mmol) se mezclaron en 500 ml de IPA y se enfriaron en agua helada. Se añadió ácido acético glacial (20,76 g,

345,6 mmol) y después se añadió cianoborohidruro sódico de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente (TA) durante 24 horas. Una vez completada la reacción, gota a gota se añadieron 250 ml de NaOH al 10% a TA. La mezcla se agitó durante ½ hora. A continuación, la suspensión se filtró y se lavó con IPA y se secó al vacío. El peso másico 88,75 g (17,87%).

Se combinaron los compuestos 6 (3 g, 13,18 mmol) y 17 (3,9 g, 13,18 mmol) en CH₃CN (25 ml) y se calentaron durante una hora. La espectroscopia de masas indicó la ausencia de material de partida. Se añadió K₂CO₃ saturado y la reacción se extrajo 3X con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío dando 6,48 g de compuesto 7 (78,4%).

A una solución fría de NaOMe en 1,5 l de MeOH seco en N₂ se añadió el compuesto 7 (72,76 g, 149,4 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se calentó hasta el reflujo y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó con agua hasta que precipitó el producto. Se filtró el sólido y se lavó con agua y hexanos. El producto se suspendió en EtOAc a reflujo y se filtró en caliente proporcionando 88,75 g del compuesto 8 en forma de sólido amarillo (73%).

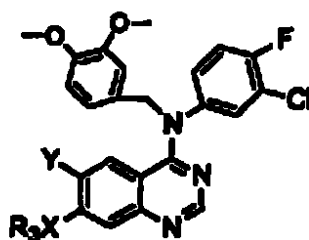
El compuesto 8 (63,62 g, 127,5 mmol) se hidrogenó usando Ni Raney como catalizador y se obtuvieron 43,82 g del compuesto 9 (100%). A una suspensión de 13 (10,5 g, 51,2 mmol) en 200 ml de diclorometano que contenía 8 gotas de DMF lentamente se añadió cloruro de oxalilo (6,5 g, 51,18 mmol), después de que la reacción alcanzara la homogeneidad se eliminó el disolvente y el sólido residual de color amarillo claro se suspendió en 200 ml de DMAC y gradualmente se añadió el compuesto 9 (20 g, 42,65 mmol) en forma

122
123

de sólido. La reacción se agitó durante 15 minutos y se vertió lentamente en NaOH 1N. La mezcla se extrajo 3X con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron al vacío obteniendo 28,4 g (100%) de 10.

- 5 El compuesto 10 (13,07 g, 21,08 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (TFA) (74 g, 649 mmol) y se calentó hasta 30°C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta la TA y se vertió gradualmente en una solución enfriada de NaOH 1N-salmuera. Se formó un precipitado y se filtró y lavó tres veces con agua, después se secó. Se recristalizó en tolueno
- 10 obteniendo N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]-3-piperidin-1-il-acrilamida pura (9,90 g, 89%).

A partir del ejemplo anterior deberá entenderse que esta invención incluye compuestos intermedios útiles de la fórmula:



15

en la que Y es NH₂, NO₂ o el resto R₄-(CH₂)_m-CH=CH-C(O)-NH₂; y m es un número entero de 1 a 3;

R₃ se selecciona de:

- 20 a) Alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con halógeno; o
- b) -(CH₂)_n-morfolino, -(CH₂)_n-piperidina, -(CH₂)_n-piperazina-, - (CH₂)_n-piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_n-pirrolidina-, o -(CH₂)_n-

123
124

imidazol;

n es un número entero de 1 a 4;

R_4 es $-(CH_2)_m$ -Het;

Het es un resto heterocíclico seleccionado del grupo de morfolina, piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C_1 - C_3), imidazol, pirrolidina, azepan, 3,4-dihidro-2H-piridina, o 3,6-dihidro-2H-piridina, donde cada resto heterocíclico está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C_1 - C_3 , halógeno, OH, NH_2 , NH-alquilo(C_1 - C_3) o N-(alquilo C_1 - C_3)₂;

m es un número entero de 1 a 3; y

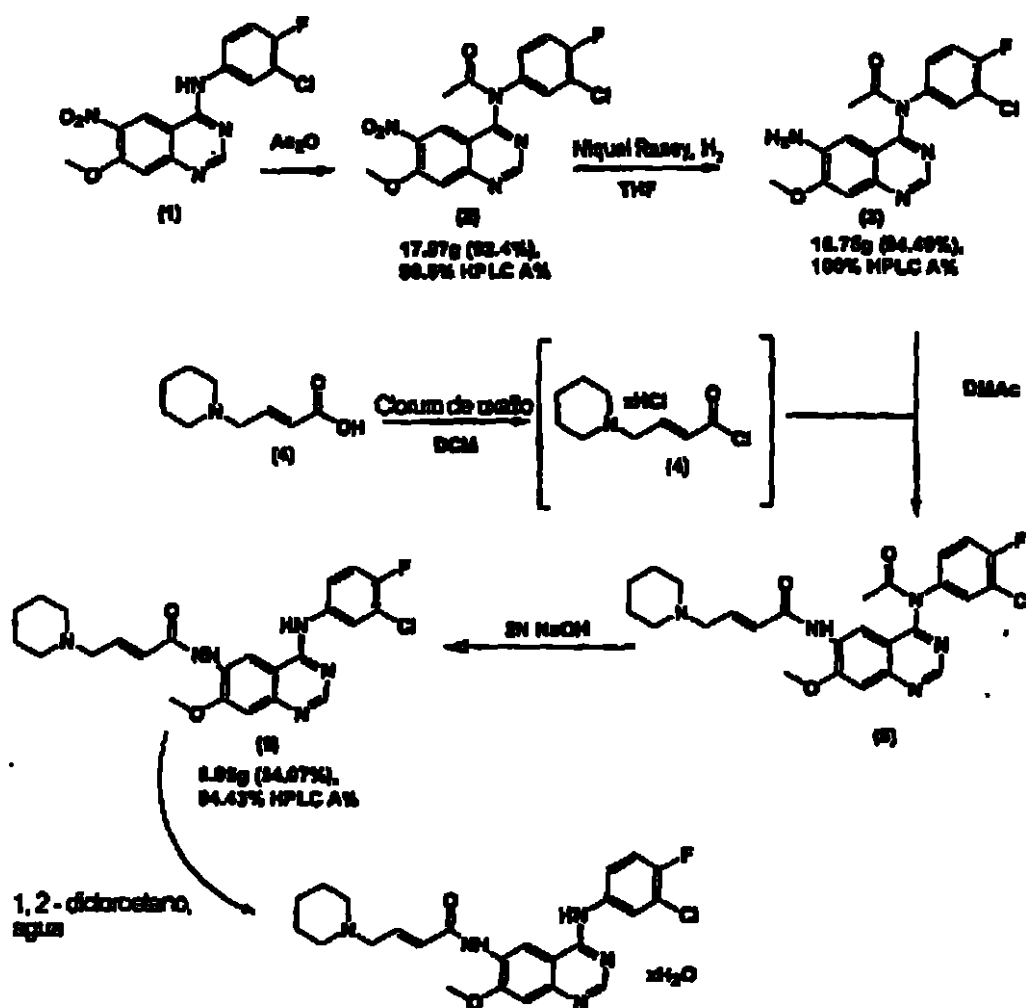
10 X es O, S o NH.

