

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

OVN
NOV

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

07-87124

54. TITULO DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/517
A61P 35/00
C07D 401/12

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

207049

SS

PETITORIO

AS: 104.877



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-087124-00000-0000

Fecha: 2007-08-24 16:53:02
Tra 11 PATENTEIYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 249

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

26/sep/2007

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4, Bogotá, Colombia. Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200 E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80.410.337</u> TP <u>57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Christopher Thomas HALSALL, Laurent Francois Andre HENNEQUIN, Alleyn Thomas PLOWRIGHT, Richard STOREY, Kieran LENNON. Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca, Z.I. La Pompelle BP 1050, 51689 Reims, Cedex 2, FR; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, GB; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, GB. (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña y Francia (Respectivamente).		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2006/000656</u>		Fecha <u>24-02-2006</u>	
Publicación Internacional No. <u>WO 2006/090163 A1</u>		Fecha <u>31-08-2006</u>	
6 Título (54): <u>DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61K 31/517 A61P 35/00 C07D 401/12</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	26-02-2005	0504018.3
	GB	31-03-2005	0506657.6
	GB	25-11-2005	0524001.5
SI ☒ NO ☐			
9 Comprobante de pago No. <u>07- 54, 105</u> Fecha <u>24-08-2007</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

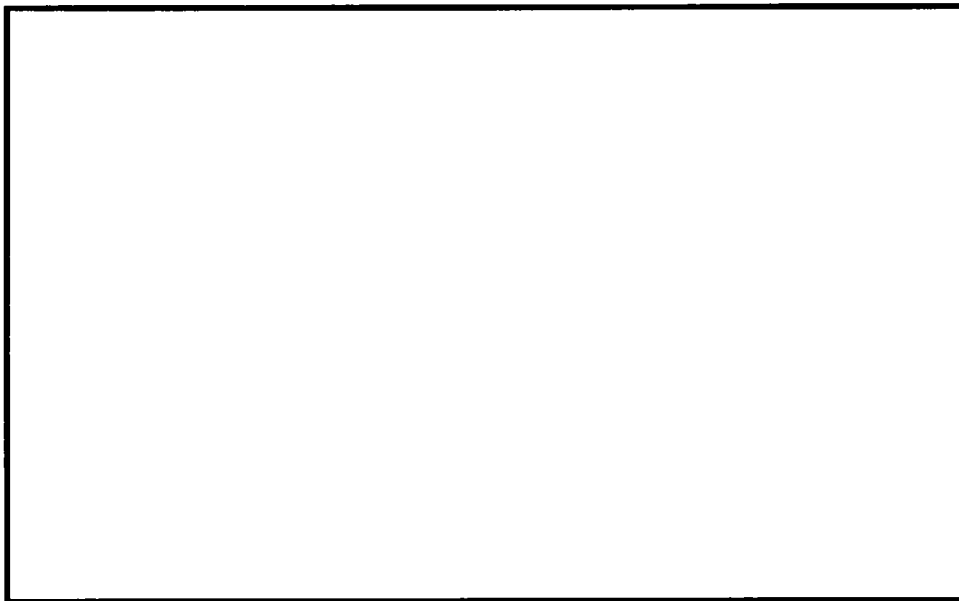
2

10

ANEXOS

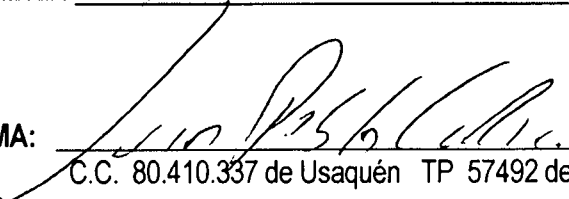
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su 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 efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Documentos PCT
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 
C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 54,105
FECHA : JULIO 4 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-087124- -00000-0000

Fecha: 2007-08-24 16:53:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 249

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36865819	04/07/2007	48,540,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/GB2006/000656
MODELO DE UTILIDAD ☐

4
DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SÖDERTÄLJE, SUECIA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) CHRISTOPHER THOMAS HALSALL, LAURENT FRANCOIS ANDRE HENNEQUIN, ALLEYN THOMAS

OTROS PLOWRIGHT, RICHARD STOREY, KIERAN LENNON.

16th July 2007

World Intellectual Property Organization (WIPO)
34, Chemin des Colombettes
CH-1211 GENEVE 20
Switzerland

Our Ref
101766-1 WO

BY FAX - ORIGINAL BY MAIL

Re: International Application No: PCT/GB2006/000656 corresponding to
International Publication No. WO 2006/090163

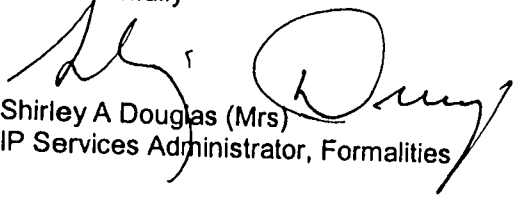
Dear Sirs

We wish to record the following changes to the above-mentioned international application as follows:

- 1) Change of address for the inventor HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre,
From: AstraZeneca, Z.I. La Pompelle, Bp 150, F-CEDEX 2 Reims, France
To: AstraZeneca, Z.I. La Pompelle, BP 1050, 51689 Reims, Cedex 2, France
- 2) Change of address for the inventor LENNON, Kieran
From: AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG
United Kingdom
To: AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, United
Kingdom

We look forward to receiving Form PCT/IB/306 Notification of the Recording of Change as soon as possible.

Yours faithfully


Shirley A Douglas (Mrs)
IP Services Administrator, Formalities

AstraZeneca

Global Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Visitors Address

Västra Mälarehamnen 9
Södertälje

Tel +46 8 553 260 00

Fax +46 8 553 288 20

www.astrazeneca.com

Reg Office AstraZeneca AB (publ)
SE-151 85 Södertälje Sweden
Reg No 556011-7482
VAT No SE556011748201

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 August 2006 (31.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/090163 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2006/000656

(22) International Filing Date:
24 February 2006 (24.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0504018.3 26 February 2005 (26.02.2005) GB
0506657.6 31 March 2005 (31.03.2005) GB
0524001.5 25 November 2005 (25.11.2005) GB

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD only): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; SE-151 85 Södertälje (SE).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HALSALL, Christopher, Thomas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10

4TG (GB). HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre [FR/FR]; AstraZeneca, Z.I. La Pompelle Bp 150, F-CEDEX 2 Reims (FR). PLOWRIGHT, Allyn, Thomas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). STOREY, Richard [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB). LENNON, Kieran [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

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

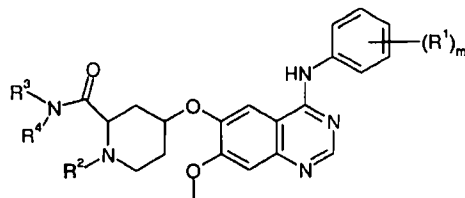
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: QUINAZOLINE DERIVATIVES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention concerns quinazoline derivatives of the Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof: I wherein each of R¹, R², R³, R⁴ and m are as defined in the description; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them and their use in the manufacture of a medicament for providing an anti-proliferative effect. The quinazoline derivatives of Formula (I) are expected to be useful in the treatment of diseases such as certain cancers mediated by erbB receptor tyrosine kinases, particularly EGFR tyrosine kinase.

WO 2006/090163 A1

QUINAZOLINE DERIVATIVES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS

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

10 Eukaryotic cells are continually responding to many diverse extracellular signals that enable communication between cells within an organism. These signals regulate a wide variety of physical responses in the cell including proliferation, differentiation, apoptosis and motility. The extracellular signals take the form of a diverse variety of soluble factors including growth factors as well as paracrine and endocrine factors. By binding to specific transmembrane receptors, these ligands integrate the extracellular signal to the intracellular signalling pathways, therefore transducing the signal across the plasma membrane and allowing the individual cell to respond to its extracellular signals. Many of these signal transduction processes utilise the reversible process of the phosphorylation of proteins that are involved in the promotion of these diverse cellular responses. The phosphorylation status of target proteins is regulated by specific kinases and phosphatases that are responsible for the regulation of about one third of all proteins encoded by the mammalian genome. As phosphorylation is such an important regulatory mechanism in the signal transduction process, it is therefore not surprising that aberrations in these intracellular pathways result in abnormal cell growth and differentiation and so promote cellular transformation (reviewed in 20 Cohen *et al*, Curr Opin Chem Biol, 1999, 3, 459-465).

It has been widely shown that a number of these tyrosine kinases are mutated to constitutively active forms and/or when over-expressed result in the transformation of a variety of human cells. These mutated and over-expressed forms of the kinase are present in a large proportion of human tumours (reviewed in Kolibaba *et al*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248). As tyrosine kinases play fundamental roles in the proliferation and differentiation of a variety of tissues, much focus has centred on these enzymes in the development of novel anti-cancer therapies. This family of enzymes is divided into two groups - receptor and non-receptor tyrosine kinases e.g. EGF Receptors and the SRC family 30

respectively. From the results of a large number of studies including the Human Genome Project, about 90 tyrosine kinase have been identified in the human genome, of this 58 are of the receptor type and 32 are of the non-receptor type. These can be compartmentalised in to 20 receptor tyrosine kinase and 10 non-receptor tyrosine kinase sub-families (Robinson *et al*,
5 Oncogene, 2000, 19, 5548-5557).

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

It is known that the erbB family of receptor tyrosine kinases, which include EGFR,
15 erbB2, erbB3 and erbB4, are frequently involved in driving the proliferation and survival of tumour cells (reviewed in Olayioye *et al.*, EMBO J., 2000, 19, 3159). One mechanism in which this can be accomplished is by overexpression of the receptor at the protein level, generally as a result of gene amplification. This has been observed in many common human cancers (reviewed in Klapper *et al.*, Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25) such as breast cancer
20 (Sainsbury *et al.*, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin *et al.*, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon *et al.*, Science, 1989, 244, 707; Klijn *et al.*, Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 and reviewed in Salomon *et al.*, Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), non-small cell lung cancers (NSCLCs) including adenocarcinomas (Cerny *et al.*, Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi *et al.*, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch *et al.*, Cancer Research, 1993, 53, 2379;
25 Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) as well as other cancers of the lung (Hendler *et al.*, Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki *et al.*, Oncol. Rep., 2000, 7, 603), bladder cancer (Neal *et al.*, Lancet, 1985, 366; Chow *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau *et al.*, Mol Carcinog., 3, 254), oesophageal cancer (Mukaida *et al.*, Cancer, 1991, 68, 142), gastrointestinal cancer such as colon, rectal or stomach cancer (Bolen *et al.*, Oncogene Res.,
30 1987, 1, 149; Kapitanovic *et al.*, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross *et al.*, Cancer Invest., 2001, 19, 554), cancer of the prostate (Visakorpi *et al.*, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar *et al.*, 2000, 32, 73; Scher *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leukaemia (Konaka *et al.*, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *et al.*, Cancer Genet Cytogenet., 2001,

9

127, 174), ovarian (Hellstrom *et al.*, Cancer Res., 2001, 61, 2420), head and neck (Shiga *et al.*, Head Neck, 2000, 22, 599) or pancreatic cancer (Ovotny *et al.*, Neoplasma, 2001, 48, 188). As more human tumour tissues are tested for expression of the erbB family of receptor tyrosine kinases it is expected that their widespread prevalence and importance will be further
5 enhanced in the future.

As a consequence of the mis-regulation of one or more of these receptors, it is widely believed that many tumours become clinically more aggressive and so correlate with a poorer prognosis for the patient (Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross *et al.*, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu *et al.*, Bioessays, 2000, 22.7, 673).

10 In addition, to these clinical findings, a wealth of pre-clinical information suggests that the erbB family of receptor tyrosine kinases are involved in cellular transformation. This includes the observations that many tumour cell lines overexpress one or more of the erbB receptors and that EGFR or erbB2 when transfected into non-tumour cells have the ability to transform these cells. This tumourigenic potential has been further verified as transgenic
15 mice that overexpress erbB2 spontaneously develop tumours in the mammary gland. In addition to this, a number of pre-clinical studies have demonstrated that anti-proliferative effects can be induced by knocking out one or more erbB activities by small molecule inhibitors, dominant negatives or inhibitory antibodies (reviewed in Mendelsohn *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6550). Thus it has been recognised that inhibitors of these receptor
20 tyrosine kinases should be of value as a selective inhibitor of the proliferation of mammalian cancer cells (Yaish *et al.* Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

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

30 Recently mutations in the ATP binding pocket of the intracellular catalytic domain of the EGF receptor have been discovered in certain sub-sets of non-small cell lung cancers (NSCLCs). The presence of mutations in the receptor appear to correlate with response to EGFR tyrosine kinase inhibitors such as gefitinib (Lynch *et al.*, N Engl J Med 2004; 350:

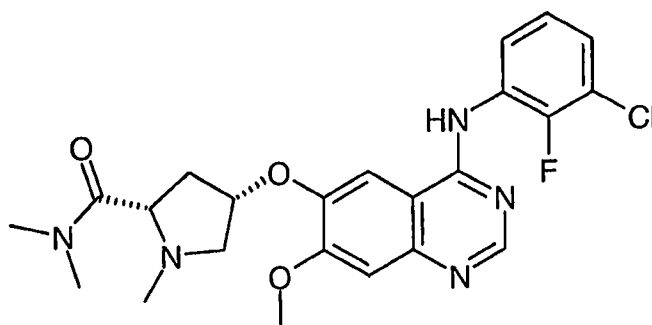
2129-2139; Paez et al, Science 2004; 304: 1497-1500), although it is becoming evident that the clinical benefits of compounds such as gefitinib and erlotinib are not likely to be mediated by EGFR mutations alone. It has been demonstrated that ligand stimulation results in a different phosphorylation pattern in mutated receptors compared with that seen in wild-type
5 receptors and it is thought that mutant EGF receptors selectively transduce survival signals on which NSCLCs become dependent. Inhibition of those signals by compounds such as gefitinib may contribute to the efficacy of such drugs (Sordella et al. Science 2004; 305: 1163-1167). Accordingly the inhibition of the EGF tyrosine kinase in both wild-type and mutated receptors is an important target that would be expected to provide an anti-cancer
10 effect.

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

In addition, inhibition of the erbB type receptor tyrosine kinases, such as the EGFR
20 tyrosine kinase, may be useful in the treatment of diseases or conditions of the respiratory tract, including, for example, inflammatory disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (J.-H. Kim et al. Chest 2004, 126, 888, K. Takeyama et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1999, 96, 3081 and P.-R Burgel et al., Thorax 2004, 59).

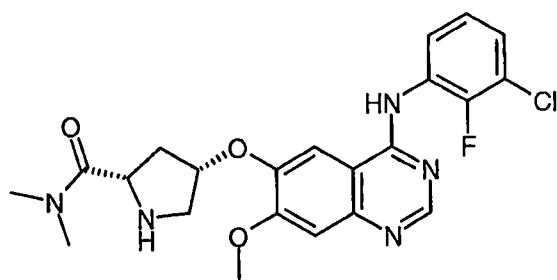
Patent application publication numbers WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979,
25 WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/30035, WO 97/38994, WO 98/13354, WO 00/55141, WO 00/56720, WO 02/41882, WO 03/82290, EP 566 226 and EP 837 063 disclose that certain quinazoline derivatives which bear an anilino substituent at the 4-position and a substituent at the 6- and/or 7- position possess receptor tyrosine kinase inhibitory activity.

30 Patent application publication number WO 03/082831 discloses 4-(2,3-dihalogenoanilino)quinazoline compounds substituted at the 6- position by a heterocycloxy or heterocyclylalkoxy group which are erbB, particularly EGFR tyrosine kinase inhibitors. WO 03/082831 discloses as Example 25 the compound:

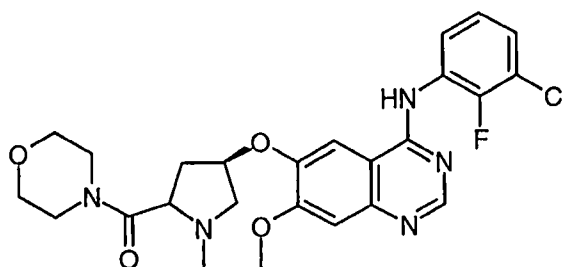


and certain stereoisomers thereof in Example 46.

WO 03/082831 also discloses, as Examples 24 and 47, the compounds:



Example 24



Example 47

There remains, however, a need to find further compounds with good in-vivo activity together with improved pharmacological characteristics compared with known erbB tyrosine kinase inhibitors, particularly compounds that are selective EGFR tyrosine kinase inhibitors. For example, there is a need for novel compounds with advantageous and/or improved characteristics in, but not limited to for example, (i) physical properties; (ii) favourable DMPK properties, such as high bioavailability and/ or advantageous half life and/or advantageous volume of distribution and/or high absorption; (iii) factors that decrease the liability for clinical drug-drug interactions (e.g., cytochrome P450 enzyme inhibition or induction); and (iv) compounds with a reduced liability for QT interval prolongation in patients, for example compounds which are inactive or weakly active in a HERG assay.

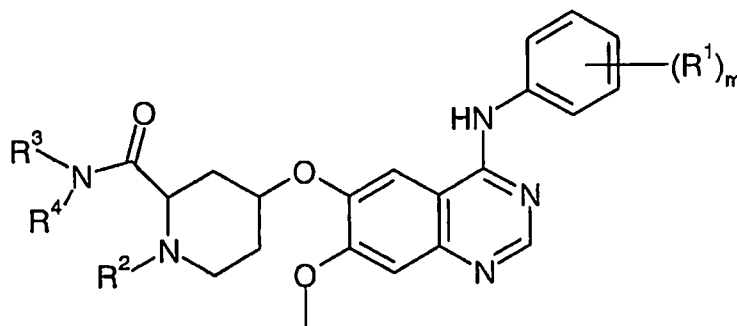
We have now surprisingly found that certain 4-halogenoanilinoquinazoline compounds which carry certain carbon substituted piperidin-4-yloxy groups at C6 on the quinazoline ring, exhibit a combination of favourable properties, such as those described hereinbefore, for example a high in-vivo activity together with good DMPK properties, including high bioavailability and good absorption.

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

References to erbB receptors, particularly EGFR, used herein are intended to include both wild-type and mutated receptors unless specifically stated otherwise. The term "mutation" includes, but is not limited to nucleotide in-frame deletions or substitutions in one or more of the exons that encode receptors such as EGFR.

Generally the compounds of the present invention possess potent inhibitory activity against the erbB receptor tyrosine kinase family, particularly by inhibition of EGFR tyrosine kinases, whilst possessing less potent inhibitory activity against other kinases. The compounds of the present invention possess substantially better potency against the EGFR tyrosine kinase over that of the erbB2 tyrosine kinase. Accordingly, it may be possible to administer a compound according to the present invention at a dose that is sufficient to inhibit EGFR tyrosine kinase whilst having no significant effect upon erbB2 or other tyrosine kinases. The selective inhibition provided by the compounds according to the present invention may provide treatments for conditions mediated by EGFR tyrosine kinase, whilst, for example, reducing undesirable side effects that may be associated with the inhibition of other tyrosine kinases.

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



I

wherein:

m is 1, 2 or 3;

each **R¹**, which may be the same or different, is halogeno;

R² is selected from hydrogen and (1-4C)alkyl;

R³ is hydrogen; and

5 **R⁴** is selected from hydrogen and (1-4C)alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In one embodiment of the invention **m** is 1, 2 or 3; each **R¹**, which may be the same or different, is halogeno; **R²** is (1-4C)alkyl; **R³** is hydrogen; and

R⁴ is selected from hydrogen and (1-4C)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 In an embodiment **m** is 1, 2 or 3 and each **R¹**, which may be the same or different, is selected from fluoro, chloro and bromo.

In another embodiment **m** is 2 or 3, one **R¹** is fluoro and the other **R¹** is selected from fluoro, chloro and bromo.

In another embodiment the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in
15 formula **I** is selected from 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-chloro-5-fluoroanilino, 3-chloro-4-fluoroanilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-chloro-2,6-difluoroanilino and 3-chloro-2,4-difluoroanilino.

In a further embodiment the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula **I** is 3-chloro-2-fluoroanilino.

20 In a further embodiment the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula **I** is 3-bromo-2-fluoroanilino.

In a further embodiment the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula **I** is 3-chloro-4-fluoroanilino.

In a further embodiment **R²** is (1-4C)alkyl.

25 In a further embodiment **R²** is hydrogen.

In a further embodiment **R²** is (1-3C)alkyl.

In a further embodiment **R²** is selected from methyl, ethyl and isopropyl.

In a further embodiment **R²** is selected from hydrogen and methyl.

In a further embodiment **R²** is methyl.

30 In a further embodiment at least one of **R²** and **R⁴** is (1-4C)alkyl, for example **R²** is hydrogen and **R⁴** is methyl, or **R²** is methyl and **R⁴** is hydrogen.

14
In a further embodiment R^4 is selected from hydrogen and (1-3C)alkyl, for example R^4 is selected from hydrogen, methyl, ethyl and isopropyl, more particularly, R^4 is methyl or R^4 is hydrogen.

In a further embodiment R^4 is (1-3C)alkyl, for example R^4 is selected from methyl,
5 ethyl and isopropyl.

In a further embodiment R^3 and R^4 are both hydrogen.

In a further embodiment R^2 is methyl and R^4 is selected from hydrogen and (1-3C)alkyl, for example R^2 is methyl and R^4 is selected from hydrogen, methyl and ethyl. In a further embodiment R^2 and R^4 are both methyl. In a still further embodiment R^2 is methyl
10 and R^4 is hydrogen.