Ejemplo 5

4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-guinazolin-6-Ilamida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enolico (vía sintética nº 4)

124
125

Esquema 4



- El compuesto (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina (1) (17,26 g, 0,0495 mmol) se suspendió en 350 ml de anhídrido acético en atmósfera de nitrógeno y se calentó y se mantuvo a 90°C durante 24 horas y se enfrió gradualmente hasta la TA. Se produce una suspensión ligeramente coloreada. Se enfrió hasta 0°C durante 1 hora. Se filtraron los sólidos y el matraz y el filtrado se lavaron con 2x 50 ml de IPA. El producto, N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-acetamida (2), se secó en estufa de vacío a 60°C durante 24 horas. Masa: 17,97 g (92,4%). HPLC: 99,45%, tr=
- 5

125
126

13,705 min.

Se suspendió Ni Raney Ni (5,0 g) en MeOH, seguido de THF para eliminar agua. Se suspendió en THF (500 ml) N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-acetamida (2) (19,2 g, 49 mmol) y se cargó en un reactor. La reacción se calentó hasta 80°C y se presurizó con hidrógeno hasta 60 psi (413,7 kPa). Tras casi 17 horas se cargaron 10,0 g adicionales del catalizador y la reacción se completó a las 38 horas. La reacción se filtró y se lavó con THF. Los sólidos se concentraron en rotavapor y el disolvente se intercambió con hexanos. Tras la adición de los hexanos se produjo un precipitado sólido de color amarillo claro. El disolvente se eliminó al vacío para destilar cualquier resto de THF. Se filtró y se lavó con grandes cantidades de hexanos. El producto N-(6-amino-7-metoxi-quinazolin-4-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetamida (3), se secó en estufa de vacío a 70°C durante 24 horas. La masa es de 16,75 g (94,49%). HPLC: tm (100%).

A una solución de DMF (60 mg), ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico en 40 ml de DCM a temperatura ambiente se añadió cloruro de oxalilo y la reacción se agitó durante una hora. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido resultante se suspendió en 150 ml de DMAC. A la mezcla de reacción se añadió N-(6-amino-7-metoxi-quinazolin-4-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetamida (3) en forma de sólido. La reacción se completó tras 45 minutos. A continuación se añadió la mezcla gota a gota a 300 ml de NaOH 2N y se extrajo la fase acuosa en EtOAc. La fase orgánica combinada se concentró hasta 100 ml y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se añadieron 300 ml de éter de etilo y 100 ml de NaOH 2N y el sólido que precipitó se recogió mediante filtración. El producto final recristalizó en cloruro de etileno obteniendo 5,5 g de

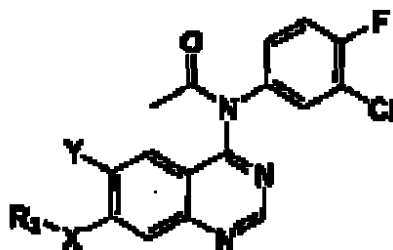
126
177

producto puro.

Como se ha indicado anteriormente, el catalizador de Niquel Raney puede tratarse antes de usar con un alcohol, tal como metanol o etanol, después lavarse con THF antes de usar. Entre los catalizadores adicionales para usar en esta reacción se incluyen los catalizadores de platino sobre carbono o de paladio sobre carbono, preferentemente en presencia de 1-4 equivalentes de ácido acético.

Deberá entenderse que la eliminación del grupo acetilo del compuesto (5) proporcionando el compuesto (6), anteriormente, se puede conseguir mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluidas condiciones tanto ácidas como básicas. La eliminación en condiciones ácidas se puede llevar a cabo utilizando, entre otros ácidos conocidos en la técnica, ácido acético o ácido metanosulfónico.

Dentro del alcance de esta invención se encuentran compuestos intermedios útiles de la fórmula:



en la que Y es NH_2 , NO_2 o el resto $\text{R}_4-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$; y m es un número entero de 1 a 3;

20 R_3 se selecciona de:

a) Alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido

127
128

con halógeno; o

b) $-(CH_2)_n$ -morfolino, $-(CH_2)_n$ -piperidina, $-(CH_2)_n$ -piperazina-, $-(CH_2)_n$ -piperazina-N-(alquilo C_1-C_3), $-(CH_2)_n$ -pirrolidina, o $-(CH_2)_n$ -imidazol;

5 n es un número entero de 1 a 4;

R_4 es $-(CH_2)_m$ -Het;

Het es un resto heterocíclico seleccionado del grupo de morfolina, piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C_1-C_3), imidazol, pirrolidina, azepan, 3,4-dihidro-2H-piridina, o 3,6-dihidro-2H-piridina, donde cada resto heterocíclico está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_3 , halógeno, OH, NH_2 , NH -alquilo(C_1-C_3) o N -(alquilo C_1-C_3)₂;

10

m es un número entero de 1 a 3; y

X es O, S o NH.