In a further embodiment R^2 is methyl or hydrogen and R^4 is methyl.

In a further embodiment there is provided a quinazoline derivative of the formula I wherein:

m is 1 or 2;

15 R^1 is selected from fluoro, chloro and bromo;

R^2 is selected from methyl, ethyl and isopropyl;

R^3 is hydrogen; and

R^4 is selected from hydrogen, methyl, ethyl and isopropyl (particularly R^4 is hydrogen or methyl);

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a quinazoline derivative of the formula I wherein:

R^2 is methyl;

R^3 is hydrogen;

25 R^4 is selected from hydrogen and methyl; and

the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula I is selected from 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-chloro-4-fluoroanilino and 3-bromo-2-fluoroanilino (particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 In a further embodiment there is provided a quinazoline derivative of the formula I wherein:

R^2 is methyl;

R^3 is hydrogen;

R⁴ is methyl; and

wherein the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula **I** is selected from 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-chloro-4-fluoroanilino and 3-bromo-2-fluoroanilino (particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino);

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a quinazoline derivative of the formula **I** wherein:

R² is methyl;

R³ and **R⁴** are both hydrogen; and

10 wherein the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula **I** is selected from 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-chloro-4-fluoroanilino and 3-bromo-2-fluoroanilino (particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In a further embodiment there is provided a quinazoline derivative of the formula **I** 15 wherein:

R⁴ is methyl and **R²** is hydrogen, or

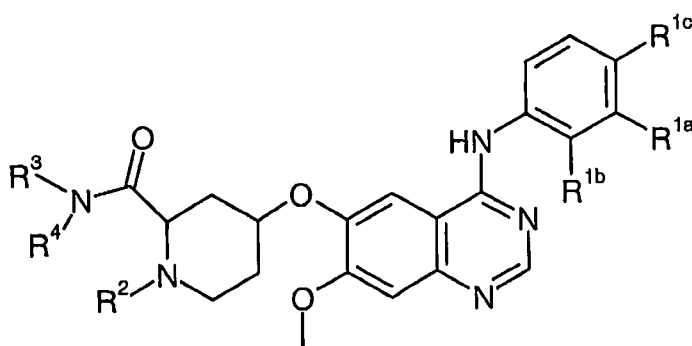
R⁴ is hydrogen and **R²** is methyl;

R³ is hydrogen; and

the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula **I** is selected from 20 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-chloro-4-fluoroanilino and 3-bromo-2-fluoroanilino (particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A particular quinazoline derivative of the formula **I** is a compound of the formula **Ia**:



25

Ia

wherein

R^{1a} is chloro or bromo;

R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is fluoro; or

R^{1c} is hydrogen and R^{1b} is fluoro; and

5 R^2 , R^3 and R^4 have any of the values mentioned hereinbefore in relation to the compound of formula I;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment is a compound of the formula Ia wherein:

R^{1a} is chloro or bromo;

10 R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is fluoro; or

R^{1c} is hydrogen and R^{1b} is fluoro;

R^2 is selected from hydrogen and (1-3C)alkyl (for example R^2 is (1-3C)alkyl, particularly methyl or R^2 is hydrogen); and

R^3 is hydrogen;

15 R^4 is selected from hydrogen, methyl, ethyl and isopropyl (particularly R^4 is hydrogen or methyl);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment is a compound of the formula Ia wherein:

R^2 is methyl;

20 R^3 is hydrogen;

R^4 is methyl; and

wherein the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula Ia is selected from 3-chloro-2-fluoroanilino and 3-bromo-2-fluoroanilino (particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino);

25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment is a compound of the formula Ia wherein:

R^2 is methyl;

R^3 and R^4 are both hydrogen; and

30 wherein the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula Ia is selected from 3-chloro-2-fluoroanilino and 3-bromo-2-fluoroanilino (particularly the anilino group is 3-chloro-2-fluoroanilino);

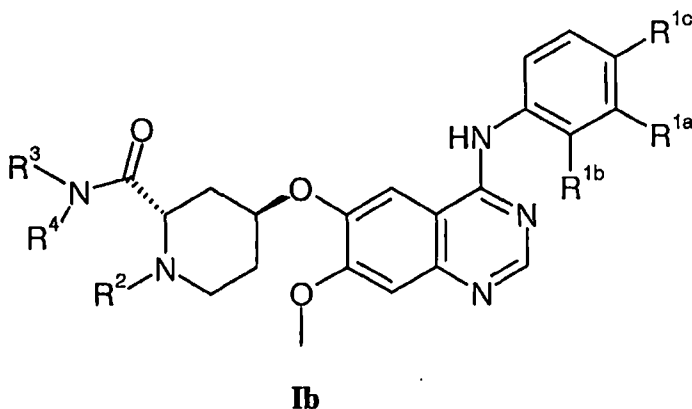
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A further embodiment is a compound of the formula Ia wherein:

- R^2 is hydrogen;
 R^3 is hydrogen;
 R^4 is methyl; and

wherein the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula **Ia** is
 5 selected from 3-chloro-2-fluoroanilino and 3-bromo-2-fluoroanilino (particularly the anilino
 group is 3-chloro-2-fluoroanilino);
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular quinazoline derivative of the formula **I** is a compound of the
 formula **Ib**:



10

wherein:

- R^{1a} is chloro or bromo;
 R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is fluoro; or
 15 R^{1c} is hydrogen and R^{1b} is fluoro;
 R^2 is hydrogen or (1-3C)alkyl (for example R^2 is (1-3C)alkyl, particularly methyl, or
 alternatively R^2 is hydrogen);
 R^3 is hydrogen; and
 R^4 is hydrogen or methyl;
 20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In this embodiment a suitably R^2 and R^4 are not both hydrogen. For example R^2 is
 hydrogen and R^4 is methyl, or R^2 is methyl and R^4 is hydrogen.

A particular compound of the formula **Ib** is wherein:

- R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);
 25 R^{1b} is fluoro;
 R^{1c} is hydrogen;
 R^2 is methyl;

R^3 is hydrogen; and
 R^4 is hydrogen or methyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

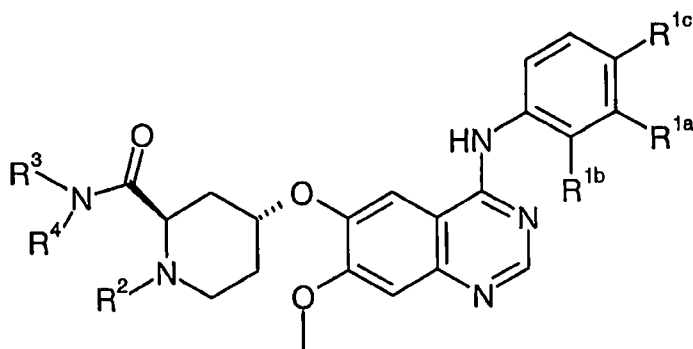
Another particular compound of the formula **Ib** is wherein:

- 5 R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);
 R^{1b} is fluoro;
 R^{1c} is hydrogen;
 R^2 is methyl; and
 R^3 and R^4 are both hydrogen;
10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular compound of the formula **Ib** is wherein:

- R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);
 R^{1b} is fluoro;
 R^{1c} is hydrogen;
15 R^2 is hydrogen;
 R^3 is hydrogen; and
 R^4 is methyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- Another particular quinazoline derivative of the formula **I** is a compound of the
20 formula **Ic**:



Ic

wherein:

- R^{1a} is chloro or bromo;
25 R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is fluoro; or
 R^{1c} is hydrogen and R^{1b} is fluoro;

R^2 is hydrogen or (1-3C)alkyl (for example R^2 is (1-3C)alkyl, particularly methyl, or alternatively R^2 is hydrogen);

R^3 is hydrogen;

R^4 is hydrogen or methyl;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In this embodiment a suitably R^2 and R^4 are not both hydrogen. For example R^2 is hydrogen and R^4 is methyl, or R^2 is methyl and R^4 is hydrogen.

A particular compound of the formula **Ic** is wherein:

R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);

10 R^{1b} is fluoro;

R^{1c} is hydrogen;

R^2 is methyl;

R^3 is hydrogen; and

R^4 is hydrogen or methyl;

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular compound of the formula **Ic** is wherein:

R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);

R^{1b} is fluoro;

R^{1c} is hydrogen;

20 R^2 is methyl;

R^3 is hydrogen; and

R^4 is methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular compound of the formula **Ic** is wherein:

25 R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);

R^{1b} is fluoro;

R^{1c} is hydrogen;

R^2 is methyl; and

R^3 and R^4 are both hydrogen;

30 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular compound of the formula **Ic** is wherein:

R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);

R^{1b} is fluoro;

2

R^{1c} is hydrogen;

R^2 is hydrogen;

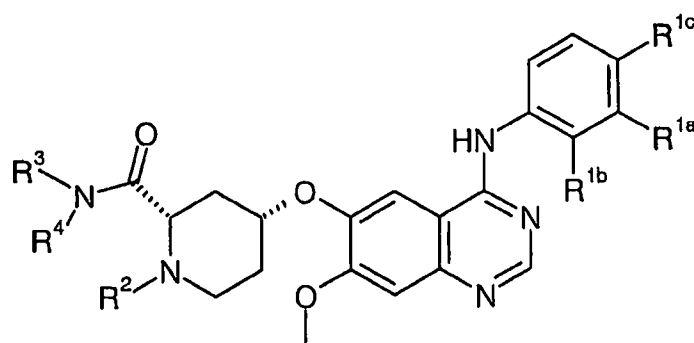
R^3 is hydrogen; and

R^4 is methyl;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Compounds of the formula **Ic** exhibit favourable properties including high in-vivo potency together with good DMPK properties such as high absorption and/or low efflux.

Another particular quinazoline derivative of the formula **I** is a compound of the formula **Id**:



10

Id

wherein:

R^{1a} is chloro or bromo;

R^{1b} is hydrogen and R^{1c} is fluoro; or

15 R^{1c} is hydrogen and R^{1b} is fluoro;

R^2 is hydrogen or (1-3C)alkyl (for example R^2 is (1-3C)alkyl, particularly methyl, or alternatively R^2 is hydrogen);

R^3 is hydrogen;

R^4 is hydrogen or methyl;

20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In this embodiment a suitably R^2 and R^4 are not both hydrogen. For example R^2 is hydrogen and R^4 is methyl, or R^2 is methyl and R^4 is hydrogen.

A particular compound of the formula **Id** is wherein:

R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);

25 R^{1b} is fluoro;

R^{1c} is hydrogen;

R^2 is methyl;

21

R^3 is hydrogen; and
 R^4 is hydrogen or methyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular compound of the formula **Id** is wherein:

- 5 R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);
 R^{1b} is fluoro;
 R^{1c} is hydrogen;
 R^2 is methyl;
 R^3 is hydrogen; and
10 R^4 is methyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular compound of the formula **Id** is wherein:

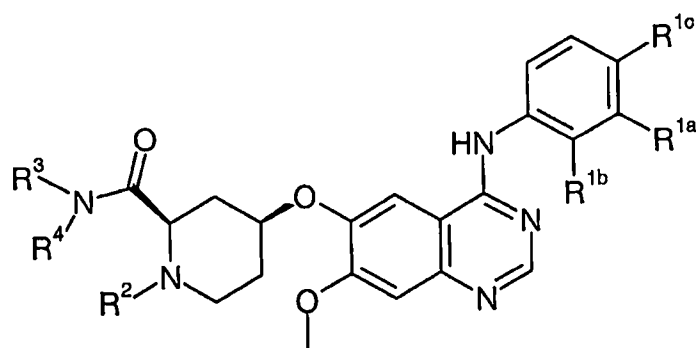
- R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);
 R^{1b} is fluoro;
15 R^{1c} is hydrogen;
 R^2 is methyl; and
 R^3 and R^4 are both hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular compound of the formula **Id** is wherein:

- 20 R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);
 R^{1b} is fluoro;
 R^{1c} is hydrogen;
 R^2 is hydrogen;
 R^3 is hydrogen; and
25 R^4 is methyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular quinazoline derivative of the formula **I** is a compound of the formula **Ie**:

22



1e

wherein:

R^{1a} is chloro or bromo;

5 **R^{1b}** is hydrogen and **R^{1c}** is fluoro; or

R^{1c} is hydrogen and **R^{1b}** is fluoro;

R² is hydrogen or (1-3C)alkyl (for example **R²** is (1-3C)alkyl, particularly methyl, or alternatively **R²** is hydrogen);

R³ is hydrogen;

10 **R⁴** is hydrogen or methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In this embodiment a suitably **R²** and **R⁴** are not both hydrogen. For example **R²** is hydrogen and **R⁴** is methyl, or **R²** is methyl and **R⁴** is hydrogen.

A particular compound of the formula **1e** is wherein:

15 **R^{1a}** is chloro or bromo (particularly **R^{1a}** is chloro);

R^{1b} is fluoro;

R^{1c} is hydrogen;

R² is methyl;

R³ is hydrogen; and

20 **R⁴** is hydrogen or methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular compound of the formula **1e** is wherein:

R^{1a} is chloro or bromo (particularly **R^{1a}** is chloro);

R^{1b} is fluoro;

25 **R^{1c}** is hydrogen;

R² is methyl;

R³ is hydrogen; and

27

R^4 is methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another particular compound of the formula **Ie** is wherein:

R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);

5 R^{1b} is fluoro;

R^{1c} is hydrogen;

R^2 is methyl; and

R^3 and R^4 are both hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 Another particular compound of the formula **Ie** is wherein:

R^{1a} is chloro or bromo (particularly R^{1a} is chloro);

R^{1b} is fluoro;

R^{1c} is hydrogen;

R^2 is hydrogen;

15 R^3 is hydrogen; and

R^4 is methyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A particular compound of the invention is the quinazoline derivative of the formula **I** selected from:

20 (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide;

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide;

25 (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxamide;

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxamide;

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*-methylpiperidine-2-carboxamide;

24

(2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide; and
(2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide;

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

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

It is also to be understood that the invention relates to all tautomeric forms of the compounds of the formula **I** which exhibit an inhibitory effect on an erbB receptor tyrosine
15 kinase, such as antiproliferative activity.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the formula **I** is, for example, an acid-addition salt of a compound of the formula **I**, for example an acid-addition salt with an inorganic or organic acid. Suitable inorganic acids include, for example, hydrochloric, hydrobromic or sulfuric acid. Suitable organic acids include, for example,
20 trifluoroacetic, citric, maleic, tartaric, fumaric, methanesulfonic or 4-toluenesulfonic acid. A particular salt of a compound of formula **I** is a salt formed with maleic acid (cis-butenedioic acid). In a particular embodiment there is provided a dimaleate salt of a compound of formula **I**. More particularly a salt of 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide (and stereoisomers thereof such as the
25 (2*R*,4*R*), (2*S*,4*S*), (2*S*,4*R*) and (2*R*,4*S*) isomers) with maleic acid (particularly the dimaleate salt, for example the (2*R*,4*R*) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate) exhibit favourable properties in comparison to the free base form of the compound, for example one or more of:
(i) improved dissolution characteristics such as a high intrinsic dissolution rate;
30 (ii) high bioavailability; and/or
(iii) reduced variability in exposure following oral administration.

The salt may be amorphous, semi-crystalline or crystalline. In a particular embodiment the salt is crystalline. The term "crystalline" used herein refers to a quinazoline derivative of

the formula I which is highly crystalline, such as greater than about 60%, conveniently greater than about 80%, for example greater than about 90%, more particularly greater than about 95% crystalline, and still more particularly greater than about 98% crystalline. The degree of crystallinity may be determined using standard methods, for example X-ray diffraction methods.

References herein to "semi-crystalline" refer to quinazoline derivatives of the invention that contain both crystalline and non-crystalline (such as amorphous) compound. For example, compounds that are less than about 60% crystalline, such as less than about 50%, 30%, 20%, 10% or 5% crystalline.

When the salt is a dimaleate salt of a quinazoline derivative of formula I, the molar ratio the quinazoline derivative of formula I to maleate counter ion is about 1:2, for example from 1:1.5 to 1:2.5. Particularly the dimaleate salt has a molar ratio of the quinazoline of formula I: maleate counter ion of 1:2.

The identity of a particular salt of the present invention, such as a dimaleate salt can be confirmed by conventional methods, for example proton nuclear magnetic resonance (NMR) analysis.

A particular salt is (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate. As mentioned hereinbefore the dimaleate may be amorphous, semi-crystalline or crystalline. In a particular embodiment there is provided crystalline (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate.

In a further embodiment of the invention there is provided a crystalline form of (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate with an X-ray powder diffraction pattern with at least one peak at a 2 θ value of about 5.2.

In a further embodiment of the invention there is provided crystalline (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate with an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2 θ values of about 5.2 and 8.2.

In a further embodiment of the invention there is provided crystalline (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-

76

carboxamide dimaleate with an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2θ values of about 5.2, 8.2 and 10.3.

In a further embodiment of the invention there is provided crystalline (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate with an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2θ values of about 5.2, 8.2, 10.3 and 10.6.

In a further embodiment of the invention there is provided crystalline (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate with an X-ray powder diffraction pattern with specific peaks at 2θ values of about those shown in Table 1:

Table 1

Angle 2-Theta (2θ)°	Relative Intensity %
5.2	48.2
8.2	30.9
10.3	12.9
10.6	39.8
12.5	11.7
12.8	16
13.1	90.7
15.6	25.7
15.9	48.4
17.4	30.2
17.9	15
19.8	26
20.0	19.2
20.2	11.1
20.8	17.2

21.0	23.4
21.5	60.7
22.6	21
23.1	60.2
23.4	46.3
24.0	14.4
24.2	13.8
24.8	23.2
26.7	14.4
27.7	15.4
28.2	16
29.2	23.3
29.7	13.1

In a further embodiment of the invention there is provided crystalline (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate with an X-ray powder diffraction pattern substantially the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in figure 1.

In the preceding paragraphs defining the X-ray powder diffraction peaks for the crystalline form of the quinazoline derivative of Formula I described herein, the term “at about” is used in the expression “...at about 2-theta =...” to indicate that the precise position of peaks (i.e. the recited 2-theta angle values) should not be construed as being absolute values because, as will be appreciated by those skilled in the art, the precise position of the peaks may vary slightly between one machine and another, from one sample to another, or as a result of slight variations in measurement conditions utilised. It is also stated in the preceding paragraphs that the crystalline form of (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate provides the X-ray powder diffraction pattern ‘substantially’ the same as the X-ray powder diffraction pattern shown in Figure 1, and have substantially the most prominent peaks (2-theta angle values) shown in Table 1. It shall be appreciated that the use of the term ‘substantially’ in this context is also intended to indicate that the 2-theta angle values of the X-ray powder diffraction patterns may vary slightly from one machine to another, from one

sample to another, or as a result of slight variations in measurement conditions utilised, so the peak positions shown in Figure 1 or quoted in Table 1 or elsewhere herein are again not to be construed as absolute values.

In this regard, it is known in the art that an X-ray powder diffraction pattern may be obtained which has one or more measurement errors depending on measurement conditions (such as equipment or machine used). In particular, it is generally known that intensities in an X-ray powder diffraction pattern may vary depending on measurement conditions and sample preparation. For example, persons skilled in the art of X-ray powder diffraction will realise that the relative intensity of peaks can be affected by, for example, grains above 30 microns in size and non-unitary aspect ratios, which may affect analysis of samples. The skilled person will also realise that the position of reflections can be affected by the precise height at which the sample sits in the diffractometer and the zero calibration of the diffractometer. The surface planarity of the sample may also have a small effect. Hence a person skilled in the art will appreciate that the diffraction pattern data presented herein is not to be construed as absolute (for further information see Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996). Therefore, it shall be understood that the crystalline form of the (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate described herein is not limited to crystals that provide X-ray powder diffraction patterns identical to the X-ray powder diffraction patterns shown in Figure 1, and any crystals of (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate which provide X-ray powder diffraction patterns substantially the same as those shown in Figures 1 fall within the scope of the present invention. A person skilled in the art of X-ray powder diffraction is able to judge the substantial identity of X-ray powder diffraction patterns.

Generally, a measurement error of a diffraction angle in an X-ray powder diffractogram is about $2\text{-}\theta = 0.5^\circ$ or less, and such degree of a measurement error should be taken into account when considering the X-ray powder diffraction patterns in Figure 1, and when interpreting the peak positions referred to in the text above and in Table 1.

The crystalline (2R,4R) 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate has a melting endotherm with an onset temperature in the range of about 175 to 182°C, as determined by

differential scanning calorimetry (DSC) analysis. The peak of the melting endotherm is typically in the range of about 180 to 187°C, as determined by DSC analysis.

According to a further aspect of the invention there is provided crystalline (2R,4R) 4-
5 ((4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl)oxy)-N,1-
dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate with a melting endotherm with an onset
temperature in the range of about 175°C to 182°C, as determined by DSC analysis.

According to a further aspect of the invention there is provided crystalline (2R,4R) 4-
((4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl)oxy)-N,1-
dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate with a melting endotherm with a peak
10 temperature in the range of about 180°C to 187°C as determined by DSC analysis.

It will be understood that the onset and/or peak temperature values determined by DSC
analysis may vary slightly from one machine to another, one method to another or from one
sample to another, and so the values quoted are not to be construed as absolute. Generally
measurement error of characteristic temperatures in DSC analysis is dependent upon the
15 heating rate used. However, at a heating rate of about 10°C/minute a measurement error of
about $\pm 5^\circ\text{C}$ or less is typical.

It is to be understood that, insofar as certain of the quinazoline derivatives of formula I
defined above may exist in optically active or racemic forms by virtue of one or more
asymmetric carbon atoms. The invention includes in its definition any such optically active or
20 racemic form which possesses the above-mentioned activity of the compounds of the
invention. In particular, the quinazoline derivative of formula I has 2 chiral centers on the
piperidiny ring (the oxygen linker at the 4-position and the $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC(O)-}$ group at the 2-
position). The present invention encompasses all such stereoisomers having activity as herein
described, for example the (2R,4R), (2S,4S), (2S,4R) and (2R,4S) isomers. It is further to be
25 understood that in the names of chiral compounds (*R,S*) denotes any scalemic or racemic
mixture while (*R*) and (*S*) denote the specific enantiomers. In the absence of (*R,S*), (*R*) or (*S*)
in the name it is to be understood that the name refers to any scalemic or racemic mixture,
wherein a scalemic mixture contains *R* and *S* enantiomers in any relative proportions and a
racemic mixture contains *R* and *S* enantiomers in the ratio 50:50. The synthesis of optically
30 active forms may be carried out by standard techniques of organic chemistry well known in
the art, for example by synthesis from optically active starting materials or by resolution of a
racemic form.

In this specification the generic term "alkyl" includes both straight-chain and branched-chain alkyl groups such as propyl, isopropyl and tert-butyl. However references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight-chain version only, references to individual branched-chain alkyl groups such as "isopropyl" are specific for the
 5 branched-chain version only.

Suitable values for any of various groups defined hereinbefore or hereafter in this specification include:-

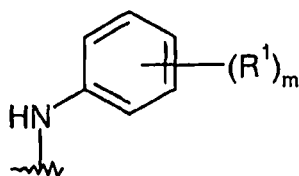
for halogeno

fluoro, chloro, bromo and iodo;

for (1-4C)alkyl:

methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl
 10 and iso-butyl.

As will be understood, references herein to the anilino group in the quinazoline of formula I refer to the group located at the 4-position of the quinazoline ring of the formula:



15 Synthesis of Quinazoline Derivatives of the formula I

A further aspect the present invention provides a process for preparing a quinazoline derivative of formula I or a pharmaceutically-acceptable salt thereof. It will be appreciated that during certain of the following processes certain substituents may require protection to prevent their undesired reaction. The skilled chemist will appreciate when such protection is
 20 required, and how such protecting groups may be put in place, and later removed.

For examples of protecting groups see one of the many general texts on the subject, for example, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Protecting groups may be removed by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist as appropriate for the removal of the protecting
 25 group in question, such methods being chosen so as to effect removal of the protecting group with minimum disturbance of groups elsewhere in the molecule.

Thus, if reactants include, for example, groups such as amino, hydroxy or carboxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein. Specific examples of protecting groups are given below for the sake of convenience, in which "lower",
 30 as in, for example, lower alkyl, signifies that the group to which it is applied preferably has 1-4 carbon atoms. It will be understood that these examples are not exhaustive. Where

specific examples of methods for the removal of protecting groups are given below these are similarly not exhaustive. The use of protecting groups and methods of deprotection not specifically mentioned are, of course, within the scope of the invention.

A carboxy protecting group may be the residue of an ester-forming aliphatic or
5 arylaliphatic alcohol or of an ester-forming silanol (the said alcohol or silanol preferably containing 1-20 carbon atoms). Examples of carboxy protecting groups include straight or branched chain (1-12C)alkyl groups (for example isopropyl, and tert-butyl); lower alkoxy-lower alkyl groups (for example methoxymethyl, ethoxymethyl and isobutoxymethyl); lower acyloxy-lower alkyl groups, (for example acetoxymethyl, propionyloxymethyl,
10 butyryloxymethyl and pivaloyloxymethyl); lower alkoxycarbonyloxy-lower alkyl groups (for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and 1-ethoxycarbonyloxyethyl); aryl-lower alkyl groups (for example benzyl, 4-methoxybenzyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, benzhydryl and phthalidyl); tri(lower alkyl)silyl groups (for example trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl); tri(lower alkyl)silyl-lower alkyl groups (for example
15 trimethylsilylethyl); and (2-6C)alkenyl groups (for example allyl).

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

Examples of amino protecting groups include formyl, aryl-lower alkyl groups (for example benzyl and substituted benzyl (for example α -methylbenzyl), 4-methoxybenzyl,
25 2-nitrobenzyl and 2,4-dimethoxybenzyl, and triphenylmethyl); di-4-anisylmethyl and furylmethyl groups; lower alkoxycarbonyl (for example tert-butoxycarbonyl); lower alkenyloxycarbonyl (for example allyloxycarbonyl); aryl-lower alkoxycarbonyl groups (for example benzyloxycarbonyl, 4-methoxybenzyloxycarbonyl, 2-nitrobenzyloxycarbonyl and 4-nitrobenzyloxycarbonyl); lower alkanoyloxyalkyl groups (for example pivaloyloxymethyl);
30 trialkylsilyl (for example trimethylsilyl and tert-butyldimethylsilyl); alkylidene (for example methylenidene) and benzylenidene and substituted benzylenidene groups.

The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art. Methods appropriate for removal of

hydroxy and amino protecting groups include, for example, acid-, base-, metal- or enzymically-catalysed hydrolysis for groups such as 2-nitrobenzyloxycarbonyl, hydrogenation for groups such as benzyl and photolytically for groups such as 2-nitrobenzyloxycarbonyl. For example an acyl protecting group such as an alkanoyl or alkoxy carbonyl group or an aroyl group may, for example, be removed by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl protecting group such as a tert-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulfuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). Methods particularly appropriate for the removal of carboxyl protecting groups include for example acid-, base-, metal- or enzymically-catalysed cleavage.

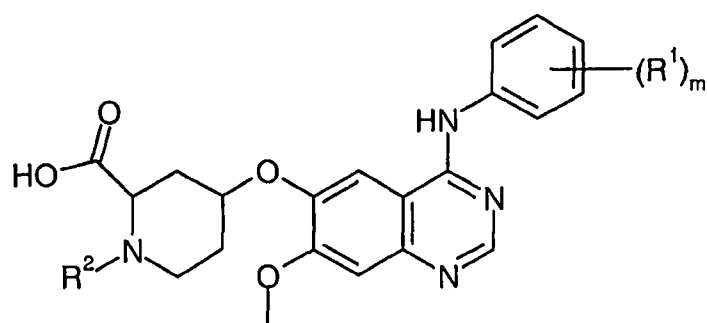
The reader is referred to Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, published by John Wiley & Sons 1992, for general guidance on reaction conditions and reagents and to Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, by T. Green *et al.*, also published by John Wiley & Son, for general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

A quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be prepared by any process known to be applicable to the preparation of chemically-related compounds, for example using analogous processes to those described in WO 03/082831. Such processes, when used to prepare a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, are provided as a further feature of the invention and are illustrated by the following representative process variants. Necessary starting materials may be obtained by standard procedures of organic chemistry (see, for example, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). The preparation of such starting materials is described within the accompanying non-limiting Examples. Alternatively, necessary starting materials are obtainable by analogous procedures to those illustrated which are within the ordinary skill of an organic chemist.

In the following processes for the preparation of quinazoline derivatives of the formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, the variables are as defined above unless stated otherwise.

Process (a):

the reaction of a compound of the formula II or reactive derivative thereof:

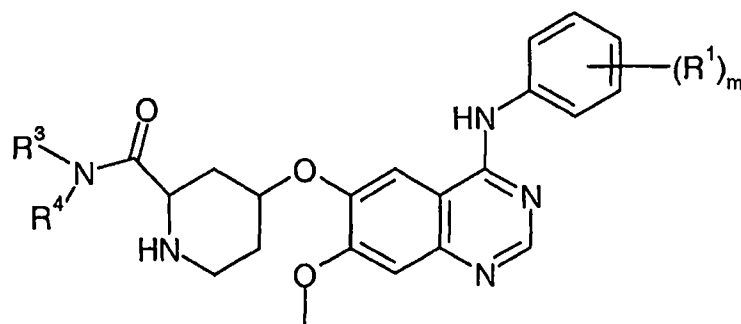


II

wherein R^1 , R^2 and m have any of the meanings defined hereinbefore, and wherein any
 5 functional group in the compound of formula II is protected if necessary,
 with a compound of the formula NH_2R^4 , or a suitable salt thereof, wherein R^4 is as
 hereinbefore defined; or

Process (b)

the alkylation of a compound of the formula I':

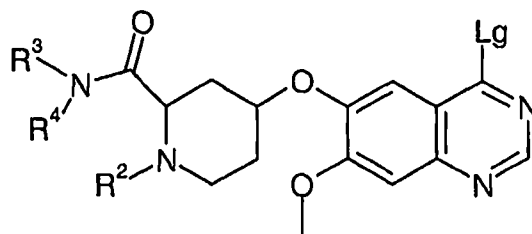


I'

wherein R^1 , R^3 , R^4 and m have any of the meanings defined hereinbefore, and wherein
 any functional group in the compound of formula I' is protected if necessary; or

Process (c)

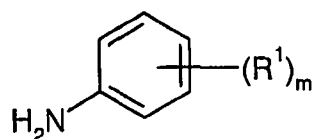
15 by reacting a compound of the formula III:



III

wherein Lg is a suitable displaceable group; and R^2 , R^3 and R^4 are as hereinbefore defined, and wherein any functional group in the compound of formula III is protected if necessary,

with a compound of the formula IV:

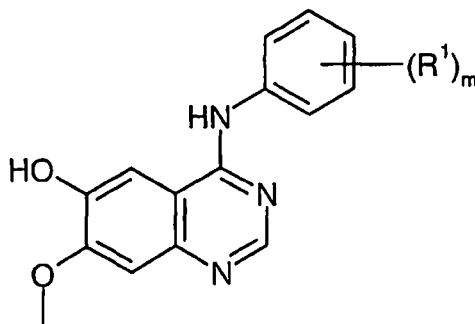


IV

wherein R^1 and m are as hereinbefore defined; or

Process (d)

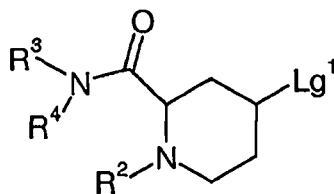
by reacting a compound of the formula V:



V

wherein R^1 and m are as hereinbefore defined, and wherein any functional group in the compound of formula V is protected if necessary,

with a compound of the formula VI:



VI

wherein Lg^1 is a displaceable group and R^2 , R^3 and R^4 are as hereinbefore defined, and wherein any functional group in the compound of formula VI is protected if necessary;

and thereafter, if necessary (in any order):

(i) removing any protecting groups; and

(ii) forming a pharmaceutically acceptable salt of the quinazoline derivative of formula I.

Specific conditions for the above reactions are as follows.

Reaction Conditions for Process (a)

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

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

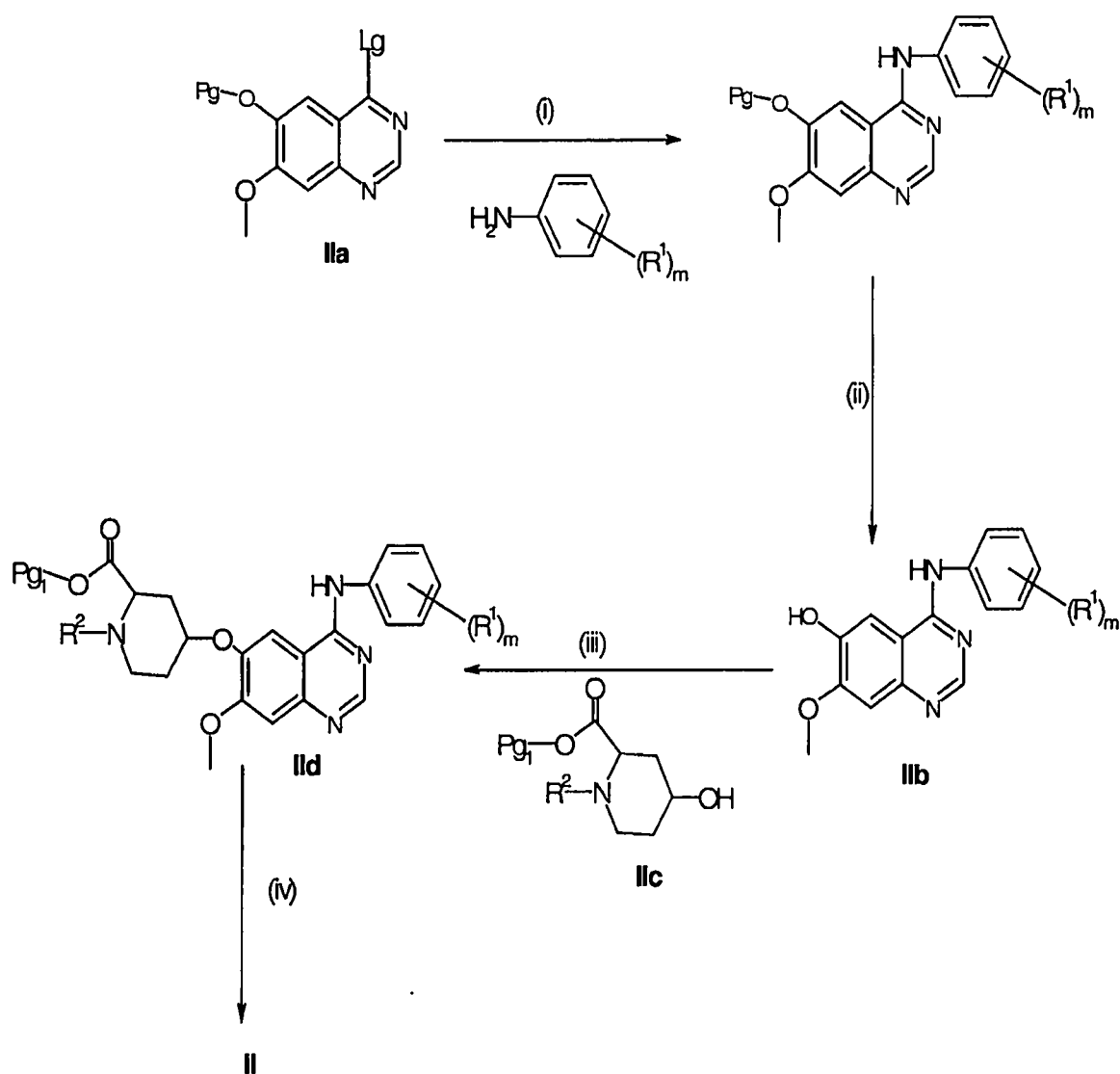
The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an ester such as ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic solvent such as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

A "reactive derivative" of the acid of the formula **II** is a carboxylic acid derivative that will react with the amine of the formula NH_2R^4 to give the corresponding amide. A suitable reactive derivative of a carboxylic acid of the formula **II** is, for example, an acyl halide, for example an acyl chloride formed by the reaction of the acid and an inorganic acid chloride, for example thionyl chloride; a mixed anhydride, for example an anhydride formed by the reaction of the acid and a chloroformate such as isobutyl chloroformate; an active ester, for example an ester formed by the reaction of the acid and a phenol such as pentafluorophenol, an ester such as pentafluorophenyl trifluoroacetate or an alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol, butanol or N-hydroxybenzotriazole; or an acyl azide, for example an azide formed by the reaction of the acid and azide such as diphenylphosphoryl azide; an acyl cyanide, for example a cyanide formed by the reaction of an acid and a cyanide such as diethylphosphoryl cyanide. The reaction of such reactive derivatives of carboxylic acid with amines is well known in the art, for example they may be reacted in the presence of a base,

such as those described above, and in a suitable solvent, such as those described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature as described above.

Preparation of Starting Materials for Process (a)

Compounds of formula **II** may be prepared using conventional techniques or
 5 analogous processes to those described in the prior art for the preparation of similar compounds, for example the methods described in WO 03/082831. For example, the compounds of formula **II** may be prepared in accordance with *Reaction Scheme 1*:



10

Reaction Scheme 1

wherein R^1 , R^2 and m are as hereinbefore defined; **Lg** is a suitable displaceable group, such as halogeno (for example chloro); **Pg** is a suitable hydroxy protecting group, such as an alkanoyl

group; and Pg¹ is a suitable carboxy protecting group such as (1-4C)alkyl, and wherein any functional group in the compounds shown in *Reaction Scheme 1* is protected if necessary.

Notes for Reaction Scheme 1

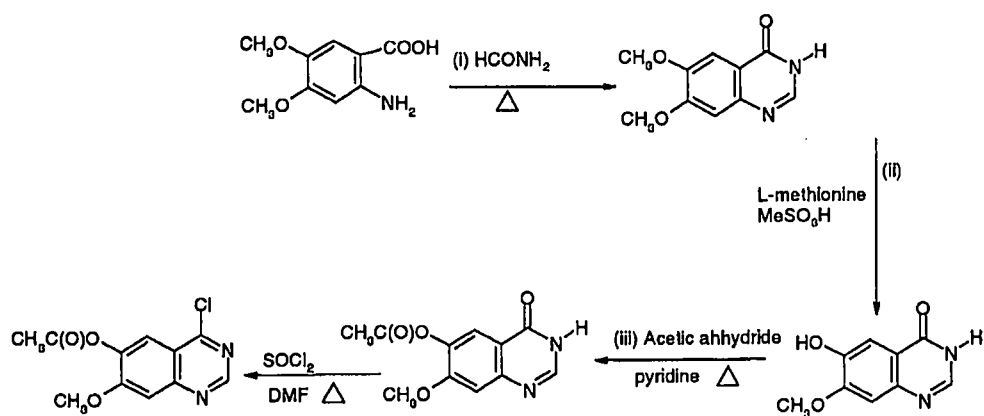
Step (i): Reaction suitably carried out under analogous conditions to those described herein in relation to Process (c).

Step (ii): Cleavage of Pg may be performed under standard conditions for such reactions. For example when Pg is an alkanoyl group such as acetyl, it may be cleaved by heating in the presence of a methanolic ammonia solution.

Step (iii): Coupling using the Mitsunobu reaction. Suitable Mitsunobu conditions include, for example, reaction in the presence of a suitable tertiary phosphine and a di-alkylazodicarboxylate in an organic solvent such as THF or suitably dichloromethane and in the temperature range -15°C to 60°C, but suitably at or near ambient temperature. A suitable tertiary phosphine includes for example tri-n-butylphosphine or particularly tri-phenylphosphine. A suitable di-alkylazodicarboxylate includes for example diethyl azodicarboxylate (DEAD) or di-tert-butyl azodicarboxylate (DTAD). Details of Mitsunobu reactions are contained in Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol.42, 335-656 and Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol.28, 127-164. If desired, particular stereoisomers of compounds of formula **IIc** may be employed, to produce particular stereoisomers of compounds of formula **I**.

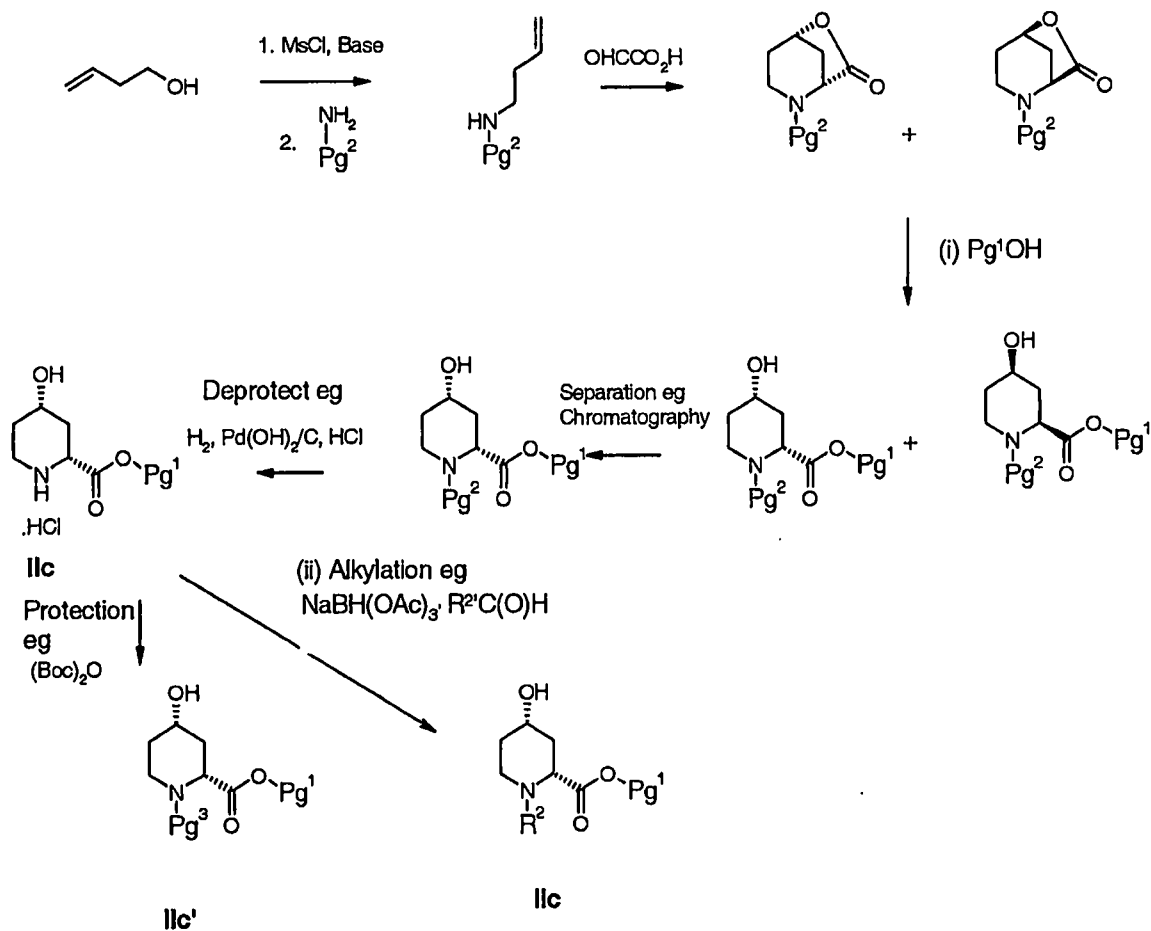
Step (iv) Removal of the carboxy protecting group Pg¹ using conventional methods. For example when Pg¹ is (1-4C)alkyl, by hydrolysis of the ester of formula **IIId** using well known techniques, for example alkaline hydrolysis in the presence of a suitable base such as lithium hydroxide.