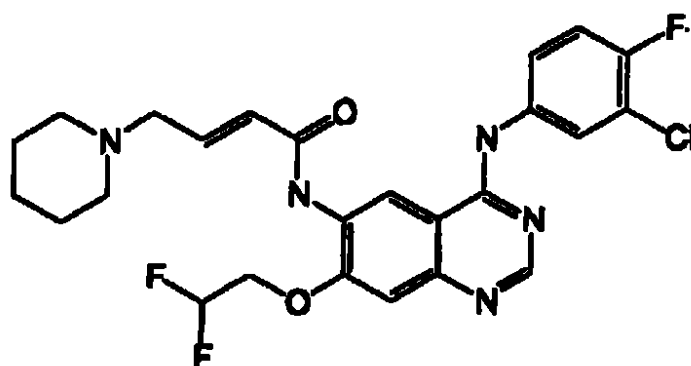
Ejemplos de estos incluyen N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-N-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-acetamida, N-(6-amino-7-metoxi-quinazolin-4-il)-N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-acetamida y N-(4-[acetil(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amino]-7-metoxi-quinazolin-6-il)-3-piperidín-1-il-acetamida.

15

Ejemplo 6

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2,2-difluoro-etoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidín-1-il-but-2-enoico

20

128
129

A una solución de 1,23 g de 2,2-difluoroetanol en 20 ml de THF se añadieron en porciones 0,6 g de NaH al 60% y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 2,02 g de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina en forma de un sólido y la mezcla se calentó hasta 65°C durante 1 hora, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua y el THF se eliminó al vacío. La mezcla se sometió a ultrasonidos y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron al vacío durante la noche, dando 2,93 g de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-[7-(2,2-difluoro-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina bruta.

La (3-cloro-4-fluoro-fenil)-[7-(2,2-difluoro-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina bruta se disolvió en THF y se redujo usando como catalizador Niquel Raney, dando N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-[7-(2,2-difluoro-etoxi)-quinazolin-4,6-diamina.

Se disolvieron 0,45 g de ácido bromo-but-2-enico en 10 ml de CH₂Cl₂ junto con 2 gotas de DMF. A temperatura ambiente se añadieron 0,47 ml de cloruro de oxalilo y se agitó durante la noche. La mezcla se evaporó hasta la sequedad dando cloruro de 4-bromo-but-2-enilo.

Se disolvieron 0,5 g de N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(2,2-difluoro-etoxi)-

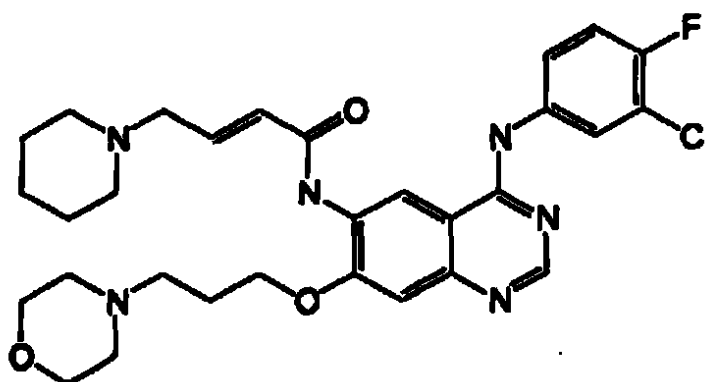
124
36

quinazolin-4,6-diamina en 10 ml de THF y se añadieron 1,2 ml de N,N-diisopropil-etilamina (DIEA) y 0,48 g de cloruro de 4-bromo-but-2-enoilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 0,27 ml de piperidina y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 0,7 ml adicionales de piperidina y la mezcla se calentó hasta 70°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua, los sólidos se extrajeron con acetato de etilo, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se sometieron a cromatografía ultrarrápida en metanol al 0-4% en cloroformo, dando 0,2 g de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2,2-difluoro-etoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico.

EM (M + H)⁺ @520

Ejemplo 7

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico



Etapas 1: éster metílico del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico

El compuesto 4-bromocrotonato de metilo (2 g, 11,2 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Lentamente se añadió piperidina

13/0
(3)

(1,11 ml, 11,2 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío. El material bruto se usó como tal. EM m/z 184 (M + 1).

Etapas 2: ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico HCl

El compuesto éster metílico del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico (2,05 g, 11,2 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml) se combinaron en dioxanos (30 ml) y se calentaron hasta reflujo durante la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en IPA dando el producto deseado (290 mg, 17%). RMN ¹H (DMSO-d₆) 400 MHz δ 6,80 (dt, 1H, J= 15,6, 7,1 Hz), 6,14 (d, 1H, J= 15,6 Hz), 3,85 (d, 1H, J= 7,1 Hz), 2,89 (m, 4H), 1,54 (m, 6H). EM m/z 170 (M + 1).

Etapas 3: cloruro de 4-piperidin-1-il-but-2-enol

La sal HCl del ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico (250 mg, 1,48 mmol) se disolvió en diclorometano (15 ml). Se añadió dimetilformamida (3 gotas). Lentamente se añadió cloruro de oxalilo (155 µl, 1,77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se usó como tal.