Compounds of formulae **IIa** and **IIc** are known or can be prepared using known processes for the preparation of analogous compounds. For example compounds of the formula **IIa** wherein Lg is chloro and Pg is acetyl may be prepared using the process illustrated in *Reaction Scheme 2*:



Reaction scheme 2

Optical isomers of the formula **IIc**, may for example, be prepared using conventional methods such as that shown in *Reaction Scheme 2a*:



5

Reaction Scheme 2a

wherein Pg^1 is alkyl such as methyl; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ is sodium triacetoxyborohydride; MsCl is mesyl chloride; Pg^2 is a suitable amino protecting group such as benzyl or α -

methylbenzyl, for example (S)- α -methylbenzyl or (R)- α -methylbenzyl; Pg^3 is a suitable nitrogen protecting group such as *tert*-butoxycarbonyl (BOC); R^2 is as hereinbefore defined and $\text{R}^{2'}$ represents hydrogen or (1-3C)alkyl, and wherein any functional group in the compounds shown in *Reaction Scheme 2a* is protected if necessary.

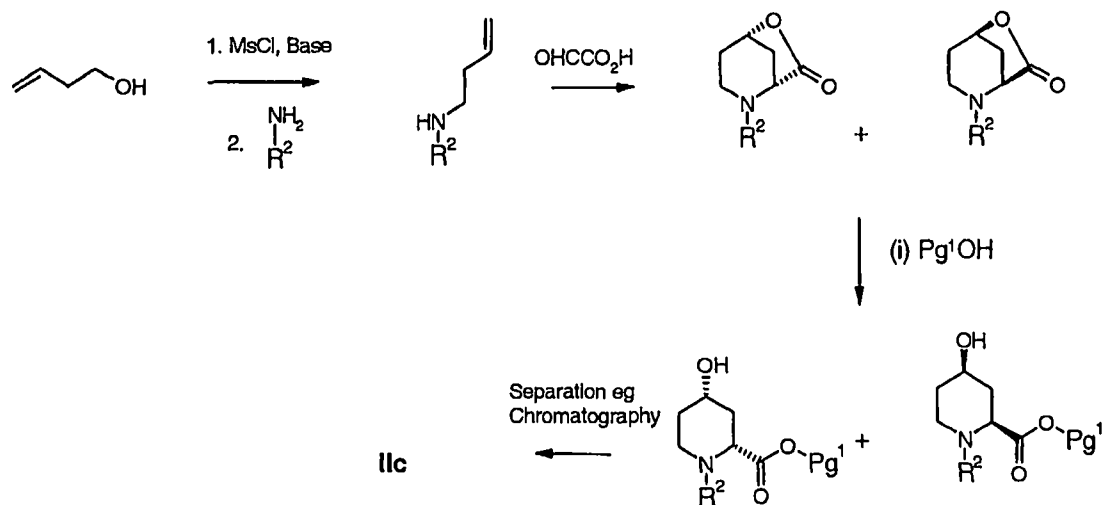
5 Notes for Reaction Scheme 2a

- (i) The lactone may be reacted with a suitable alcohol of the formula Pg^1OH such as an alkyl alcohol (for example methanol) in the presence of an acid, for example HCl in a suitable solvent such as dioxane. Suitably the reaction is performed at elevated temperature, for example under reflux.
- 10 (ii) As will be realised, in *Reaction Scheme 2a* when the alkylation of the piperidine is via a reductive amination, reaction of the piperidine using the appropriate aldehyde of the formula $\text{R}^2\text{C}(\text{O})\text{H}$ gives a compound of the formula **IIc** in which R^2 is (1-4C)alkyl. Suitable conditions for the reductive amination are as described in relation to Process (b).
- As will be realised the method in *Reaction Scheme 2a* showing the preparation of the (2R,4S) piperidine isomers can also be used to prepare the (2S,4R) isomer by isolating the alternative
- 15 isomer following ring opening of the lactone shown in *Reaction Scheme 2a*.

Removal of the amino protecting group Pg^2 may be achieved using conventional methods. For example when Pg^2 is benzyl or α -methylbenzyl the protecting group may be removed by hydrogenation in the presence of a suitable catalyst, as illustrated above in

20 *Reaction Scheme 2a*.

Conveniently, compounds of the formula **IIc** wherein R^2 is (1-4C)alkyl may also be prepared using *Reaction Scheme 2b*:



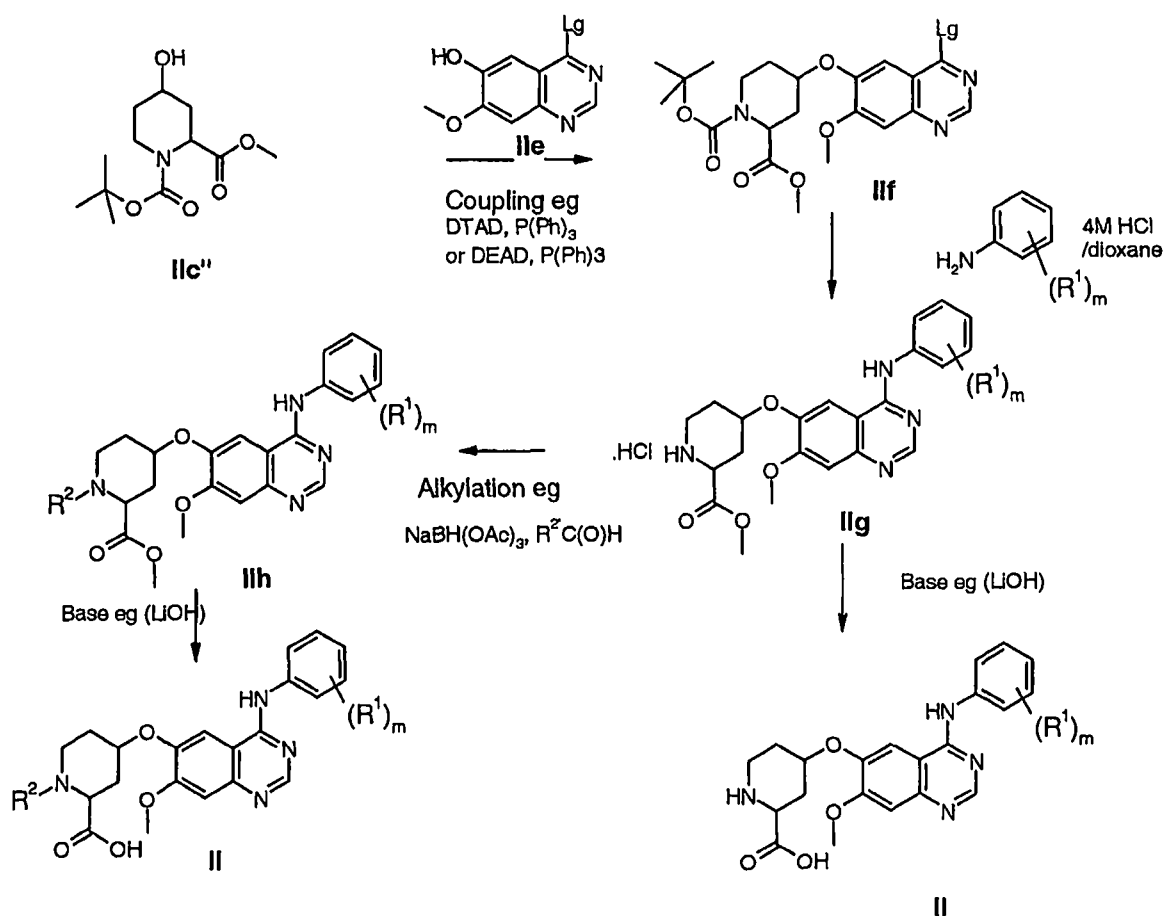
Reaction Scheme 2b

wherein Pg^1 is a carboxy protecting group such alkyl (for example methyl); MsCl is mesyl chloride; and R^2 represents (1-4C)alkyl, and wherein any functional group in the compounds shown in *Reaction Scheme 2a* is protected if necessary.

The lactones prepared in *Reaction Schemes 2a and 2b* may be synthesised using known methods, for example as described in Skiles et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (1996), 6(8), 963-966; and Gillard et al. *Journal of Organic Chemistry* (1996), 61(6), 2226-31.

Compounds of the formula **IIc** wherein Pg^1 is alkyl may also be prepared by esterification of the corresponding commercially available 4-hydroxypiperidine-2-carboxylic acid.

Alternatively compounds of the formula **II** may be prepared according to *Reaction Scheme Ia*:



Reaction Scheme Ia:

wherein Lg is a displaceable group as hereinbefore defined in relation to *Reaction Scheme I* (for example halogeno such as chloro); $\text{R}^{2'}$ is hydrogen or (1-3C)alkyl; and R^1 , R^2 and R^4 are

as hereinbefore defined, and wherein any functional group in the compounds shown in *Reaction Scheme 1a* is protected if necessary.

The compound of formula **IIc''** shown in *Reaction Scheme 1a* is a compound of the formula **IIc'** described in *Reaction Scheme 2a* wherein Pg^1 is methyl and Pg^3 is a tert-butyloxycarbonyl (BOC) group. If required, other suitable protecting groups may be used in place of the methyl and BOC group shown in *Reaction Scheme 1a*.

As will be realised, *Reaction Scheme 1a* may be used to prepare particular stereoisomers of compounds of the formula **II** by using the appropriate chiral starting material of the compound of formula **IIc''**. For example using the (2R,4S) piperidine of the formula **IIc''** shown in *Reaction Scheme 2a* would give the (2R,4R) piperidine isomer of the compound of formula **II** shown in *Reaction Scheme 1a*.

The compound of formula **IIe** shown in *Reaction Scheme 1a* may be prepared using known methods, for example by removal of the protecting group Pg from the compound of formula **IIa** shown in *Reaction Scheme 1* using conventional methods.

15 Reaction Conditions for Process (b)

A suitable alkylating agent is, for example, any agent known in the art for the alkylation of amino to alkylamino, such as an alkyl halide, for example a (1-6C)alkyl chloride, bromide or iodide, conveniently in the presence of a suitable base as defined hereinbefore, in a suitable inert solvent or diluent and at a temperature in the range, for example, 10 to 140°C, conveniently at or near ambient temperature.

Alternatively compounds of the formula **I'** may be alkylated via a reductive amination reaction using a suitable aldehyde, for example formaldehyde (or paraformaldehyde), or a (2-3C)alkanoylaldehyde (for example acetaldehyde or propionaldehyde) in the presence of a suitable reducing agent. For example, for the production of those compounds of the formula **I** wherein R^2 is methyl, the corresponding compound for formula **I'** may be reacted with formaldehyde in the presence of a suitable reducing agent. A suitable reducing agent for use in the reductive amination reaction is, for example, a hydride reducing agent, for example formic acid, an alkali metal aluminium hydride such as lithium aluminium hydride, or suitably, an alkali metal borohydride such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triethylborohydride, sodium trimethoxyborohydride and sodium triacetoxyborohydride. The reaction is conveniently performed in a suitable inert solvent or diluent, for example tetrahydrofuran and diethyl ether for the more powerful reducing agents such as lithium aluminium hydride, and, for example, methylene chloride or a protic solvent

such as methanol and ethanol for the less powerful reducing agents such as sodium triacetoxyborohydride and sodium cyanoborohydride. The reaction is suitably performed under acidic conditions in the presence of a suitable acid such as hydrogen chloride or acetic acid, a buffer may also be used to maintain pH at the desired level during the reaction. The
5 reaction is performed at a temperature in the range, for example, 10 to 100°C, such as 70 to 90°C or, conveniently, at or near ambient temperature. Alternatively, following reaction with the aldehyde, the reduction of the resulting compound may be effected by hydrogenation, for example hydrogenation in the presence of a suitable catalyst such as a palladium on carbon catalyst.

10 Preparation of Starting Materials for Process (b)

Compounds of the formula I' may be prepared using an analogous process to that described in *Reaction Scheme 1* except R² in the compound of formula IIc is replaced by a suitable amine protecting group, for example a tert-butoxycarbonyl (BOC) group. The resulting carboxylic acid may then be converted to the required amide using Process (a)
15 described above. The amine protecting group may be removed following conversion of the acid to the amide by conventional means. For example when the amine protecting group is a BOC group by treating the compound with a suitable acid such as trifluoroacetic acid.

Reaction Conditions for Process (c)

Lg is a suitable displaceable group for example halogeno, such as chloro.

20 The reaction is conveniently carried out in the presence of a suitable inert solvent or diluent, for example an alcohol or ester such as, isopropanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, chloroform or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxane, an aromatic solvent such as toluene, or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methylpyrrolidin-2-one
25 acetonitrile or dimethylsulfoxide; acetonitrile is favoured. The reaction is conveniently carried out at a temperature in the range, for example, 10 to 250°C, conveniently in the range 40 to 120°C or where a solvent or diluent is used at the reflux temperature. Conveniently, the compound of formula III may be reacted with a compound of the formula IV in the presence of a protic solvent such as isopropanol, conveniently in the presence of an acid, for example
30 hydrogen chloride gas in diethyl ether or dioxane, or hydrochloric acid, for example a 4M solution of hydrogen chloride in dioxane, under the conditions described above.

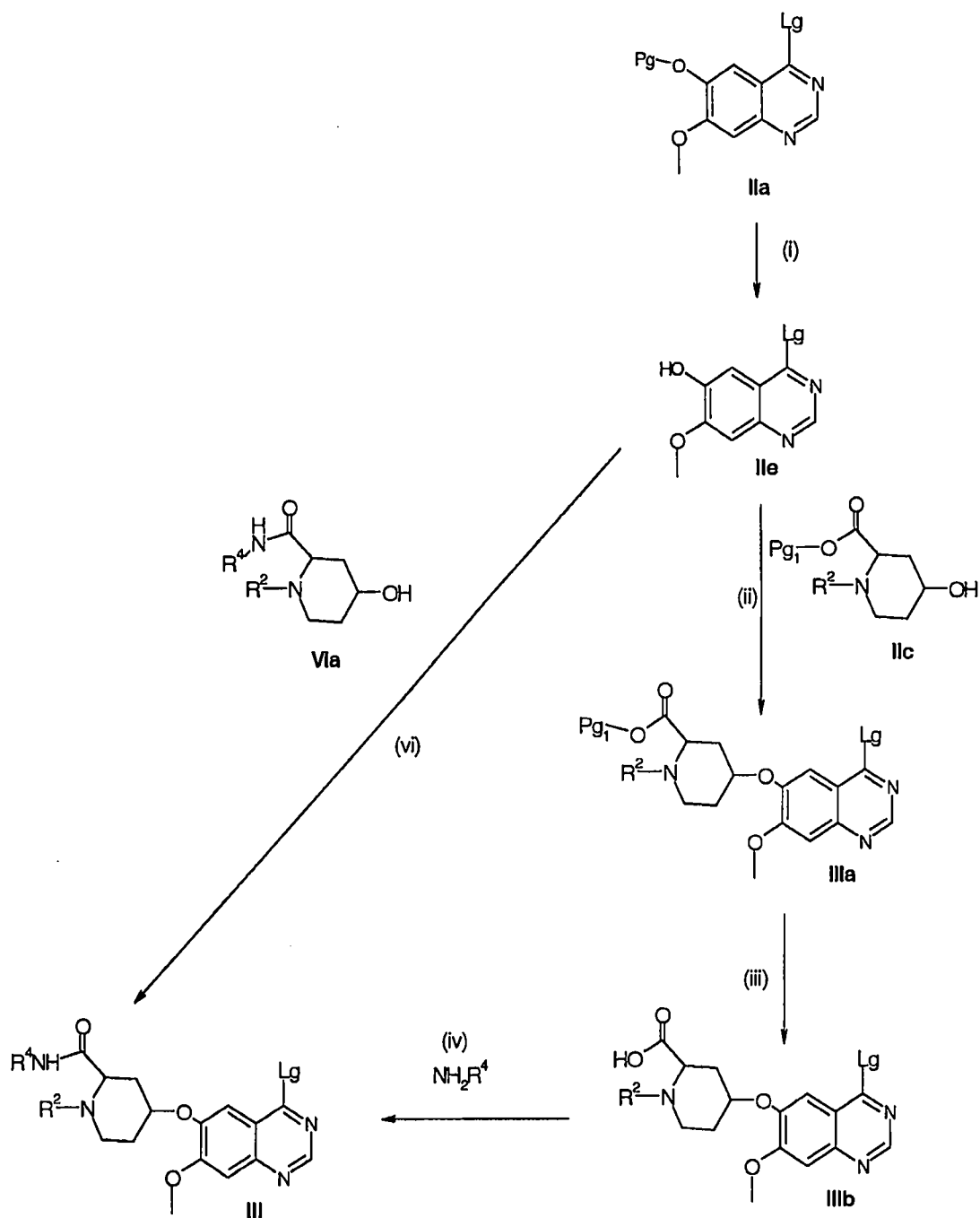
Alternatively, this reaction may be conveniently carried out in an aprotic solvent, such as dioxane or a dipolar aprotic solvent such as N,N-dimethylacetamide or acetonitrile in the

presence of an acid, for example hydrogen chloride gas in diethyl ether or dioxane, or hydrochloric acid. The compound of the formula **III**, wherein Lg is halogeno, may be reacted with a compound of the formula **IV** in the absence of an acid. In this reaction displacement of the halogeno leaving group Lg results in the formation of the acid HLg in-situ and auto-
5 catalysis of the reaction. Conveniently the reaction is carried out in a suitable inert organic solvent, for example isopropanol, dioxane or N,N-dimethylacetamide. Suitable conditions for this reaction are as described above.

Alternatively, the compound of formula **III** may be reacted with a compound of the formula **IV** in the presence of a suitable base. Suitable bases for this reaction are as
10 hereinbefore defined under Process (a). This reaction is conveniently performed in an inert solvent or diluent, for example those mentioned above in relation to this process (a).

Preparation of Starting Materials for Process (c)

Compounds of formula **III** are may be prepared using conventional techniques or analogous processes to those described in the prior art for the preparation of similar
15 compounds. For example, the compounds of formula **III** may be prepared in accordance with *Reaction Scheme 3*:



wherein R^2 and R^4 as hereinbefore defined; Lg is a suitable displaceable group, such as halogeno, for example chloro; Pg is a suitable hydroxy protecting group, such as acetyl; and
 5 Pg¹ is a suitable carboxy protecting group such as (1-4C)alkyl.

Notes for Reaction Scheme 3

Step (i): Removal of Pg under analogous conditions to those described for Step (ii) of Reaction Scheme 1.

Step (ii): Mitsunobu coupling under analogous conditions to Step (iii) of Reaction Scheme 1.

Step (iii): Removal of carboxy protecting group under analogous conditions to Step (iv) of *Reaction Scheme 1*.

Step (iv): Amide formation using analogous conditions to those described above for Process (a).

- 5 Step (vi): Coupling for example using Mitsunobu conditions as described in relation to step (iii) of *Reaction Scheme 1*. Alternatively, the piperidine compound of formula **VIa** may be first converted to a compound of formula **VI** as described below in *Reaction Scheme 4* below to give a displaceable group on the piperidine ring which is then reacted with the compound of formula **IIe** using analogous conditions to those describe for process (d).

- 10 Compounds of the formula **VIa** may be prepared using, for example, the method described in *Reaction Scheme 4* below.

Reaction Conditions for Process (d)

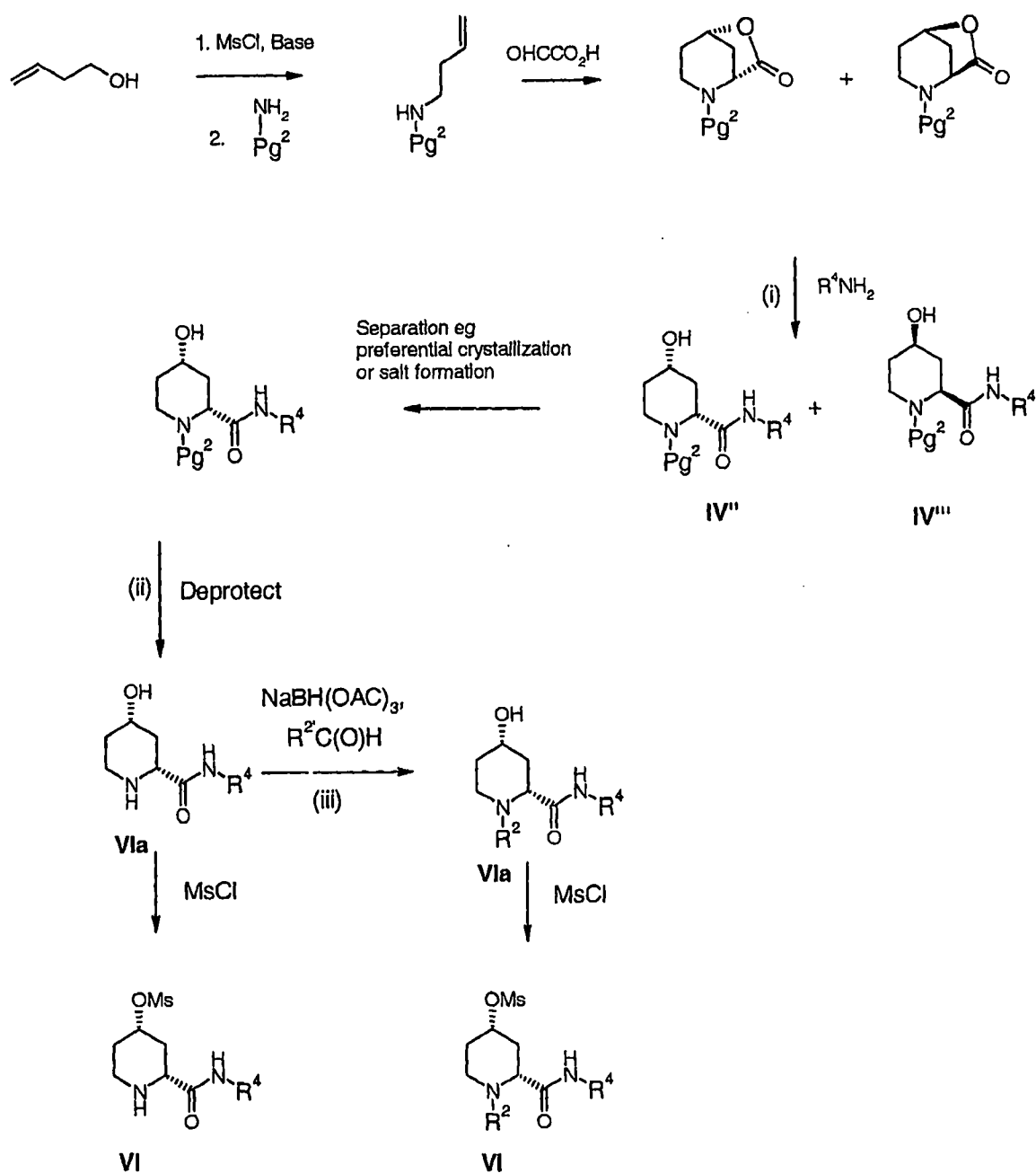
- A convenient displaceable group Lg is, for example, a halogeno, alkanesulfonyloxy or arylsulfonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulfonyloxy, 4-
15 nitrobenzenesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group, particularly a methanesulfonyloxy, 4-nitrobenzenesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group.

- The reaction is advantageously carried out in the presence of base. A suitable base is, for example, an organic amine base such as, for example, pyridine, 2,6-lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, *N*-methylmorpholine or diazabicyclo[5.4.0]undec-7-
20 ene, or for example, an alkali metal or alkaline earth metal carbonate or hydroxide, for example sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, calcium carbonate, sodium hydroxide or potassium hydroxide. Alternatively such a base is, for example, an alkali metal hydride, for example sodium hydride, an alkali metal or alkaline earth metal amide, for example sodium amide or sodium bis(trimethylsilyl)amide, or a sufficiently basic
25 alkali metal halide, for example cesium fluoride or sodium iodide. The reaction is suitably effected in the presence of an inert solvent or diluent, for example an alkanol or ester such as methanol, ethanol, 2-propanol or ethyl acetate, a halogenated solvent such as methylene chloride, trichloromethane or carbon tetrachloride, an ether such as tetrahydrofuran or 1,4-dioxan, an aromatic hydrocarbon solvent such as toluene, or (suitably) a dipolar aprotic
30 solvent such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methylpyrrolidin-2-one or dimethylsulfoxide. The reaction is conveniently effected at a temperature in the range, for example, 10 to 150°C (or the boiling point of the solvent), suitably in the range 20 to 90°C.

Preparation of Starting Materials for Process (d)

Compounds of the formula V may be prepared using analogous processes to those described in WO 03/082831, for example as described in Reference Example 2.

Compounds of the formula **VI** may be prepared by conventional methods, for example a compound of the formula **VI** wherein R^4 is hydrogen and Lg^1 is a mesylate group, may be prepared using the process illustrated in *Reaction Scheme 4*:



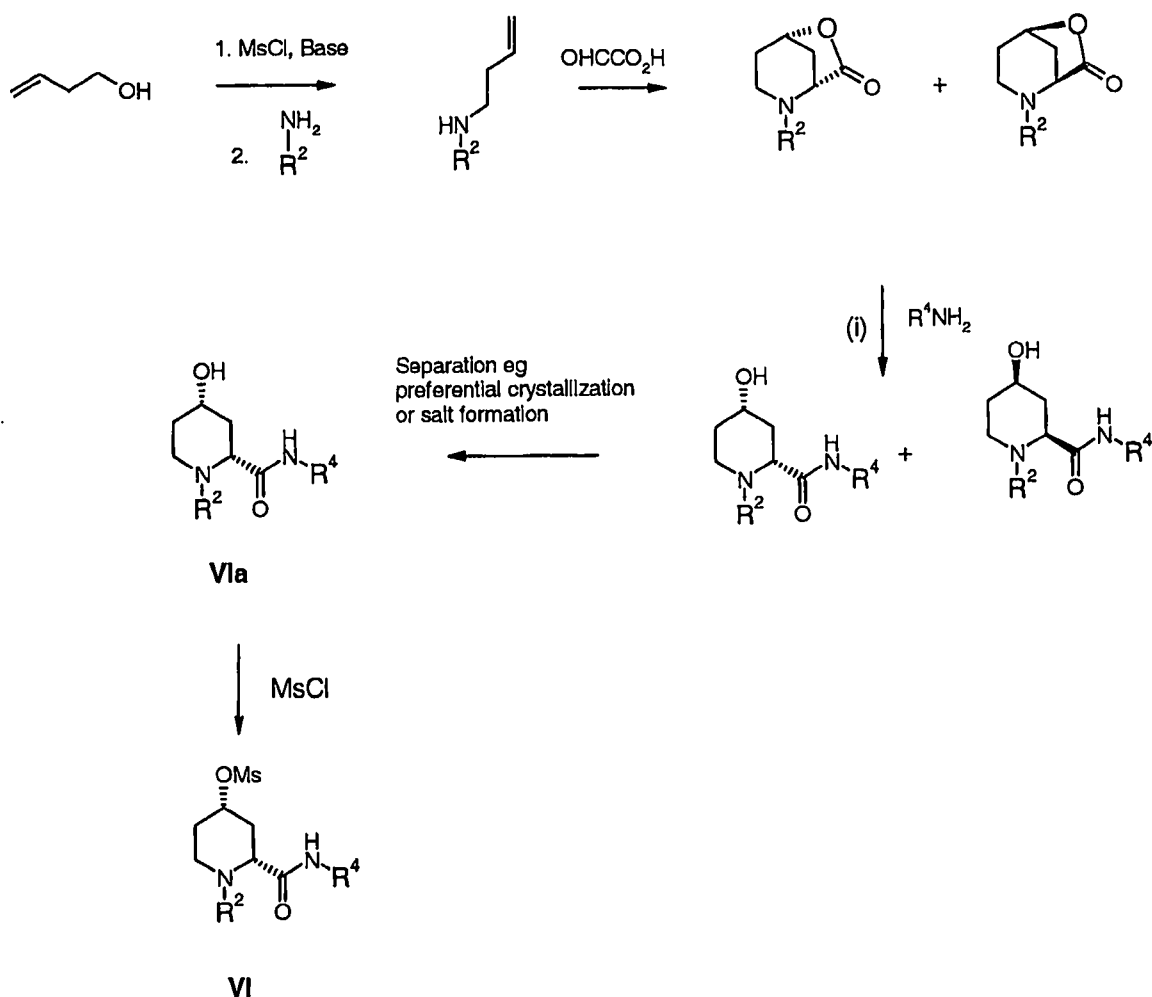
Reaction Scheme 4

wherein Pg^2 is a suitable amino protecting group as defined hereinbefore in relation to *Reaction Scheme 2a*; $\text{R}^{2'}$ is hydrogen or (1-3C)alkyl; MsCl is mesyl; and R^1 , R^2 and R^4 are as hereinbefore defined, and wherein any functional group in the compounds shown in *Reaction Scheme 4* is protected if necessary.

5 Notes for Reaction Scheme 4

- (i) reaction with with amine of the formula R^4NH_2 a suitable solvent, for example an ether such as tetrahydrofuran. Alternatively, the amine can be reacted with a Grignard reagent such as isopropylmagnesium chloride in a suitable solvent such as tetrahydrofuran then reacted with the lactones as described in J. Org. Chem., 1997, vol 62, p3440.
- 10 (ii) Deprotection under standard conditions. For example when Pg^2 is benzyl or α -methylbenzyl by catalytic hydrogenation.
- (iii) Alkylation, such as reductive amination under standard conditions, for example as described in relation to Process (b).

Alternatively compounds of the formula **VIa** wherein R^2 is (1-4C)alkyl may be
15 prepared using *Reaction Scheme 4a*:



Reaction Scheme 4a

wherein R^2 is (1-4C)alkyl; MsCl is mesyl chloride; and R^4 is as hereinbefore defined, and wherein any functional group in the compounds shown in *Reaction Scheme 4a* is
 5 protected if necessary.

Notes for Reaction Scheme 4a

(i) As for note (i) in *Reaction Scheme 4*.

The lactones shown in *Reaction Schemes 4 and 4a* may be prepared as described herein in relation to *Reaction Scheme 2a*.

10 As will be realised the methods in *Reaction Schemes 4 and 4a* show the preparation of one specific stereoisomer. The same method may also be used to alternative piperidine isomer by isolating the alternative isomer following ring opening of the lactone.

Conveniently, the compound of formula VI used as the starting material in Process (d) may be generated in-situ in Process (d) starting from a compound of the formula VIa by

reacting a compound of the formula **VIa** with, for example, a suitable sulfonyl halide such as mesyl chloride or tosyl chloride. The resulting compound of formula **VI** is then reacted with a compound of formula **V** as described above for Process (d).

When a pharmaceutically-acceptable salt of a quinazoline derivative of the formula **I** is required, for example an acid-addition salt, it may be obtained by, for example, reaction of said quinazoline derivative with a suitable acid using a conventional procedure. Methods for the preparation of pharmaceutically acceptable salts are well known in the art and are illustrated in the examples of the present application. For example, following reaction of a quinazoline derivative of the formula **I** with an acid, the required acid addition salt may be precipitated from solution by supersaturating the solution containing the quinazoline derivative of the formula **I**. Super saturation may be achieved using well-known techniques, for example by cooling the solution, by removing solvent by evaporation or by the addition of a suitable anti-solvent to precipitate the salt.

To facilitate isolation of a quinazoline derivative of the formula **I** during its preparation, the compound may be prepared in the form of a salt that is not a pharmaceutically acceptable salt. The resulting salt can then be modified by conventional techniques to give a pharmaceutically acceptable salt of the compound. Such salt modification techniques are well known and include, for example ion exchange techniques or re-precipitation of the compound from solution in the presence of a pharmaceutically acceptable counter ion as described above, for example by re-precipitation in the presence of a suitable pharmaceutically acceptable acid to give the required pharmaceutically acceptable acid addition salt of a quinazoline derivative of the formula **I**.

In a particular embodiment a maleate salt of a quinazoline derivative of the formula **I** (for example (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate) may be prepared by contacting the free base form of the quinazoline derivative with maleic acid. Conveniently, the free base is first dissolved in a suitable solvent such as acetonitrile and is contacted with the required quantity of maleic acid to give the desired salt (for example a molar ratio of maleic acid:quinazoline derivative of formula **I** of about 2:1, or a slightly higher molar excess of maleic acid, would give the dimaleate salt). The salt may be precipitated from the solution by supersaturating the solution as described herein for example by evaporating solvent and/or cooling the solution. When a crystalline salt is required for example crystalline (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-

dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate, re-crystallisation of the dimaleate salt from a suitable organic solvent may be required. For example, the dimaleate salt may be slurried in an organic solvent to promote crystallisation. A suitable organic solvent for the slurrying is, for example an organic ester solvent, such as ethyl acetate. The slurrying is conveniently
5 carried out at elevated temperature, for example from 40 to 60°C, such as about 50°C. Suitably the slurrying is performed over a period of 1 hour to 3 days. If required, crystallisation may be promoted by supersaturating the organic solvent. Supersaturation may be carried out as hereinbefore described, for example by concentrating the mixture by removing a proportion of the solvent (for example by evaporation) and/or cooling of the
10 mixture. Following crystallisation the crystalline dimaleate salt may be isolated using conventional methods such as filtration and drying.

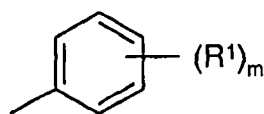
Stereoisomers of quinazoline derivatives of formula I may be separated using conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. The enantiomers may be isolated by separation of a racemate for example by fractional crystallisation,
15 resolution or HPLC. The diastereoisomers may be isolated by separation by virtue of the different physical properties of the diastereoisomers, for example, by fractional crystallisation, HPLC or flash chromatography. Alternatively particular stereoisomers may be made by chiral synthesis from chiral starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, with a chiral reagent. When a specific
20 stereoisomer is isolated it is suitably isolated substantially free from other stereoisomers, for example containing less than 20%, particularly less than 10% and more particularly less than 5% by weight of other stereoisomers.

In the process section above and hereafter, the expression "inert solvent" refers to a solvent which does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in
25 a manner which adversely affects the yield of the desired product.

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

Certain novel intermediates utilised in the above processes are provided as a further feature of the present invention together with the process for their preparation. Thus the

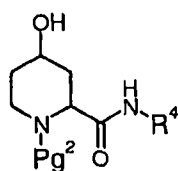
invention further provides a compound of formulae I', II, II_d, II_f, II_g, II_h, III, III_a and III_b as defined above. Particular intermediates of the formulae I', II, II_d, II_g and II_h are those wherein the group of sub-formula (i)



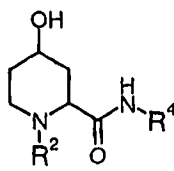
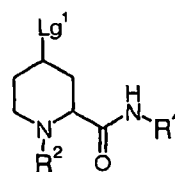
(i)

is 3-chloro-2-fluorophenyl or 3-bromo-2-fluorophenyl, more particularly 2-fluoro-3-chlorophenyl.

Further novel intermediates used in the processes described herein include a compound selected from a compound of the formula (IV'), (VI_a) and (VI) and stereoisomers thereof:



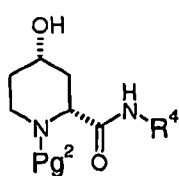
IV'

VI_a

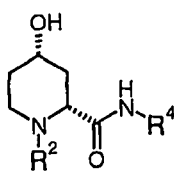
VI

wherein R² and R⁴ are as hereinbefore defined; Pg² is a suitable amine protecting group, for example benzyl or substituted benzyl, particularly α-methylbenzyl, for example (S)-α-methylbenzyl or (R)-α-methylbenzyl; and Lg¹ is a displaceable group as hereinbefore defined, such as a halogeno, alkanesulfonyloxy or arylsulfonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulfonyloxy, 4-nitrobenzenesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group, particularly a methanesulfonyloxy, 4-nitrobenzenesulfonyloxy or toluene-4-sulfonyloxy group. More particularly Lg¹ is a methanesulfonyloxy group. Suitably R⁴ is methyl. Suitably R² is methyl or hydrogen, particularly R² is methyl. In a further embodiment R² and R⁴ are both methyl.

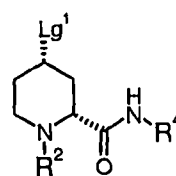
Particular stereoisomers of the compounds of the formulae IV', VI_a, and VI include:



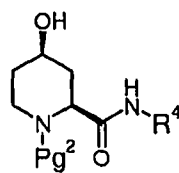
IV''



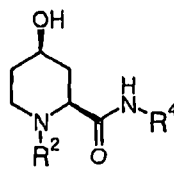
VIa'



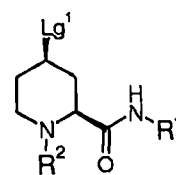
VI'



IV'''



VIa''



VI''

wherein R^2 , R^4 , Pg^2 and Lg^1 are as hereinbefore defined in relation to the compounds above of the formulae IV', VIa, and VI.

5

BIOLOGICAL ASSAYS

The following assays may be used to measure the effects of the compounds of the present invention as inhibitors of the erbB tyrosine kinases, as inhibitors *in-vitro* of the proliferation of KB cells (human tumour cell line) and as inhibitors *in vivo* on the growth in
10 nude mice of xenografts of LoVo tumour cells (colorectal adenocarcinoma).

a) Protein Tyrosine Kinase phosphorylation Assays

This test measures the ability of a test compound to inhibit the phosphorylation of a tyrosine containing polypeptide substrate by an erbB tyrosine kinase enzyme.

Recombinant intracellular fragments of EGFR, and erbB2 (accession numbers X00588
15 and X03363 respectively) were cloned and expressed in the baculovirus/Sf21 system. ErbB4, active (recombinant protein expressed in Sf21 insect cells) was commercially available from Upstate Catalogue number 14-569, Lot number PP023 reference JT09030402Dnd. Lysates were prepared from these cells by treatment with ice-cold lysis buffer (20mM N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) pH7.5, 150mM NaCl, 10%
20 glycerol, 1% Triton X-100, 1.5mM MgCl₂, 1mM ethylene glycol-bis(β-aminoethyl ether) N',N',N',N'-tetraacetic acid (EGTA), plus protease inhibitors and then cleared by centrifugation.

5 Constitutive kinase activity of the recombinant protein was determined by its ability to phosphorylate a synthetic peptide (made up of a random co-polymer of Glutamic Acid, Alanine and Tyrosine in the ratio of 6:3:1). Specifically, Maxisorb™ 96-well immunoplates were coated with synthetic peptide (0.2µg of peptide in a 100µl phosphate buffered saline (PBS) solution and incubated at 4°C overnight). Plates were washed in PBS-T (phosphate buffered saline with 0.05% Polysorbate 20) then in 50mM HEPES pH 7.4 at room temperature to remove any excess unbound synthetic peptide. EGFR, ErbB2 or ErbB4 tyrosine kinase activity was assessed by incubation in peptide coated plates for 20 minutes at 22°C in 100mM HEPES pH 7.4, adenosine trisphosphate (ATP) at Km concentration for the
10 respective enzyme, 2.5mM MnCl₂, 0.05mM Na₃VO₄, 0.1 mM DL-dithiothreitol (DTT), 0.1% Triton X-100 with test compound in DMSO (final concentration of 2.5%). Reactions were terminated by the removal of the liquid components of the assay followed by washing of the plates with PBS-T.

The immobilised phospho-peptide product of the reaction was detected by
15 immunological methods. Firstly, plates were incubated for 90 minutes at room temperature with anti-phosphotyrosine primary antibodies that were raised in the mouse (4G10 from Upstate Biotechnology). Following extensive washing, plates were treated with Horseradish Peroxidase (HRP) conjugated sheep anti-mouse secondary antibody (NXA931 from Amersham) for 60 minutes at room temperature. After further washing, HRP activity in each
20 well of the plate was measured colorimetrically using 22'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulfonate (6)] diammonium salt crystals (ABTS™ from Roche) as a substrate.

Quantification of colour development and thus enzyme activity was achieved by the measurement of absorbance at 405nm on a Molecular Devices ThermoMax microplate reader. Kinase inhibition for a given compound was expressed as an IC₅₀ value. This was determined
25 by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of phosphorylation in this assay. The range of phosphorylation was calculated from the positive (vehicle plus ATP) and negative (vehicle minus ATP) control values.

b) EGFR driven KB cell proliferation assay

This assay measures the ability of a test compound to inhibit the proliferation of KB
30 cells (human tumour cell line ATCC CCL-17).

KB cells were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% foetal calf serum, 2 mM glutamine and 1% non-essential amino acids at 37°C in a 7.5% CO₂ air incubator. Cells were harvested from the stock flasks using

Trypsin/ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). Cell density was measured using a haemocytometer and viability was calculated using trypan blue solution before being seeded at a density of 1.25×10^3 cells per well of a 96 well plate in DMEM containing 2.5% charcoal stripped serum, 1mM glutamine and 1% non-essential amino acids at 37°C in 7.5% CO₂ and
5 allowed to settle for 4 hours.

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

Absorbance of the solubilised cells was read at 540nm using a Molecular Devices ThermoMax microplate reader. Inhibition of proliferation was expressed as an IC₅₀ value.
15 This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of EGF driven proliferation. The range of proliferation was calculated from the positive (vehicle plus EGF) and negative (vehicle minus EGF) control values. The IC₅₀ value obtained from basal cell growth gives a measure of selectivity.

c) Clone 24 phospho-erbB2 cell assay

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

25 Clone 24 cells were cultured in Growth Medium (phenol red free Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) containing 10% foetal bovine serum, 2 mM glutamine and 1.2mg/ml G418) in a 7.5% CO₂ air incubator at 37°C. Cells were harvested from T75 stock flasks by washing once in PBS (phosphate buffered saline, pH7.4, Gibco No. 10010-015) and harvested using 2mls of Trypsin (1.25mg/ml) / ethylenediaminetetraacetic acid
30 (EDTA) (0.8mg/ml) solution. The cells were resuspended in Growth Medium. Cell density was measured using a haemocytometer and viability was calculated using Trypan Blue solution before being further diluted in Growth Medium and seeded at a density of 1×10^5 cells per well (in 100µl) into clear bottomed 96 well plates (Packard, No. 6005182).