Etapas 4: [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico

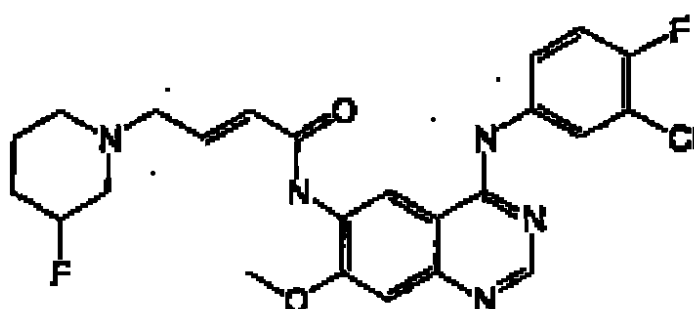
El compuesto N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4,6-diamina (510 mg, 1,18 mmol) y DIPEA (620 µl, 3,55 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (10 ml) y se enfriaron hasta 0°C. Se añadió cloruro de cloruro de 4-piperidin-1-il-but-2-enol (278 mg, 1,48 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con acetato de etilo, se secó con MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía en sílice eluyendo con MeOH al 15%-20% en CH₂Cl₂ dando el

B2-51

producto deseado (20 mg). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) 400 MHz δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H, $J=8,9, 2,6$ Hz), 7,77 (m, 1H), 7,40 (t, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,25 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,23 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 3,55 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,40 (m, 10H), 1,98 (m, 2H), 1,29 (m, 6H). EM m/z 584 ($M + 1$).

5 Ejemplo 8

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico



10

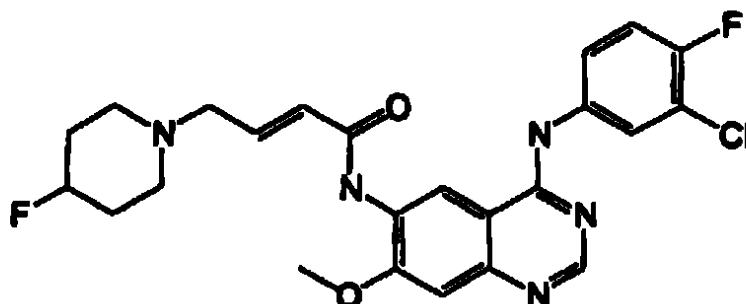
En 5 ml de THF se disolvieron 99 mg de 3-fluoro-piperidina clorhidrato, 300 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-cloro-but-2-enoico y 0,37 ml de DIEA y se agitaron a 70°C durante la noche. A continuación la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Los sólidos resultantes se sometieron a cromatografía ultrarrápida con 0-4% de metanol en cloroformo dando 275 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico.

15

$(M + H)^+ @ 488$

20 Ejemplo 9

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-

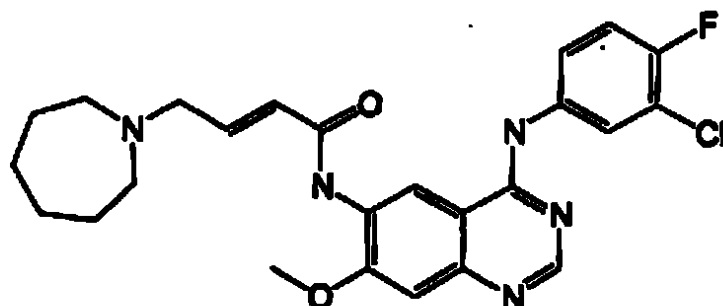
138
133fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico

- 5 A 300 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-cloro-but-2-enoico y 0,37 ml de DIEA se añadieron 131 mg de 4-fluoro-piperidina bromhidrato y se disolvieron en 5 ml de THF agitando a 70°C durante la noche. A continuación la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los sólidos resultantes
- 10 se sometieron a cromatografía ultrarrápida con 0-4% de metanol en cloroformo dando 189,4 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-fluoro-piperidín-1-il)-but-2-enoico.

(M + H)⁺@ 488

Ejemplo 10

- 15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-azepan-1-il-but-2-enoico

13/3
13A

El compuesto (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)amina se suspendió en 100 ml de metanol y se añadieron 2 ml de NaOH al 50% en agua y la mezcla se calentó a 70°C durante 2 horas. A continuación la mezcla se vertió en agua y se agitó enérgicamente durante 30 minutos, después se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C durante la noche, dando 7,2 g de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)amina.

10 Se redujeron 7,1 g de (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)amina usando como catalizador Niquel Raney en THF, se filtró y se evaporó dando 6,4 g de N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina (rendimiento 99%). Este producto reaccionó con cloruro de 4-cloro-but-2-enol como se ha descrito en el Esquema 1, proporcionando [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-cloro-but-2-enolico.

15 Se disolvieron 300 g de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-cloro-but-2-enolico y 78 mg de azepan en 5 ml de THF y se purgó con nitrógeno. Se añadieron 0,25 ml de DIEA y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 días. A continuación la mezcla se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Los 20 sólidos resultantes se sometieron a cromatografía ultrarrápida con 0-4% de

metanol en cloroformo. El producto se disolvió en CH_2Cl_2 y se trató con HCl y éter en exceso, después se evaporó hasta la sequedad dando 115 mg de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinoxalin-6-il]amida de ácido 4-azepan-1-il-bul-2-enolico (Rendimiento del 33%).

5 $(M + H)^+ @ 484$

Ejemplo 11. Ensayo basado en ELISA de erbB quinasa

Se prepararon proteínas de fusión citoplásmicas de erbB1, erbB2 y erbB4 mediante clonación de la secuencia erbB1 (Met-668 a Ala 1211), secuencia erbB2 (Ile-675 a Val-1256) y la secuencia erbB4 (Gly-259 a Gly-690) en el vector baculoviral pFastBac usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las proteínas se expresaron en células de insecto Sf9 infectadas con baculovirus como proteínas de fusión glutatión S-transferasa (GST). Las proteínas se purificaron mediante cromatografía de afinidad usando perlas de glutatión sefarosa.