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

Immunostaining was performed at room temperature. Wells were washed once with 200µl PBS / Tween 20 (made by adding 1 sachet of PBS / Tween dry powder (Sigma, No. P3563) to 1L of double distilled H₂O) using a plate washer. Then permeabilised with 100µl 0.5% Triton X-100 in PBS for 10 minutes, the plate was washed once with 200µl PBS / Tween 20 then 100 µl Blocking Solution (5% Marvel dried skimmed milk (Nestle) in PBS / Tween 20) was added and incubated for 15 minutes. Blocking Solution was removed using a plate washer. Following removal of the Blocking Solution, 30µl of rabbit polyclonal anti-phospho ErbB2 IgG antibody (epitope phospho-Tyr 1248, SantaCruz, No. SC-12352-R), diluted 1:250 in Blocking Solution, was added to each well and incubated for 2 hours. Then this primary antibody solution was removed from the wells using a plate washer followed by two 200µl PBS / Tween 20 washes using a plate washer. Then 30µl of Alexa-Fluor 488 goat anti-rabbit IgG secondary antibody (Molecular Probes, No. A-11008), diluted 1:750 in Blocking Solution, was added to each well. From now onwards, wherever possible, plates were protected from light exposure, at this stage by sealing with black backing tape. The plates were incubated for 45 minutes and then the secondary antibody solution was removed from the wells followed by three 200µl PBS / Tween 20 washes using a plate washer. Then 50µl of PBS was added to each well and plates were resealed with black backing tape and read immediately on the Acumen.

The Fluorescence signal in each well was measured using an Acumen Explorer Instrument (Acumen Bioscience Ltd.), a plate reader that can be used to rapidly quantitate features of images generated by laser-scanning. The instrument was set to measure the number of fluorescent objects above a pre-set threshold value and this provided a measure of the phosphorylation status of erbB2 protein. Fluorescence dose response data obtained with each compound was exported into a suitable software package (such as Origin) to perform curve fitting analysis. Inhibition of erbB2 phosphorylation was expressed as an IC₅₀ value.

This was determined by calculation of the concentration of compound that was required to give 50% inhibition of erbB2 phosphorylation signal.

d) *In vivo* Xenograft assay

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

Female Swiss athymic (*nu/nu* genotype) mice were bred and maintained in Alderley Park in negative pressure Isolators (PFI Systems Ltd.). Mice were housed in a barrier facility with 12hr light/dark cycles and provided with sterilised food and water *ad libitum*. All procedures were performed on mice of at least 8 weeks of age. LoVo tumour cell (colorectal adenocarcinoma obtained from the ATCC) xenografts were established in the hind flank of donor mice by sub cutaneous injections of 1×10^7 freshly cultured cells in 100 μ l of serum free media per animal. On day 5 post-implant, mice were randomised into groups of 7 prior to the treatment with compound or vehicle control that was administered once daily at 0.1ml/10g body weight. Tumour volume was assessed twice weekly by bilateral Vernier calliper measurement, using the formula $(\text{length} \times \text{width}) \times \sqrt{(\text{length} \times \text{width}) \times (\pi/6)}$, where length was the longest diameter across the tumour, and width was the corresponding perpendicular. Growth inhibition from start of study dosing was calculated by comparison of the mean changes in tumour volume for the control and treated groups, and statistical significance between the two groups was evaluated using a one sided Students *t* test.

e) *In vivo* Inhibition of Ovulation Assay

EGF and its receptor EGFR play a critical role in follicular maturation and ovulation (Park, J-Y. *et al*, Science, 303: 682-684, 2004). EGF/EGFR is believed to regulate growth of the granulosa cells, which line the follicle, surrounding the ova and which are responsible for production of follicular fluid. As the follicle develops, the production of follicular fluid increases, building pressure within the follicle. At the same time, an EGF/EGFR regulated tissue remodelling of the outer layer of follicular theca cells occurs. Build up of fluid pressure within the follicle combined with remodelling of the outer case of the follicle ultimately results in rupture of the follicle and release of the ova.

The ability of EGF receptor inhibitors to perturb ovulation was examined in rats. EGF-mediated maturation of follicle-enclosed oocytes has been documented previously in rat (Dekel, N. and Sherizly, I., Endocrinology, 116: 406-409, 1985). Female Alderley Park (AP) Wistar rats at pro-oestrus (cycle Day 4) were assigned to groups of 4 rats per treatment. At

4pm on cycle day 4, rats were given a single oral dose of EGF receptor inhibitor or vehicle. The number of ova present in the fallopian tubes, in vehicle and EGF receptor inhibitor treated rats, was counted at post mortem the following morning. For each group, the total number of ova counted was divided by the number of animals examined, to generate a mean
5 (ova per rat) value. Mean data from each EGF receptor inhibitor treated group was compared with the mean of the control (vehicle-treated) group, to determine the percentage inhibition of ovulation.

f) hERG-encoded Potassium Channel Inhibition Assay

This assay determines the ability of a test compound to inhibit the tail current flowing
10 through the human ether-a-go-go-related-gene (hERG)-encoded potassium channel.

Human embryonic kidney (HEK) cells expressing the hERG-encoded channel were grown in Minimum Essential Medium Eagle (EMEM; Sigma-Aldrich catalogue number M2279), supplemented with 10% Foetal Calf Serum (Labtech International; product number 4-101-500), 10% M1 serum-free supplement (Egg Technologies; product number 70916) and
15 0.4 mg/ml Geneticin G418 (Sigma-Aldrich; catalogue number G7034). One or two days before each experiment, the cells were detached from the tissue culture flasks with Accutase (TCS Biologicals) using standard tissue culture methods. They were then put onto glass coverslips resting in wells of a 12 well plate and covered with 2 ml of the growing media.

For each cell recorded, a glass coverslip containing the cells was placed at the bottom of a
20 Perspex chamber containing bath solution (see below) at room temperature (~20 °C). This chamber was fixed to the stage of an inverted, phase-contrast microscope. Immediately after placing the coverslip in the chamber, bath solution was perfused into the chamber from a gravity-fed reservoir for 2 minutes at a rate of ~ 2 ml/min. After this time, perfusion was stopped.

25 A patch pipette made from borosilicate glass tubing (GC120F, Harvard Apparatus) using a P-97 micropipette puller (Sutter Instrument Co.) was filled with pipette solution (see hereinafter). The pipette was connected to the headstage of the patch clamp amplifier (Axopatch 200B, Axon Instruments) via a silver/silver chloride wire. The headstage ground was connected to the earth electrode. This consisted of a silver/silver chloride wire embedded
30 in 3% agar made up with 0.85% sodium chloride.

The cell was recorded in the whole cell configuration of the patch clamp technique. Following "break-in", which was done at a holding potential of -80 mV (set by the amplifier), and appropriate adjustment of series resistance and capacitance controls, electrophysiology

software (*Clampex*, Axon Instruments) was used to set a holding potential (-80 mV) and to deliver a voltage protocol. This protocol was applied every 15 seconds and consisted of a 1 s step to +40 mV followed by a 1 s step to -50 mV. The current response to each imposed voltage protocol was low pass filtered by the amplifier at 1 kHz. The filtered signal was then acquired, on line, by digitising this analogue signal from the amplifier with an analogue to digital converter. The digitised signal was then captured on a computer running *Clampex* software (Axon Instruments). During the holding potential and the step to + 40 mV the current was sampled at 1 kHz. The sampling rate was then set to 5 kHz for the remainder of the voltage protocol.

10 The compositions, pH and osmolarity of the bath and pipette solution are tabulated below.

Salt	Pipette (mM)	Bath (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
glucose	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

Parameter	Pipette	Bath
pH	7.18 – 7.22	7.40
pH adjustment with	1M KOH	1M NaOH
Osmolarity (mOsm)	275-285	285-295

15 The amplitude of the hERG-encoded potassium channel tail current following the step from +40 mV to -50 mV was recorded on-line by *Clampex* software (Axon Instruments). Following stabilisation of the tail current amplitude, bath solution containing the vehicle for the test substance was applied to the cell. Providing the vehicle application had no significant effect on tail current amplitude, a cumulative concentration effect curve to the compound was
20 then constructed.

The effect of each concentration of test compound was quantified by expressing the tail current amplitude in the presence of a given concentration of test compound as a percentage of that in the presence of vehicle.

Test compound potency (IC_{50}) was determined by fitting the percentage inhibition values making up the concentration-effect to a four parameter Hill equation using a standard data-fitting package. If the level of inhibition seen at the highest test concentration did not exceed 50%, no potency value was produced and a percentage inhibition value at that concentration was quoted.

g) Prophetic Assay for Inhibition of Mucus Production

Inhibition of mucus production by a quinazoline derivative according to the present invention could be studied in an assay using NCI-H292 cells, a human mucoepidermoid pulmonary carcinoma cell-line, stimulated with TGF- α . Cells would be cultured to confluence and stimulated with various concentrations of TGF- α or vehicle control. TGF- α will stimulate the epithelial cells to proliferate and differentiate into mucin producing cells. Mucins, for example MUC5AC and MUC2 form a major component of mucous secretions, and are upregulated in several mucus hypersecretory disease states, for example COPD. The mucous inhibitory properties of a quinazoline derivative according to the invention would be measured by adding a quinazoline derivative according to the invention at increasing concentrations to the NCI-H292 cell cultures at the time of stimulation with TGF- α . At 48 hours after stimulation, cells would be harvested and stained for intracellular MUC5AC content and analysed by flowcytometry. The degree of inhibition of MUC5AC by the quinazoline derivative under test would be measured as for example an EC_{50} value. Inhibition of MUC5AC mucin production is thought to translate into decreased mucous secretion.

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

- Test (a):- IC_{50} (EGFR) in the range, for example, 0.001 – 0.1 μM ;
- Test (b):- IC_{50} in the range, for example, 0.001 – 0.1 μM ;
- Test (c):- IC_{50} in the range, for example, 0.1 – 10 μM ;
- Tests (d) and (e):- activity in the range, for example, 1-200 mg/kg/day;

By way of example, using Test (b) (EGFR driven KB cell proliferation assay), the compounds described in Examples 1 to 3 herein gave the IC₅₀ results shown below in Table A:

Table A

Compound of Example	IC ₅₀ (nM) Test (b) (EGFR driven KB cell proliferation assay)
1	56 nM (n=6)
2	61 nM (n=7)
3	23 nM (n=10)

In Table A, n represents the number of tests carried out on each compound and the IC₅₀ values shown represent the geometric mean of the measured IC₅₀ values for each compound.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The compositions of the invention may be in a form suitable for oral use (for example as tablets, lozenges, hard or soft capsules, aqueous or oily suspensions, emulsions, dispersible powders or granules, syrups or elixirs), for topical use (for example as creams, ointments, gels, or aqueous or oily solutions or suspensions), for administration by inhalation (for example as a finely divided powder or a liquid aerosol), for administration by insufflation (for example as a finely divided powder) or for parenteral administration (for example as a sterile aqueous or oily solution for intravenous, subcutaneous, intramuscular or intramuscular dosing or as a suppository for rectal dosing).

The compositions of the invention may be obtained by conventional procedures using conventional pharmaceutical excipients, well known in the art. Thus, compositions intended for oral use may contain, for example, one or more colouring, sweetening, flavouring and/or preservative agents.

The amount of active ingredient that is combined with one or more excipients to produce a single dosage form will necessarily vary depending upon the host treated and the particular route of administration. For example, a formulation intended for oral administration to humans will generally contain, for example, from 0.5 mg to 0.5 g of active agent (more

6/

suitably from 0.5 to 100 mg, for example from 1 to 30 mg) compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition.

The size of the dose for therapeutic or prophylactic purposes of a quinazoline derivative of the formula I will naturally vary according to the nature and severity of the conditions, the age and sex of the animal or patient and the route of administration, according to well known principles of medicine.

In using a quinazoline derivative of the formula I for therapeutic or prophylactic purposes it will generally be administered so that a daily dose in the range, for example, 0.1 mg/kg to 75 mg/kg body weight is received, given if required in divided doses. In general lower doses will be administered when a parenteral route is employed. Thus, for example, for intravenous administration, a dose in the range, for example, 0.1 mg/kg to 30 mg/kg body weight will generally be used. Similarly, for administration by inhalation, a dose in the range, for example, 0.05 mg/kg to 25 mg/kg body weight will be used. Oral administration is however preferred, particularly in tablet form. Typically, unit dosage forms will contain about 0.5 mg to 0.5 g of a compound of this invention.

We have found that the compounds of the present invention possess anti-proliferative properties such as anti-cancer properties that are believed to arise from their erbB family receptor tyrosine kinase inhibitory activity, particularly inhibition of the EGF receptor (erbB1) tyrosine kinase. Furthermore, the compounds according to the present invention possess substantially better potency against the EGF receptor tyrosine kinase, than against other tyrosine kinase enzymes, for example erbB2. Such compounds possess sufficient potency against the EGF receptor tyrosine kinase that they may be used in an amount sufficient to inhibit EGF receptor tyrosine kinase whilst demonstrating little, or significantly lower, activity against other tyrosine kinase enzymes such as erbB2. Such compounds are likely to be useful for the selective inhibition of EGF receptor tyrosine kinase and are likely to be useful for the effective treatment of, for example EGF driven tumours.

Accordingly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by erbB receptor tyrosine kinases (especially EGF receptor tyrosine kinase), i.e. the compounds may be used to produce an erbB receptor tyrosine kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus the compounds of the present invention provide a method for the treatment of malignant cells characterised by inhibition of one or more of the erbB family of

b⁵

receptor tyrosine kinases. Particularly the compounds of the invention may be used to produce an anti-proliferative and/or pro-apoptotic and/or anti-invasive effect mediated alone or in part by the inhibition of erbB receptor tyrosine kinases. Particularly, the compounds of the present invention are expected to be useful in the prevention or treatment of those tumours
5 that are sensitive to inhibition of one or more of the erbB receptor tyrosine kinases, such as EGF and/or erbB2 and/or erbB4 receptor tyrosine kinases (especially EGF receptor tyrosine kinase) that are involved in the signal transduction steps which drive proliferation and survival of these tumour cells. Accordingly the compounds of the present invention are expected to be useful in the treatment of hyperproliferative disorders, including psoriasis,
10 benign prostatic hyperplasia (BPH), atherosclerosis and restenosis and/or cancer by providing an anti-proliferative effect, particularly in the treatment of erbB receptor tyrosine kinase sensitive cancers. Such benign or malignant tumours may affect any tissue and include non-solid tumours such as leukaemia, multiple myeloma or lymphoma, and also solid tumours, for example bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and
15 neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancers.

In addition the compounds of the invention may be useful in the treatment of other diseases and conditions of the respiratory tract including, for example: obstructive diseases of the airways including: asthma, including bronchial, allergic, intrinsic, extrinsic, exercise-
20 induced, drug-induced (including aspirin and NSAID-induced) and dust-induced asthma, both intermittent and persistent and of all severities, and other causes of airway hyper-responsiveness; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); bronchitis, including infectious and eosinophilic bronchitis; emphysema; bronchiectasis; cystic fibrosis; sarcoidosis; farmer's lung and related diseases; hypersensitivity pneumonitis; lung fibrosis,
25 including cryptogenic fibrosing alveolitis, idiopathic interstitial pneumonias, fibrosis complicating anti-neoplastic therapy and chronic infection, including tuberculosis and aspergillosis and other fungal infections; complications of lung transplantation; vasculitic and thrombotic disorders of the lung vasculature, and pulmonary hypertension; antitussive activity including treatment of chronic cough associated with inflammatory and secretory conditions
30 of the airways, and iatrogenic cough; acute and chronic rhinitis including rhinitis medicamentosa, and vasomotor rhinitis; perennial and seasonal allergic rhinitis including rhinitis nervosa (hay fever); nasal polyposis; acute viral infection including the common cold, and infection due to respiratory syncytial virus, influenza, coronavirus (including SARS) and

adenovirus. Particularly the compounds of the invention may be useful in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

According to this aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

5 According to a further aspect of the invention there is provided a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

Thus according to this aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as
10 defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a
15 quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as hereinbefore defined.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of
20 those tumours which are sensitive to inhibition of erbB receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially EGFR), that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of one or
25 more of the erbB family of receptor tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially EGFR), that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and/or survival of tumour cells, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as
30 defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of erbB receptor

64

tyrosine kinases, such as EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially EGFR), that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

According to a further aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as
5 defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially a EGFR) tyrosine kinase inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for providing a EGFR and/or an erbB2 and or an erbB4 (especially a EGFR) tyrosine kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need thereof, which comprises
10 administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in providing a EGFR and/or erbB2 and/or erbB4 (especially a EGFR) tyrosine kinase inhibitory effect.

15 According to a further feature of the present invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method
20 for providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need thereof which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a
25 compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect.

By "a selective EGFR kinase inhibitory effect" is meant that the quinazoline derivative of formula I is more potent against EGF receptor tyrosine kinase than it is against other kinases. In particular some of the compounds according to the invention are more potent against EGF
30 receptor kinase than against other tyrosine kinases such as other erbB receptor tyrosine kinases, particularly erbB2. For example a selective EGFR kinase inhibitor according to the invention is at least 5 times, preferably at least 10 times more potent against EGF receptor tyrosine kinase than it is against erbB2 tyrosine kinase, as determined from the relative IC₅₀

values in suitable assays (for example the by comparing the IC₅₀ value from the KB cell assay with the IC₅₀ value from the Clone 24 phospho-erbB2 cell assay for a given test compound as described above).

According to a further aspect of the present invention there is provided the use of a
5 quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a hyperproliferative disorder, for example a cancer (such as a cancer selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic,
10 prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer).

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for treating a hyperproliferative disorder, for example a cancer (such as a cancer selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian,
15 pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer) in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

According to a further aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative
20 of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a hyperproliferative disorder, for example a cancer (such as a cancer selected from leukaemia, multiple myeloma, lymphoma, bile duct, bone, bladder, brain/CNS, breast, colorectal, endometrial, gastric, head and neck, hepatic, lung, neuronal, oesophageal, ovarian, pancreatic, prostate, renal, skin, testicular, thyroid, uterine and vulval cancer).

25 According to a further aspect of the invention there is provided the use of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a respiratory disease or condition as hereinbefore described, for example COPD.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method
30 for treating a respiratory disease or condition as hereinbefore described, for example COPD, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined hereinbefore.

64

According to a further aspect of the invention there is provided a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a respiratory disease or condition as hereinbefore described, for example COPD.

As mentioned above the size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease will necessarily be varied depending upon, amongst other things, the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated.

Combination Therapies For Use in the Treatment of Hyperproliferative Conditions

The anti-proliferative treatment defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a quinazoline derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, conventional surgery or radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may include one or more of the following categories of anti-tumour agents :-

- (i) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical oncology, such as alkylating agents (for example cis-platin, carboplatin, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan and nitrosoureas); antimetabolites (for example antifolates such as fluoropyrimidines like 5-fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside and hydroxyurea; antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin, idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin and mithramycin); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine and vinorelbine and taxoids like taxol and taxotere); and topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan and camptothecin);
- (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene and idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), antiandrogens (for example bicalutamide, flutamide, nilutamide and cyproterone acetate), LHRH antagonists or LHRH agonists (for example goserelin, leuprorelin and buserelin), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example as anastrozole, letrozole, vorazole and exemestane) and inhibitors of 5 α -reductase such as finasteride;
- (iii) agents which inhibit cancer cell invasion (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function);

6X

- (iv) inhibitors of growth factor function, for example such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies (for example the anti-erb2 antibody trastuzumab [Herceptin™] and the anti-erb1 antibody cetuximab [C225]), farnesyl transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and serine/threonine kinase inhibitors, for example other inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib, AZD1839), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)), for example
- 10 inhibitors of the platelet-derived growth factor family and for example inhibitors of the hepatocyte growth factor family;
- (v) antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], compounds such as those disclosed in International Patent
- 15 Applications WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 and WO 98/13354) and compounds that work by other mechanisms (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function and angiostatin);
- (vi) vascular damaging agents such as Combretastatin A4 and compounds disclosed in International Patent Applications WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224,
- 20 WO02/04434 and WO02/08213;
- (vii) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;
- (viii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme pro-drug
- 25 therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and
- (ix) immunotherapy approaches, including for example ex-vivo and in-vivo approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with cytokines such
- 30 as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

66

Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate dosing of the individual components of the treatment. Such combination products employ quinazoline derivatives of this invention within the dosage range described hereinbefore and the other pharmaceutically active agent within its approved dosage range.

5 According to this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a quinazoline derivative of the formula I as defined hereinbefore and an additional anti-tumour agent as defined hereinbefore for the conjoint treatment of cancer.

Combination Therapies For Use in the Treatment of Diseases or Conditions of the Respiratory Tract

10 The invention further relates to combination therapies wherein a quinazoline derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition or formulation comprising a quinazoline derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered concurrently or sequentially or as a combined preparation with another
15 therapeutic agent or agents, for the treatment of one or more of the diseases or conditions of the respiratory tract mentioned herein such as (but not restricted to), asthma, allergic rhinitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the compounds of the invention may be combined with agents listed below.

The present invention still further relates to the combination of a quinazoline
20 derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a modulator of chemokine receptor function such as an antagonist of CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 and CCR11 (for the C-C family); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 and CXCR5 (for the C-X-C family) and CX₃CR1 for the C-X₃-C family.

25 The present invention further relates to the combination of a quinazoline derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with an inhibitor of matrix metalloprotease (MMPs), i.e., the stromelysins, the collagenases, and the gelatinases, as well as aggrecanase; especially collagenase-1 (MMP-1), collagenase-2 (MMP-8), collagenase-3 (MMP-13), stromelysin-1 (MMP-3), stromelysin-2 (MMP-10), and
30 stromelysin-3 (MMP-11) and MMP-9 and MMP-12, including agents such as doxycycline.

The present invention still further relates to the combination of a quinazoline derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a phosphodiesterase (PDE) inhibitor such as a methylxanthanine including

theophylline and aminophylline; a selective PDE isoenzyme inhibitor including a PDE4 inhibitor an inhibitor of the isoform PDE4D, or an inhibitor of PDE5.

The present invention further relates to the combination of a quinazoline derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a
5 histamine type 1 receptor antagonist such as cetirizine, loratadine, desloratadine, fexofenadine, acrivastine, terfenadine, astemizole, azelastine, levocabastine, chlorpheniramine, promethazine, cyclizine, or mizolastine; applied orally, topically or parenterally.

The present invention further relates to the combination of a quinazoline derivative of
10 the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an anticholinergic agents including muscarinic receptor (M1, M2, and M3) antagonist such as atropine, hyoscine, glycopyrrrolate, ipratropium bromide, tiotropium bromide, oxitropium bromide, pirenzepine or telenzepine.

The present invention still further relates to the combination of a quinazoline
15 derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a beta-adrenoceptor agonist (including beta receptor subtypes 1-4) such as isoprenaline, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutaline, orciprenaline, bitolterol mesylate, or pirbuterol, or a chiral enantiomer thereof.

The present invention further relates to the combination of a quinazoline derivative of
20 the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a chromone, such as sodium cromoglycate or nedocromil sodium.

The present invention still further relates to the combination of a quinazoline derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a glucocorticoid, such as flunisolide, triamcinolone acetonide, beclomethasone
25 dipropionate, budesonide, fluticasone propionate, ciclesonide or mometasone furoate.

The present invention still further relates to the combination of a quinazoline derivative of the formula I as hereinbefore defined, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with:

(i) a serine / threonine kinase (such as an inhibitor of a MAP kinase such as p38, JNK, protein
30 kinase A, B or C, or IKK); (ii) TNF-alpha converting enzyme inhibitor (TACE); (iii) induced nitric oxide synthase (iNOS) inhibitor; (iv) chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells, (such as a CRTH2 antagonist); (iv) inhibitor of P38; or (v) agent modulating the activity of purinergic receptors such as P2X7.

Although the quinazoline derivatives of the formula **I** are primarily of value as therapeutic agents for use in warm-blooded animals (including man), they are also useful whenever it is required to inhibit the effects of the erbB (particularly EGF) receptor tyrosine protein kinases. Thus, they are useful as pharmacological standards for use in the development of new biological tests and in the search for new pharmacological agents.

The invention will now be illustrated by the following non-limiting examples in which, unless stated otherwise:

- (i) temperatures are given in degrees Celsius (°C); operations were carried out at room or ambient temperature, that is, at a temperature in the range of 18-25°C;
- 10 (ii) organic solutions were dried over anhydrous magnesium sulfate; evaporation of solvent was carried out using a rotary evaporator under reduced pressure (600-4000 Pascals; 4.5-30mmHg) with a bath temperature of up to 60°C;
- (iii) chromatography means flash chromatography on silica gel; thin layer chromatography (TLC) was carried out on silica gel plates;
- 15 (iv) in general, the course of reactions was followed by TLC and / or analytical LCMS, and reaction times are given for illustration only;
- (v) final products had satisfactory proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectra and/or mass spectral data;
- (vi) yields are given for illustration only and are not necessarily those which can be obtained
- 20 by diligent process development; preparations were repeated if more material was required;
- (vii) when given, NMR data is in the form of delta values for major diagnostic protons, given in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard, determined at 300 MHz using perdeuterio dimethyl sulfoxide (DMSO-d₆) as solvent unless otherwise indicated; the following abbreviations have been used: s, singlet; d, doublet; t,
- 25 triplet; q, quartet; m, multiplet; b, broad;
- (viii) chemical symbols have their usual meanings; SI units and symbols are used;
- (ix) solvent ratios are given in volume:volume (v/v) terms; and
- (x) mass spectra (MS) were run with an electron energy of 70 electron volts in the chemical ionization (CI) mode using a direct exposure probe and ionization was effected by
- 30 electrospray; values for m/z are given; generally, only ions which indicate the parent mass are reported; and unless otherwise stated, the mass ion quoted is (MH)⁺;
- (xi) where a synthesis is described as being analogous to that described in a previous example the amounts used are the millimolar ratio equivalents to those used in the previous example;

(xii) where a compound is described as being purified using Mass-Triggered Preparative LCMS (liquid chromatography-mass spectrometry analysis) under standard basic conditions, the following conditions were used:

Column: ThermoHypersil Keystone B-Basic 5 μ 21 mm x 100 mm;

5 Eluant: 7.5 minutes Gradient from 20% to 95% of acetonitrile in water (buffer 2g/l of (NH₄)₂CO₃, pH 8.9);

Flow rate: 25 ml /min;

and

(xiii) the following abbreviations have been used:

10	AcOH	Acetic Acid
	DCM	Dichloromethane
	DEAD	Diethylazodicarboxylate
	DIPEA	Diisopropylethylamine
	DMA	<u>N,N</u> -dimethylacetamide
15	DMF	<u>N,N</u> -dimethylformamide
	DTAD	Di-tert-butyl azodicarboxylate
	EtOAc	Ethyl acetate
	Et ₃ N	Triethylamine
	HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluoro-
20		phosphate
	IBCF	Isobutylchloroformate
	MeOH	Methanol
	MeNH ₂	Methylamine
	NMM	<u>N</u> -Methyl morpholine
25	NMP	<u>N</u> -methylpyrrolidin-2-one
	SCX	Strong cation exchange column
	TFA	Trifluoroacetic acid
	THF	Tetrahydrofuran
	TLC	Thin-layer chromatography
30	RP-HPLC	Reverse phase high performance liquid chromatography

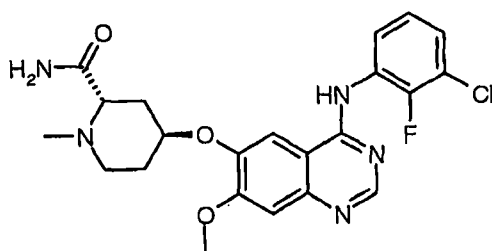
Brief Description of the Figures

Figure 1: The X-ray powder diffraction pattern of (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate salt described in Example 6 with the 2θ values plotted on the x-axis and the relative
5 line intensity (counts) plotted on the y-axis.

Figure 2: The differential scanning calorimetry (DSC) trace obtained from the (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate salt described in Example 6, with the x-axis showing temperature and the y-axis showing power (mW).

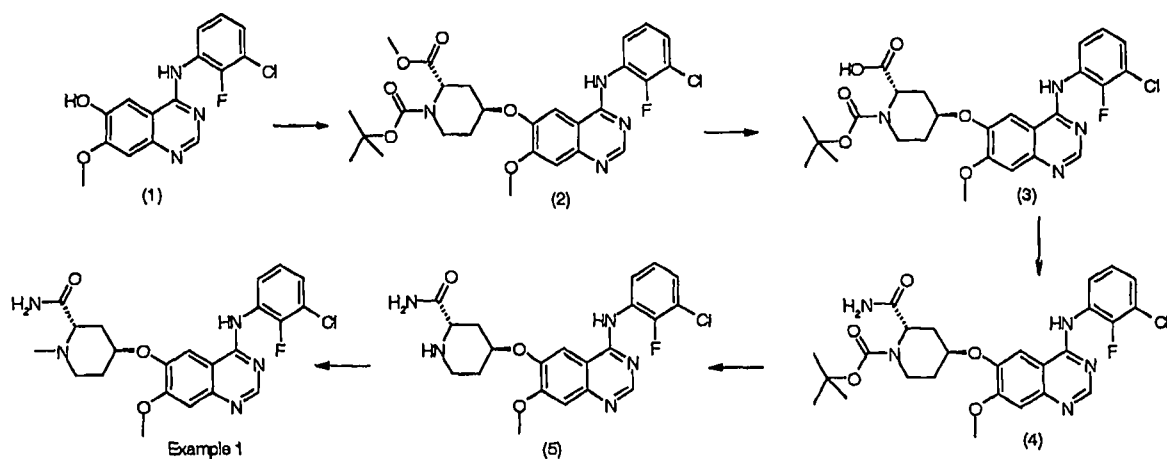
Example 1

(2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxamide



5

The title compound was prepared as shown in scheme A:



10

Scheme A

Molecular sieves (5 g) followed by aqueous formaldehyde (10 ml) were added to a stirred solution of (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxamide (5) (3.1 g, 6.97 mmol) in DCM-AcOH (100:10 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1-2 minutes before solid sodium triacetoxyborohydride (2.93 g, 13.9 mmol) was added portionwise over 5 minutes. The reaction was essentially complete after all the sodium triacetoxyborohydride reducing agent had been added. DCM was added (100 ml) and the reaction was carefully neutralised with saturated aqueous NaHCO₃(aq). The organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to a yellow foam. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, DCM-NH₃/MeOH 2%) to give the title product as a white solid (1.8 g, 56%): ¹H NMR

20

71

Spectrum: (DMSO d_6) 1.86-1.91 (m, 3H), 2.07-2.09 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.47-2.49 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 460.1.

The starting material (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxamide (5) was prepared as follows:

DTAD (13.3 g, 57.9 mmol) dissolved in 50 ml of DCM was added over a period of 10 minutes to a stirred suspension of 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-ol (1) (4.94 g, 15.5 mmol, prepared as described in WO 03/082831, Reference Example 2 therein), triphenylphosphine (18.3 g, 69.5 mmol) and (2*S*,4*R*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidine-2-carboxylic acid methyl ester (ex ACROS, 6 g, 23.2 mmol) in DCM (150 ml) at -15°C (acetone/ice). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours, concentrated to approximately 50 ml and purified directly by flash chromatography (silica gel, eluting with a gradient from 100% DCM to DCM/EtOAc (80/20) to DCM/EtOAc (50/50) to give 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1,2-dicarboxylate (2) (6 g, 69%) as a white foam; ¹H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.47-1.53 (m, 11H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 561.1.

A stirred solution of 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1,2-dicarboxylate (2) (6 g, 10.7 mmol) in THF (30 ml) and water (30 ml) was prepared at room temperature then cooled to 0°C and solid LiOH.H₂O (0.54 g, 12.9 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours, acidified with acetic acid and extracted with DCM. The resulting residue was evaporated to dryness, azeotroped with toluene (3 x 50 ml) and dried to a constant weight to give (2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylic acid (3) (5.27 g, 90%), which was used without further purification; Mass Spectrum: (M+H)⁺ 547.1.

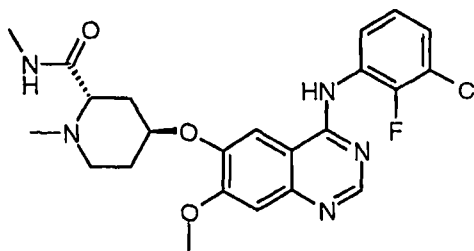
A stirred solution of (2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylic acid (3) (5 g, 9.16 mmol) in THF (50 ml) was cooled to -15°C (acetone/ice). NMM (1.5 ml, 13.7 mmol) was added to the solution followed by IBCF (1.54 ml, 11.9 mmol). The reaction mixture was held at -15°C (the formation of the mixed anhydride was monitored by TLC (THF)). After

5-10 minutes, the reaction mixture was treated with concentrated aqueous ammonia (3 ml) at -15°C and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was diluted with DCM (250 ml), washed with water (2 x 20 ml) and concentrated to give *tert*-butyl (2*S*,4*S*)-2-(aminocarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1-carboxylate (**4**) (5 g, 100%) as a pale yellow foam which was used without further purification; Mass Spectrum: (M+H)⁺ 546.1.

TFA (15 ml) was added over a period of 5 minutes to a stirred solution of *tert*-butyl (2*S*,4*S*)-2-(aminocarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1-carboxylate (**4**) (5 g, 9.16 mmol) in DCM (15 ml) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour after which time, the reaction was complete. The reaction mixture was concentrated to dryness, azeotropeed twice with toluene and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, DCM-NH₃/MeOH 5%) to give (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxamide (**5**) (3.1 g, 76%) as a white solid: ¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 1.72-1.89 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.84 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 446.1.

Example 2

(2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide



Molecular sieves (5 g) followed by aqueous formaldehyde (10 ml) were added to a stirred solution of (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*-methylpiperidine-2-carboxamide (3.0 g, 6.52 mmol) in DCM-AcOH (100:10 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1-2 minutes before solid sodium triacetoxyborohydride (2.77 g, 13.1 mmol) was added portionwise over 5 minutes. The reaction was essentially complete after all the sodium triacetoxyborohydride reducing agent

had been added. DCM was added (100 ml) and the reaction was carefully neutralised with saturated aqueous NaHCO₃(aq). The organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to a yellow foam. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, DCM-NH₃/MeOH 2%) to give the title product as a white solid (2 g, 65%): ¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 1.85-1.96 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 474.1.

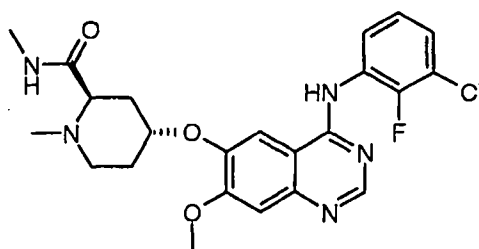
The starting material (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*-methylpiperidine-2-carboxamide was prepared as follows:

10 A stirred solution of (2*S*,4*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylic acid (4 g, 7.31 mmol, prepared as described in Example 1) in THF (50 ml) was cooled to -15°C (acetone/ice). NMM (1.21 ml, 11.0 mmol) was added to the solution followed by IBCF (1.24 ml, 9.51 mmol). The reaction mixture was held at -15°C (the formation of the mixed anhydride was monitored by TLC (THF)). After 5-10 minutes, the reaction mixture was treated with a 2.0M solution of methylamine in THF (10 ml) at -15°C and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was diluted with DCM (250 ml), washed with water (2 x 20 ml) and concentrated to give *tert*-butyl (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-2-[(methylamino)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (4.1 g, 100%) as pale yellow foam which was used without further purification; Mass Spectrum: (M+H)⁺ 560.1.

TFA (15 ml) was added over a period of 5 minutes to a stirred solution of *tert*-butyl (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-2-[(methylamino)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (4.1 g, 7.31 mmol) in DCM (15 ml) at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour after which time, the reaction was complete. The reaction mixture was concentrated to dryness, azeotroped twice with toluene to give (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*-methylpiperidine-2-carboxamide (3.0 g, 89%) the crude residue was used without further purification; Mass Spectrum: (M+H)⁺ 460.1.

30 **Example 3**

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide



Molecular sieves (5 g) followed by aqueous formaldehyde (10 ml) were added to a stirred solution of (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*-methylpiperidine-2-carboxamide (3.6 g, 7.84 mmol) in DCM-AcOH (100:10 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1-2 minutes before solid sodium triacetoxyborohydride (3.31 g, 15.7 mmol) was added portionwise over 5 minutes. The reaction was essentially complete after all the sodium triacetoxyborohydride reducing agent had been added. DCM was added (100 ml) and the reaction was carefully neutralised with saturated aqueous NaHCO₃(aq). The organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to a yellow foam. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, DCM-NH₃/MeOH 2%) to give the title product as a white solid (1.8 g, 49 %): ¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 1.85-1.96 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺474.1.

The starting material (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*-methylpiperidine-2-carboxamide was prepared as follows:

DTAD (7.26 g, 31.5 mmol) dissolved in 50 ml of DCM was added over a period of 10 minutes to a stirred suspension of 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-ol (5.00 g, 15.7 mmol), triphenylphosphine (8.57 g, 62.6 mmol) and (2*R*,4*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidine-2-carboxylic acid methyl ester (ex ACROS, 5.42 g, 20.9 mmol) in DCM (150 ml) at -15°C (acetone/ice). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours, concentrated to approximately 50 ml and purified directly by flash chromatography (silica gel, eluting with a gradient from 100% DCM to DCM/EtOAc (80/20) to DCM/EtOAc (50/50) to give 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1,2-dicarboxylate (5.5 g, 81%) as a white foam; ¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 1.47-1.53 (m, 11H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H),

3.98-4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 561.1.

A stirred solution of 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1,2-dicarboxylate (6.5 g, 11.6 mmol) in THF (35 ml) and water (35 ml) was prepared at room temperature then cooled to 0°C and solid LiOH.H₂O (0.53 g, 12.7 mmol) was added. The reaction was allowed to stir at room temperature for 3 hours, acidified with acetic acid and extracted with DCM. The resulting residue was evaporated to dryness, azeotroped with toluene (3 x 50 ml) and dried to a constant weight to give (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylic acid (5.35 g, 84%), which was used without further purification; Mass Spectrum: (M+H)⁺ 547.1.

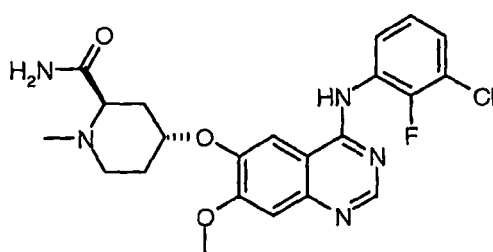
A stirred solution of (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylic acid (5.35 g, 9.80 mmol) in THF (50 ml) was cooled to -15°C (acetone/ice). NMM (1.49 ml, 14.9 mmol) was added to the solution followed by IBCF (2.0 ml, 12.75 mmol). The reaction mixture was held at -15°C (the formation of the mixed anhydride was monitored by TLC (THF)). After 5-10 minutes, the reaction mixture was treated with a 2.0M solution of methylamine in THF (10 ml) at -15°C and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was diluted with DCM (250 ml), washed with water (2 x 20 ml) and concentrated to give *tert*-butyl (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-2-[(methylamino)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (5.94g, 100%) as a pale yellow foam which was used without further purification; Mass Spectrum: (M+H)⁺ 560.1.

TFA (25 ml) was added over a period of 5 minutes to a stirred solution of *tert*-butyl (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-2-[(methylamino)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (5.94 g, 10.63 mmol) in DCM (25 ml) at 0°C, was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour after which time, the reaction was complete. The reaction mixture was concentrated to dryness, azeotroped twice with toluene and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, DCM-NH₃/MeOH 5%) to give (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*-methylpiperidine-2-carboxamide (3.6 g, 74%) as a white solid; ¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 1.60-2.03 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.84 (m, 1H),

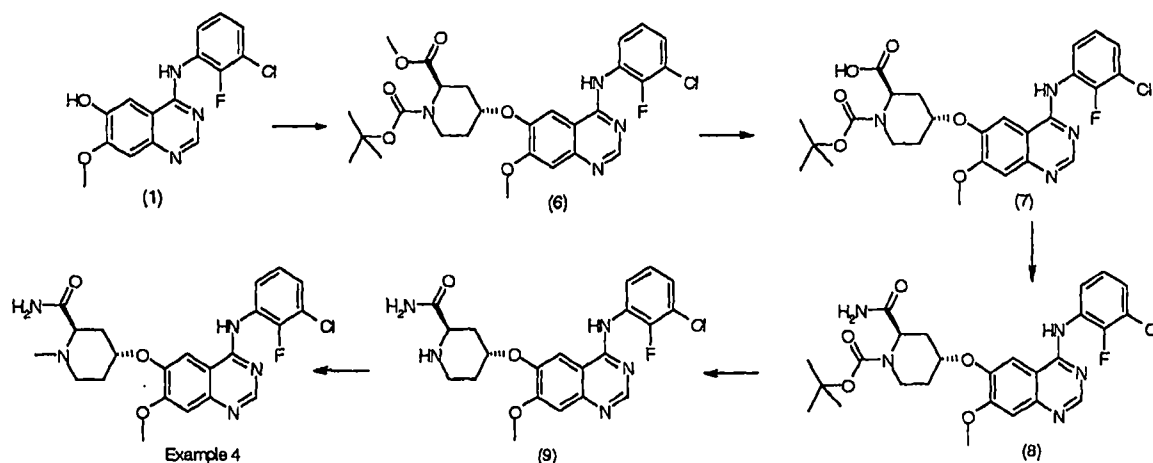
7.27 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺460.1.

Example 4

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxamide



The title compound was prepared as shown in scheme B:



Scheme B

10

Molecular sieves (0.5 g) followed by aqueous formaldehyde (1 ml) were added to a stirred solution of (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxamide (**9**) (0.102 g, 0.23 mmol) in DCM-AcOH (10:1 ml) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1-2 minutes before solid sodium triacetoxyborohydride (0.10 g, 0.463 mmol) was added portionwise over 5 minutes. The reaction was essentially complete after all the sodium triacetoxyborohydride reducing agent had been added. DCM was added (20 ml) and the reaction was carefully neutralised with saturated aqueous NaHCO₃(aq). The organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated to a yellow foam. The residue was purified by preparative LCMS (standard basic conditions) to give the title product as a white solid (0.85 g, 80%): ¹H NMR Spectrum:

20

(DMSO d_6) 1.87-1.92 (m, 3H), 2.07-2.09 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 459.9.