15 La inhibición de la actividad tirosina quinasa erbB se valoró usando un ensayo de tirosina quinasa receptora basado en el ensayo ELISA. Las reacciones de la quinasas (HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 125 mM, MgCl_2 10 mM, ortovanadato sódico 100 μM , ditioneitol 2 mM, ATP 20 μM , compuesto de prueba o vehículo control y GST-erbB 1-5 nM por 50 μl de reacción) se procesaron en placas de 96 pocillos recubiertas con 0,25 mg/ml de poli-Glu-Tyr (Sigma). Las reacciones se incubaron durante 6 minutos a temperatura ambiente en agitación. Las reacciones de las quinasas se detuvieron mediante la retirada de la mezcla de reacción, los pocillos se lavaron después con tampón de lavado que comprende 3% de seroalbúmina bovina y 0,1% de Tween 20 en suero salino tamponado con fosfato (PBS). Los restos de tirosina

135
13

- fosforilada se detectaron mediante la adición de 0,2 µg/ml de anticuerpo antifosfotirosina (Oncogen Ab-4; 50 µl/pocillo) acoplado a peroxidasa de rábano (HRP) durante 25 minutos en agitación a temperatura ambiente. Se retiró el anticuerpo y las placas se lavaron (3% de BSA y 0,1% de Tween 20 en PBS).
- 5 Se añadió el sustrato de HRP 3,3',5,5'-tetrametilbencideno (SureBlue TMB, Kirkegaard & Perry Labs) (50 µl por pocillo) y se incubó durante 10-20 minutos en agitación a temperatura ambiente. La reacción TMB se detuvo con la adición de 50 µl de solución de terminación (H₂SO₄ 0,09N). La señal se cuantificó mediante la medición de la absorbancia a 450 nm. Los valores de CI₅₀ se
- 10 determinaron para los compuestos de prueba usando Microsoft Excel.

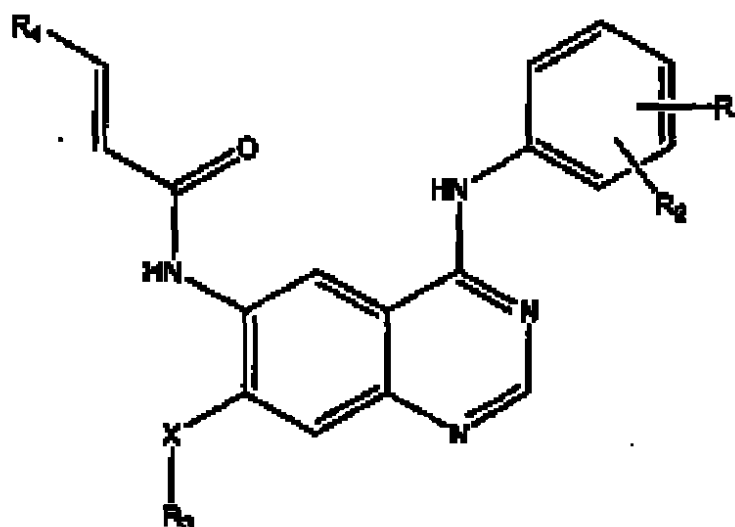
Compuesto	ErbB1 CI ₅₀ (nM)	ErbB2 CI ₅₀ (nM)	ErbB4 CI ₅₀ (nM)
Ejemplo nº 1	6,44		77,5
Ejemplo nº 2	6,9	16,7	83,67
Ejemplo nº 6	9,87	244,39	154
Ejemplo nº 7	11,35	84,05	61,5
Ejemplo nº 8	45,34	212,11	233,8
Ejemplo nº 9	18,08	247,12	147
Ejemplo nº 10	12,13	85,98	41,33

176
B

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de la fórmula



en la que:

R_1 se selecciona de F, Br, Cl o I;

R_2 se selecciona de H, F, Br, Cl o I;

- 10 R_3 se selecciona de:

a) Alquilo C_1 - C_3 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

b) $-(CH_2)_n$ -morfolino, $-(CH_2)_n$ -piperidina, $-(CH_2)_n$ -piperazina, $-(CH_2)_n$ -piperazina-N-(alquilo C_1 - C_3), $-(CH_2)_n$ -pirrolidina o $-(CH_2)_n$ -imidazol;

15

n es un número entero de 1 a 4;

R_4 es $-(CH_2)_m$ -Het;

137
138

5 Het es un resto heterocíclico seleccionado del grupo de morfolina, piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), imidazol, pirrolidina, azepan, 3,4-dihidro-2H-piridina o 3,6-dihidro-2H-piridina, donde cada resto heterocíclico está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, NH₂, NH-alquilo(C₁-C₃) o N-(alquilo C₁-C₃)₂;

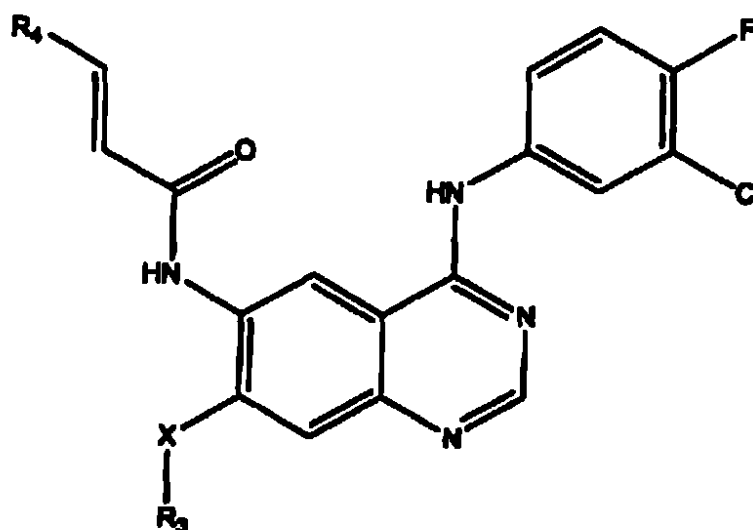
m es un número entero de 1 a 3; y

X es O, S o NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

2. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula:



en la que:

R₃ se selecciona de:

15

- a) Alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o
- b) -(CH₂)_q-morfolino, -(CH₂)_q-piperidina, -(CH₂)_q-piperazina, -(CH₂)_q-

BB
139

piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_q-pirrolidina o -(CH₂)_q-imidazol;

q es un número entero de 1 a 2;

R₄ es -(CH₂)_m-Het;

Het es un grupo piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C₁-C₃),
5 imidazol, pirrolidina, azepan, o dihidropiridina, opcionalmente sustituido con 1 ó
2 grupos seleccionados de halógeno o alquilo C₁-C₃;

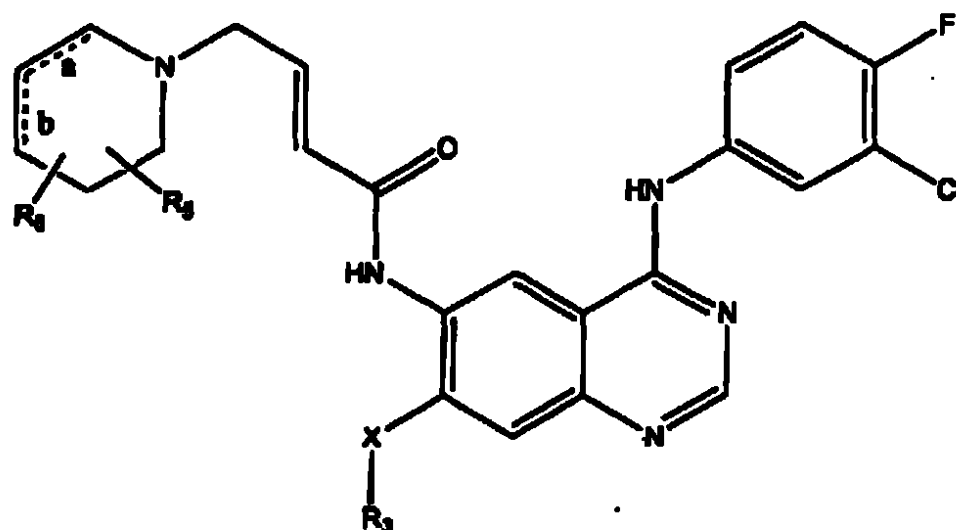
m es un número entero de 1 a 3; y

X es O, S o NH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes de la fórmula:



15 en la que:

R₃ es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

139
110

R_5 y R_6 se seleccionan de forma independiente de H, alquilo C_1-C_3 , F, Br, I o Cl;

X es O, S o NH; y

5 cada una de las líneas discontinuas denominadas a y b indican un doble enlace opcional, con la condición de que en un compuesto sólo existe un único doble enlace a o b;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes
10 en el que X es O y R_3 es alquilo C_1-C_3 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno.

5. Un compuesto seleccionado del grupo de:

15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilamino-quinazolin-6-il]-amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

20 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-isopropoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

[4-(3-bromo-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

25 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-etoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;

- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-propoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;
- 5 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(2-fluoro-piperidin-1-il)-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-
- 10 morfolin-4-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-azepan-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluorometoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- 15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluorometoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-fluoro-etilsulfanil)-quinazolin-6-il]amida de
- 20 ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-difluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- 25 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il]amida

141
142

- de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-piperidin-1-il-etoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3,4-
- 5 dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperazin-1-il-but-2-enoico;
- 10 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-imidazol-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-
- 15 pirrolidin-1-il-but-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- 20 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilamino-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-isopropoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-bromo-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-
- 25 pent-2-enoico;

142
13

- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-etoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-propoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- 5 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-(4-fluoro-piperidin-1-il)-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-(3-fluoro-piperidin-1-il)-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-(2-fluoro-piperidin-1-il)-pent-2-enoico;
- 10 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-morfolin-4-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-azepan-1-il-pent-2-enoico;
- 15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluorometoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluorometoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- 20 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-fluoro-etilsulfanil)-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-trifluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;
- 25 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-difluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-

piperidin-1-il-pent-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;

5 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-(2-piperidin-1-il-etoxi)-quinazolin-6-il]amida de ácido 5-piperidin-1-il-pent-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 6-piperidin-1-il-hex-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilsulfanil-quinazolin-6-il]amida de ácido 6-piperidin-1-il-hex-2-enoico;

10 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metilamino-quinazolin-6-il]amida de ácido 6-piperidin-1-il-hex-2-enoico;

[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-etoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 6-piperidin-1-il-hex-2-enoico; o

15 [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-fluoroetoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 6-piperidin-1-il-hex-2-enoico;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo
20 farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico, o una forma sal,
25 éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo

144
145

farmacéuticamente aceptable.

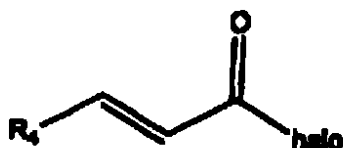
8. Un procedimiento para tratar trastornos proliferativos en un mamífero, comprendiendo el procedimiento la administración a un mamífero que lo
5 necesite de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o una forma sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un procedimiento para tratar trastornos proliferativos en un mamífero,
10 comprendiendo el procedimiento la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad farmacéuticamente eficaz de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico, o una forma sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 10. Un procedimiento para tratar cáncer de mama en un mamífero, comprendiendo el procedimiento la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad farmacéuticamente eficaz de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico, o una forma sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 11. Un procedimiento para tratar cáncer de colon en un mamífero, comprendiendo el procedimiento la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad farmacéuticamente eficaz de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico,
25 o una forma sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

285
146

12. Un procedimiento para tratar cáncer de pulmón de células no pequeñas en un mamífero, comprendiendo el procedimiento la administración a un mamífero que lo necesite de una cantidad farmacéuticamente eficaz de [4-(3-
5 cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-il]amida de ácido 4-piperidin-1-il-but-2-enoico, o una forma sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de la fórmula

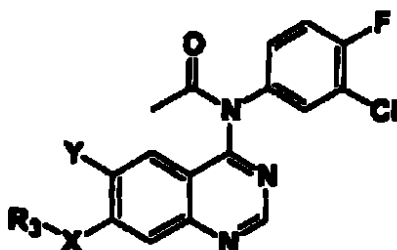
10



en la que R_4 es como se ha definido en la reivindicación 1 y halo representa F, Cl, Br o I.

14. Un compuesto de la fórmula:

15



en la que

Y es NH_2 , NO_2 o el resto $\text{R}_4-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$; y m es un número entero de 1 a 3;

20

R_3 se selecciona de:

146
147

a) Alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con halógeno; o

b) -(CH₂)_n-morfolino, -(CH₂)_n-piperidina, -(CH₂)_n-piperazina-, -
(CH₂)_n-piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_n-pirrolidina- o -
(CH₂)_n-imidazol;

5

n es un número entero de 1 a 4;

R₄ es -(CH₂)_m-Het;

Het es un resto heterocíclico seleccionado del grupo de morfolina, piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), imidazol, pirrolidina, azepan, 3,4-dihidro-2H-piridina, o 3,6-dihidro-2H-piridina, donde cada resto heterocíclico está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₃, halógeno, OH, NH₂, NH-alquilo(C₁-C₃) o N-(alquilo C₁-C₃)₂;

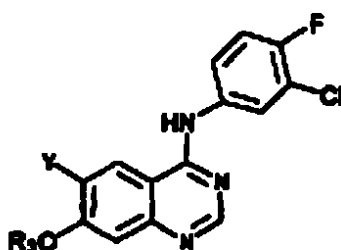
10

m es un número entero de 1 a 3; y

15

X es O, S o NH.

15. Un compuesto de la fórmula;



20 en la que:

Y es NO₂, NH₂, o el resto halo-(CH₂)_m-CH=CH-C(O)-NH₂;

AT
47

halo es F, Cl, Br o I;

m es un número entero de 1 a 3:

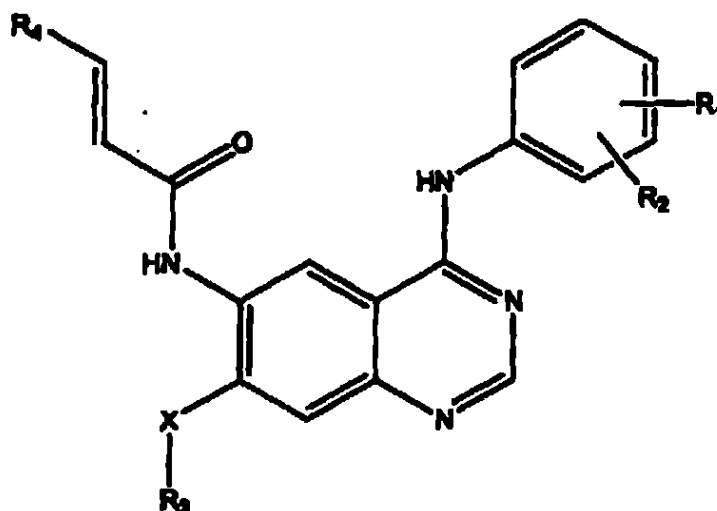
R₃ se selecciona de:

5

- a) un grupo metilo mono-, di- o trihalogenado;
- b) Alquilo C₂-C₃ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con halógeno; o
- c) -(CH₂)_n-morfolino, -(CH₂)_n-piperidina, -(CH₂)_n-piperazina-, - (CH₂)_n-piperazina-N-(alquilo C₁-C₃), -(CH₂)_n-pimolidina-, o - (CH₂)_n-imidazol.

1A8
144**RESUMEN DE LA INVENCION**

Esta invención proporciona compuestos de quinazolina de la fórmula:



5

en la que : R_1 es halo; R_2 es H o halo; R_3 es a) alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con halo; o b) $-(CH_2)_n$ -morfolino, $-(CH_2)_n$ -piperidina, $-(CH_2)_n$ -piperazina-, $-(CH_2)_n$ -piperazina-N-(alquilo C_1-C_3), $-(CH_2)_n$ -pirrolidina- o, $-(CH_2)_n$ -imidazol; n es un número entero de 1 a 4; R_4 es $-(CH_2)_m$ -Het; Het es

10 morfolina, piperidina, piperazina, piperazina-N-(alquilo C_1-C_3), imidazol, pirrolidina, azepan, 3,4-dihidro-2H-piridina, o 3,6-dihidro-2H-piridina, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo, halo, OH, NH_2 , NH (alquilo C_1-C_3) o N (alquilo C_1-C_3)₂; m es 1-3; y X es O, S o NH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como los procedimientos y los compuestos

15 intermedios para prepararlos, composiciones farmacéuticas útiles y procedimientos para usar los compuestos en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

....

149
185

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL DE PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISIÓN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Para:
FULLER, Grover, F. Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road,
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América

Sello de Recibido 16 de mayo de 2006, MOPS IP GLOB. SRVS

Fecha de expedición: 12.05.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32355A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001139
Fecha de presentación internacional: 23.04.2005
Fecha de prioridad: 06.05.2004
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

- 1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el Informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.**
- 2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.**
- 3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.**

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (« más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas») (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

Informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentaan 2
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx 823656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Ambros, J. R.
Tel: + 49 89 2399-8012

150
151

151
251

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32355A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001139
Fecha de presentación internacional: 25.04.2005
Fecha de prioridad: 06.05.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. A61K 31/505 A07D 239/94 A61P 43/00 A61P 35/00
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

152
153

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 20.06.2005

Fecha de elaboración de este reporte: 12.05.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2

D-80298 - Munich

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

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Menegaki, F

Tel: + 49 89 2399-

13

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:

- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

Descripción, Páginas

Reivindicaciones, Números

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

154

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Noa.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ table(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-15
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

Con respecto al Reporte de Búsqueda Internacional como también el estado de la técnica anterior citado por el Solicitante en la descripción, los documentos

D1: WO 97/38983 A (WARNER- LAMBERT COMPANY; BRIDGES, ALEXANDER, JAMES; DENNY, WILLIAM, ALE) 23 de octubre de 1997

D2: WO 96/33980 A (ZENÉCA LIMITED; GIBSON, KEITH, HOPKINSON) 31 de octubre de 1996

D3: US- A- 5 760 041 (WISSNER ET AL) 2 de junio de 1998

D4: WO 02/50043 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSDACH, FRANK; LANGKOPF, ELKE; BL) 27 de junio de 2002

parecen generalmente coincidir con la presente fórmula (I), pero la divulgación preferida y específica ahí difiere debido al presente grupo R4 y/o X- R3.

Adicionalmente, el antecedente

D5: WO 2004/069791 A (WARNER- LAMBERT COMPANY LLC; BARTH, HUBERT; GARGOLF, KLEMENS; BRIDGES) 19 de agosto de 2004

un documento P el cual no es relevante en esta fase, divulga métodos de preparación para compuestos estructuralmente similares los cuales generalmente coinciden con la presente fórmula (I), mientras que la divulgación preferida y específica ahí lleva hidrógeno que corresponde al presente R4.

Los requisitos del Artículo 33(2) del PCT parecen cumplirse.

Se considera que el problema planteado por la solicitud de patente es intentar proporcionar derivados novedosos de 4- fenilamino- quinazolina- 6- il- amida de la presente fórmula (I) con actividad inhibidora de tirasina quinasa. El Solicitante ha proporcionado datos de actividad para los compuestos per se en la página 39- 40 de la descripción detallada.

Los antecedentes D1 hasta D4 divulgan compuestos estructuralmente cercanos con propiedades similares. Con respecto a esto, se hace referencia a los Ejemplos 24- 32, 55, 56 de D1; Ejemplos 2, 4, 5, 8- 10, 16- 21 en D4, como también numerosos ejemplos en D2/D3. Aquella persona experta enfrentada con el problema de desarrollar tales agentes antiproliferativos de fenilaminoquinazolinilo- amida hubiera esperado que la selección de grupos R^M sustitutos, ya generalmente divulgados en dichos antecedentes D1/D4, conduciría a compuestos con un perfil farmacológico cualitativo similar. El Solicitante no ha demostrado ninguna ventaja inesperada sobre los antecedentes más cercanos D1/D4, de los cuales la presente solicitud parece haberse seleccionado. Parece no cumplirse los requisitos establecidos en el Artículo 33(3) del PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED

POA 1 6 2006 Jan

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTICE OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

12.05.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32355A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/001139

International filing date (day/month/year)
25.04.2005

Priority date (day/month/year)
06.05.2004

Applicant
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

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

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

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

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

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

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369-0 Tx: 523636 epxm d
Fax: +49 89 2369-4465

Authorized Officer

Ambrosia, J.R.

Tel. +49 89 2369-8012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32355A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAM16
International application No. PCT/IB2005/001138		International filing date (day/month/year) 25.04.2005		Priority date (day/month/year) 06.05.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/505 C07D239/84 A61P43/00 A61P35/00				
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 20.06.2005		Date of completion of this report 12.05.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 623656 opmu d Fax +49 89 2369 - 4465		Authorized officer Menegaki, F Telephone No. +49 89 2369- 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001139

1/30
15

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-40 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001139

157
160

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

(V)

Having regard to the International Search Report as well as the prior art cited by the Applicant in the description documents

- D1: WO 87/38883 A (WARNER-LAMBERT COMPANY; BRIDGES, ALEXANDER, JAMES; DENNY, WILLIAM, ALE) 23 October 1987 (1987-10-23)
D2: WO 96/33980 A (ZENECA LIMITED; GIBSON, KEITH, HOPKINSON) 31 October 1996 (1996-10-31)
D3: US-A-5 760 041 (WISSNER ET AL) 2 June 1998 (1998-06-02)
D4: WO 02/60043 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOPF, ELKE; BL) 27 June 2002 (2002-06-27)

appear to generally overlap with present formula (I), but the preferred and specific disclosure therein differs due to present R⁴ and/or X-R³ group.

Moreover, document

- D5: WO 2004/068781 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BARTH, HUBERT, GANGOLF, KLEMENS; BRIDGES) 19 August 2004 (2004-08-19),

a P-document not relevant at this stage, discloses preparation methods for structurally similar compounds generally overlapping with present formula (I), whereas the preferred and specific disclosure therein bears hydrogen corresponding to present R⁴.

The requirements of Art.33(2) PCT appear to be fulfilled.

The problem underlying the invention is considered to be the provision of novel 4-phenylamino-quinazoline-6-yl-amide derivatives of present formula (I) having tyrosine kinase inhibiting activity. The Applicant has supplied activity data of the compounds per se on p.39-40 of the description.

Documents (D1) to (D4) disclose structurally close compounds with similar properties. In this respect reference is made to Ex.24-32,55,56 of (D1); Ex.2,4,5,8-10,16-21 in (D4), as well as numerous examples in (D2)/(D3). The skilled man faced with the problem of developing further phenylaminoquinazolinyl-amide antiproliferative agents would have expected that the selection of substituent groups R⁴, already generally disclosed in said prior art (D1)/(D4), would lead to compounds with similar qualitative pharmacological profile.

The Applicant has not shown any unexpected advantage over nearest prior art (D1)/(D4), of which the present application appears to be selection invention.

The requirements of Art.33(3) PCT do not appear to be fulfilled.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001139

161
102



163

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica 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 un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 11 de mayo de 2006.

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Commutador: 3 52 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

164

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 163

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
KARNER LAMBERT COMPANY LLC.

REFERENCIA	Radicación No.	06 112521
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001139
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2236
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

20 DIC. 2003


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

—
salvado