The starting material (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxamide (**9**) was prepared as follows:

DTAD (7.26 g, 31.5 mmol) dissolved in 50 ml of DCM was added over a period of 10 minutes to a stirred suspension of 4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-ol (5.00 g, 15.7 mmol), triphenylphosphine (8.57 g, 62.6 mmol) and (2*R*,4*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidine-2-carboxylic acid methyl ester (ex ACROS, 5.42 g, 20.9 mmol) in DCM (150 ml) at -15°C (acetone/ice). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours, concentrated to approximately 50 ml and purified directly by flash chromatography (silica gel, eluting with a gradient from 100% DCM to DCM/EtOAc (80/20) to DCM/EtOAc (50/50) to give 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1,2-dicarboxylate (**6**) (5.5 g, 81%) as a white foam; ¹H NMR Spectrum: (DMSO d_6) 1.47-1.53 (m, 11H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 561.1.

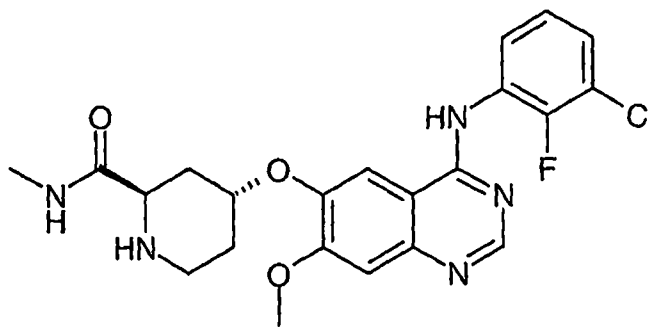
A stirred solution of 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1,2-dicarboxylate (**6**) (6.5 g, 11.6 mmol) in THF (35 ml) and water (35 ml) was prepared at room temperature then cooled to 0°C and solid LiOH.H₂O (0.53 g, 12.7 mmol) was added. The reaction was allowed to stir at room temperature for 3 hours, acidified with acetic acid and extracted with DCM. The resulting residue was evaporated to dryness, azeotroped with toluene (3 x 50 ml) and dried to a constant weight to give (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylic acid (**7**) (5.35 g, 84%), which was used without further purification; Mass Spectrum: (M+H)⁺ 547.1.

A stirred solution of (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylic acid (**7**) (0.13 g, 0.232 mmol) in THF (5 ml) was cooled to -15°C (acetone/ice). NMM (0.035 g, 0.348 mmol) was added to the solution followed by IBCF (0.041 g, 0.301 mmol). The reaction mixture was held at -15°C (the formation of the mixed anhydride was monitored by TLC (THF)). After 5-10 minutes, the reaction mixture was treated with aqueous ammonia in THF (0.2 ml)

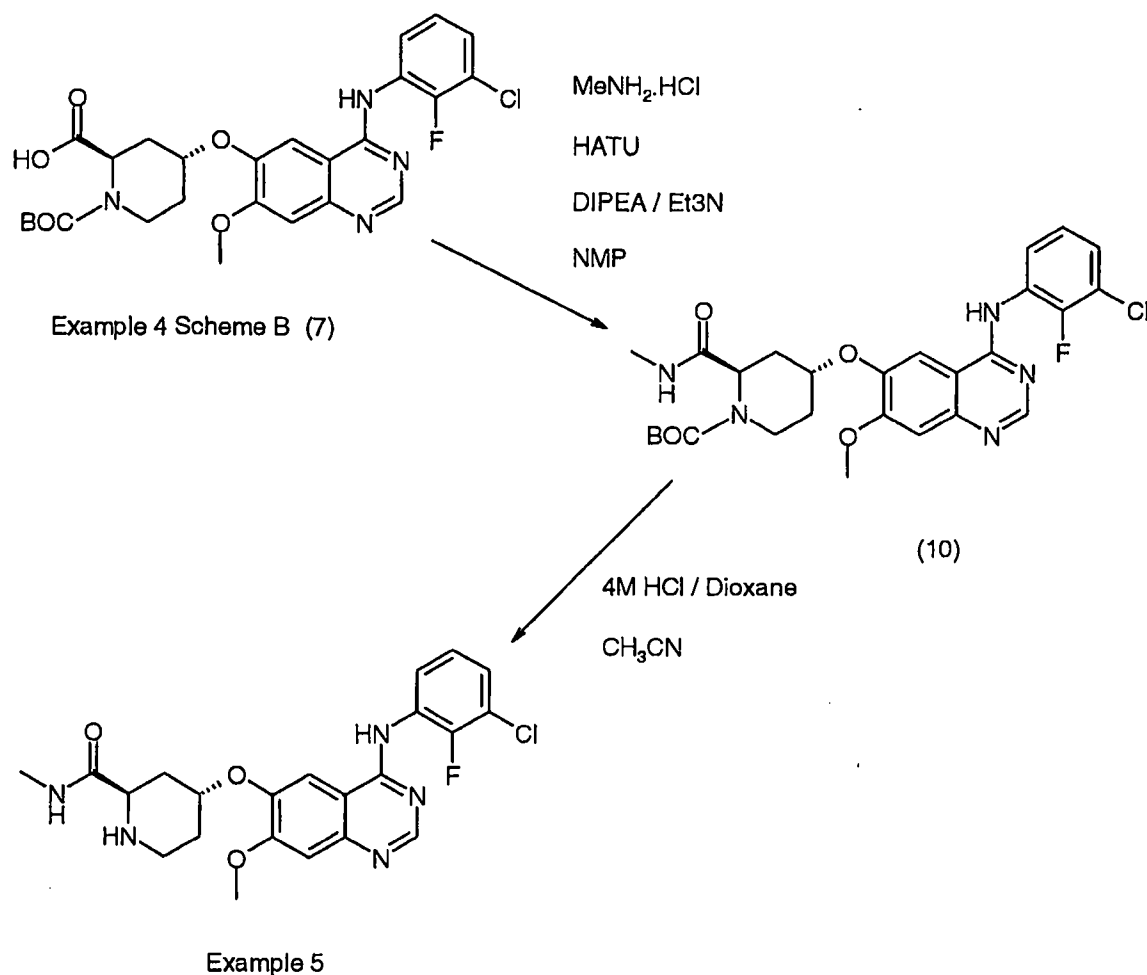
at -15°C and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was diluted with DCM (20 ml), washed with water (2 x 2 ml) and concentrated to give *tert*-butyl (2*R*,4*R*)-2-(aminocarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1-carboxylate (**8**) (0.13 g, 100%) as a pale yellow foam which was used
5 without further purification; Mass Spectrum: (M+H)⁺ 544.0.
TFA (2 ml) was added over a period of 5 minutes to a stirred solution of *tert*-butyl (2*R*,4*R*)-2-(aminocarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-1-carboxylate (0.13 g, 0.232 mmol) in DCM (2 ml) at 0°C, was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour after which
10 time, the reaction was complete. The reaction mixture was concentrated to dryness, azeotroped twice with toluene and the residue was purified by flash chromatography (silica gel, DCM-NH₃/MeOH 5%) to give (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxamide (**9**) (0.102 g, 100%) as a yellow solid; Mass Spectrum: (M+H)⁺ 446.1.

15 **Example 5**

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*-methylpiperidine-2-carboxamide



The title compound was prepared as shown in scheme C:



Scheme C

4M Hydrogen chloride (7.5ml) in dioxane was added to a stirred solution of (1) *tert*-butyl (2*R*,4*R*)-4-((4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl)oxy)-2-
 5 [(methylamino)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (4.17g) in acetonitrile (10ml) and stirred for 2 hours at room temperature. A second portion of 4M Hydrogen chloride (3.75ml) in dioxane was added and the mixture stirred a further 1 ½ hours. The reaction mixture was partitioned between ethyl acetate and saturated sodium bicarbonate solution. The organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residues were purified
 10 by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (96/4). The fractions containing the desired product were combined and evaporated. The resulting solids were triturated with iso-hexane / methylene chloride filtered and dried under high vacuum at 50°C to give the title product as a white solid (1.94g, 57%);
¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 1.67-1.82 (m, 2H); 1.83-1.94 (m, 1H); 1.98-2.08 (m, 1H);

2.59 (d, 3H); 2.74-2.83 (m, 1H); 2.90-3.01 (m, 1H); 3.48-3.55 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.83 (br s, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.23-7.30 (m, 1H); 7.43-7.57 (m, 2H); 7.75-7.81 (m, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 460.

The starting material *tert*-butyl (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-2-[(methylamino)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (**10**) was prepared as follows:

A solution of (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylic acid (4.73g) (prepared as described in Example 4 Scheme B (7)) in NMP (47ml) was cooled to 0°C. Methylamine hydrochloride (1.75g), triethylamine (4.8ml) and diisopropylethylamine (1.5ml) were then added. HATU (4.93g) was added portion-wise such that the internal temperature remained <10°C and the reaction mixture was left to stand over-night. Further portions of HATU (3.0g) and diisopropylethylamine (1.5ml) were then added. After 20 minutes the reaction mixture was quenched with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate (x2).

The combined organics were washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The residues were purified by column chromatography eluting with methylene chloride/methanol (saturated with ammonia) (98.4/1.6). The fractions containing the desired product were combined and evaporated to give *tert*-butyl (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-2-[(methylamino)carbonyl]piperidine-1-carboxylate (**10**) as a yellow oil (4.18g, 86.3%); ¹H NMR Spectrum: (DMSO d₆) 1.52 (s, 10H); 1.91-2.16 (m, 3H); 2.33-2.41 (t, 1H); 2.90 (d, 3H); 2.95-3.16 (m, 1H); 3.33-3.41 (t, 1H); 4.02 (s, 3H); 4.28 (br s, 0.5H) 4.81 (br s, 0.5H); 5.07 (br s, 1H); 7.07-7.18 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 8.13-8.34 (m, 3H); 8.66 (s, 1H); Mass Spectrum: (M-H)⁻ 558.

Example 6

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate salt

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide (10.0g : 21.1 mmol, prepared as described in Example 3) was dissolved in acetonitrile (500ml) at reflux. A 1M solution of maleic acid in acetone (43ml, 43.0 mmol) was added. The mixture was concentrated to remove acetone, cooled to room temperature and the solids collected by filtration. This amorphous material was slurried in ethyl acetate (400ml) and heated at 50°C over the weekend (approximately 65 hours). The

M

mixture was then concentrated to ½ volume and stirred at 50°C overnight. The resulting suspension was then cooled, filtered, washed with cold ethyl acetate (100ml) and dried at 50°C overnight under high vacuum to give the dimaleate salt of (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide
5 as a white crystalline solid (12.7g, 85.2%); ¹H NMR Spectrum: (300MHz DMSO-D₆) δ 2.01-2.19 (m, 3H); 2.41-2.46 (m, 1H); 2.66-2.70 (d, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.23-3.35 (m, 1H); 3.36-3.45 (m, 1H); 3.91-4.00 (m, 1H); 3.99 (s, 3H); 4.88 (s, 1H); 6.12 (s, 4H); 7.24-7.33 (m, 2H); 7.46-7.55 (m, 2H); 7.90 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.67-8.74 (br q, 1H); 9.46-9.92 (br s, 1H).

X-ray powder diffraction patterns of the dimaleate salt were determined by mounting a
10 sample of the crystalline salt on Siemens single silicon crystal (SSC) wafer mounts and spreading out the sample into a thin layer with the aid of a microscope slide. The sample was spun at 30 revolutions per minute (to improve counting statistics) and irradiated with X-rays generated by a copper long-fine focus tube operated at 40kV and 40mA with a wavelength of 1.5406 angstroms on a Bruker D5000 powder X-ray diffractometer. The collimated X-ray
15 source was passed through an automatic variable divergence slit set at V20 and the reflected radiation directed through a 2mm antiscatter slit and a 0.2 mm detector slit. The sample was exposed for 1 second per 0.02 degree 2-theta increment (continuous scan mode) over the range 2 degrees to 40 degrees 2-theta in theta-theta mode. The running time was 31 minutes and 41 seconds. The instrument was equipped with a scintillation counter as detector.
20 Control and data capture was by means of a Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation operating with Diffract+ software. Data were collected over the range 2-theta 2 - 40°, in increments of 2-theta 0.02°, with 4s per increment.

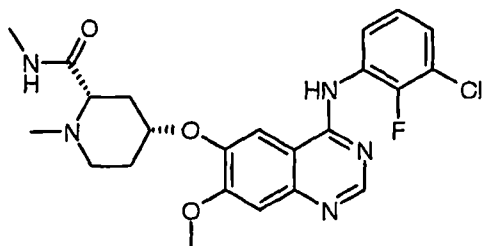
The X-ray powder diffraction pattern for the dimaleate salt is shown in Figure 1.

Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was conducted on the dimaleate salt
25 using a Mettler DSC820e. Samples of typically less than 5mg of material contained in a 40mm aluminium pan fitted with a pierced lid was heated over the temperature range 25°C to 325°C at a constant heating rate of 10°C per minute. A purge gas using nitrogen was used - flow rate 100 ml per minute.

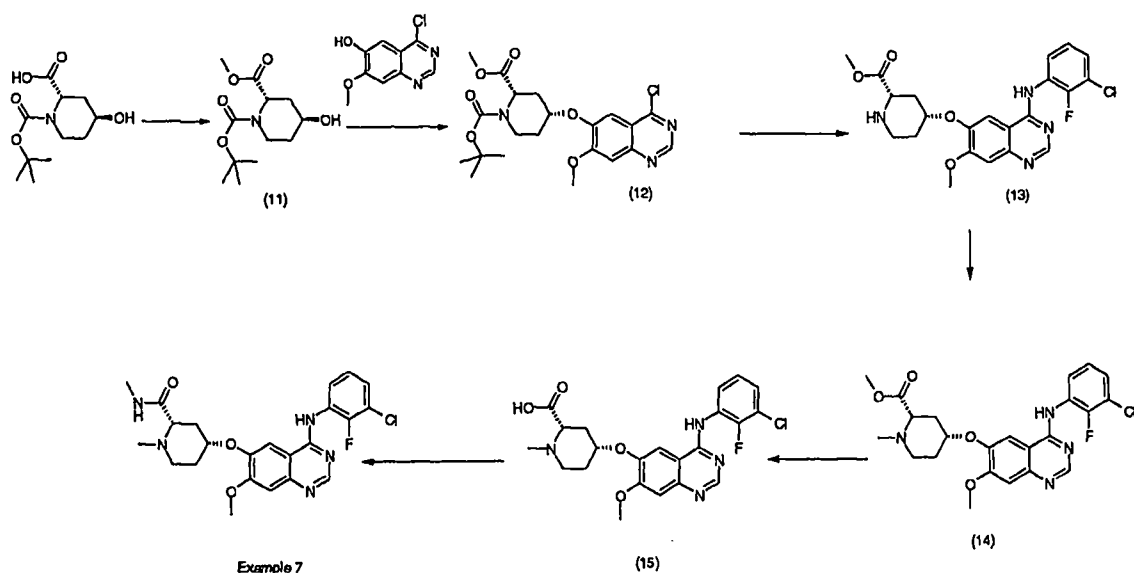
The DSC trace is shown in Figure 2. The onset temperature of the melting endotherm
30 was in the range of 175-182°C. The peak of the melting endotherm was in the range of 180-187°C.

Example 7

(2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide



5 The title compound was prepared as shown in Scheme D



Scheme D

(2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxylic acid (**15**) (145mg, 0.32mmol) was dissolved in DMF (10ml) under nitrogen. Triethylamine (0.13ml, 0.95mmol) was added, followed by DIPEA (0.055ml, 0.32mmol) and methylamine hydrochloride (0.043g, 0.63mmol). The mixture was cooled in an ice/water bath and HATU (180mg, 0.47mmol) was then added portionwise such that the temperature remained < 10°C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and evaporated to dryness. The residues were dissolved in EtOAc, washed with water (10ml), brine (10ml), dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crudes were purified by column chromatography eluting with increasingly polar mixtures of methylene chloride/methanol (100/0-90/10). Fractions containing the desired product were combined and evaporated. The resulting solids were dissolved in methanol, loaded onto an SCX column and eluted with

MeOH (20ml) followed by 7N NH₃ in MeOH. Appropriate fractions were combined and evaporated to give the title product as a white solid (69mg, 40%): ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) δ1.63 - 1.69 (2H, m), 2.15 - 2.21 (6H, m), 2.55 - 2.62 (4H, m), 2.93 - 2.98 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.43 - 4.51 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.68 - 7.72 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.57 (1H, s); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 474.

The starting material (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxylic acid (**15**) was prepared as follows:

(2*S*, 4*S*)-N Boc-4-hydroxy piperidine-2 carboxylic acid benzylamine salt (0.5g) was dissolved in methanol and loaded onto a SCX column. This was eluted with methanol (20ml). The combined filtrates were evaporated *in vacuo* to give a gum (405mg). This was dissolved in DMF (5ml). Iodomethane (0.107ml, 1.7mmol) was added and the resulting mixture cooled to 0°C. Cesium carbonate (647mg, 1.98mmol) was added in one portion and the mixture stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was partitioned between water (10ml) and DCM (3x10ml). The combined organics were washed with brine (10ml), dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxypiperidine-1,2-dicarboxylate (**11**) as a clear gum (347mg, 81%): ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) δ1.39 - 1.50 (10H, m), 1.60 - 1.66 (1H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 2.40 - 2.49 (1H, m), 2.96 - 3.10 (1H, m), 3.65 (1H, t), 3.73 (3H, s), 3.95 - 4.18 (1H, m), 4.82 - 5.06 (1H, m).

A solution of DEAD (0.329ml, 2.08mmol) in DCM (2ml) was added to as stirred suspension of 4-chloro-7-methoxyquinazolin-6-ol (283mg, 1.74mmol prepared as described in Example 16 of WO03/082831), 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*S*,4*S*)-4-hydroxypiperidine-1,2-dicarboxylate (**11**) (450mg, 2.08mmol) and triphenylphosphine (547mg, 2.098mmol) in DCM (10ml), such that the internal temperature remained < 30°C. The reaction mixture was stirred overnight and evaporated to dryness. The residues were purified by column chromatography on SiO₂ eluting with increasingly polar mixtures of DCM/methanol (100/0-95/5). The fractions containing the desired product were combined and evaporated to give 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*S*,4*R*)-4-[(4-chloro-7-methoxyquinazolin-6-yl)oxy]piperidine-1,2-dicarboxylate (**12**) as a gum (478mg, 79%): ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) δ1.39 - 1.46 (10H, m), 1.73 - 1.84 (1H, m), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.10 - 2.18 (1H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 3.15 - 3.40 (3H, m), 3.74 - 3.85 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.61 - 4.73 (1H, m), 5.06 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.97 (1H, s); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 452.

1-*tert*-butyl 2-methyl (2*S*,4*R*)-4-[(4-chloro-7-methoxyquinazolin-6-yl)oxy]piperidine-1,2-dicarboxylate (**12**) (0.45g, 1.0mmol) was dissolved in MeCN (11ml) under nitrogen. 3-Chloro-2-fluoroaniline (153mg, 1.05mmol) was then added followed by 4M HCl in dioxane (1.2ml). The resulting mixture was heated overnight at 60°C. The reaction mixture was cooled
5 to -8°C and the resulting solids collected by filtration and washed with diethylether. The solids were dissolved in methanol, loaded onto an SCX column and eluted with methanol followed by 7N NH₃ in MeOH. Appropriate fractions were combined and evaporated. The residues were purified by column chromatography on SiO₂ eluting with increasingly polar mixtures of DCM/methanol (100/0-95/5). The fractions containing the desired product were
10 combined and evaporated to give methyl (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylate (**13**) as a clear gum (316mg, 69%): ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) δ1.45 - 1.58 (2H, m), 2.02 - 2.11 (1H, m), 2.32 - 2.40 (1H, m), 2.57 - 2.67 (1H, m), 3.08 - 3.13 (1H, m), 3.42 - 3.48 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.54 - 4.64 (1H, m), 7.05 - 7.10 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.48 - 7.57 (2H, m), 7.85
15 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.56 (1H, s); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 461.

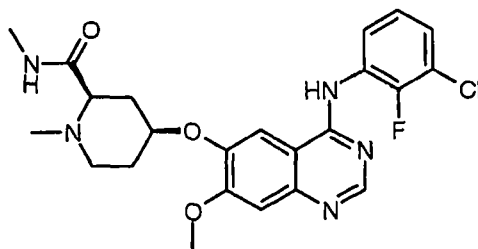
Methyl (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylate (**13**) (0.35g, 0.76mmol) was dissolved in a solution of 15% Acetic acid/methylene chloride (6.1ml). To this was then added powdered 4A° molecular sieves (0.63g) and the resulting suspension stirred for 5 minutes. 37% formaldehyde in water
20 (0.56ml) was added drop-wise and the mixture stirred a further 2 minutes. Sodium triacetoxymethylborohydride (0.29g) was added in one portion. The reaction mixture was stirred a further 2 hours at room temperature, filtered and evaporated. The residues were partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The combined organics were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The
25 crudes were purified by column chromatography on SiO₂ eluting with increasingly polar mixtures of DCM/methanol (100/0-95/5). The fractions containing the desired product were combined and evaporated to give methyl (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxylate (**14**) as a foam (252mg, 70%): ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) δ1.72 - 1.78 (2H, m), 2.05 - 2.35 (6H, m), 2.95 - 3.04
30 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.51 - 4.59 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.29 - 7.31 (1H, m), 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.55 (1H, s); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 475.

2N NaOH (1.3ml, 2.66mmol) was added to a solution of methyl (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-

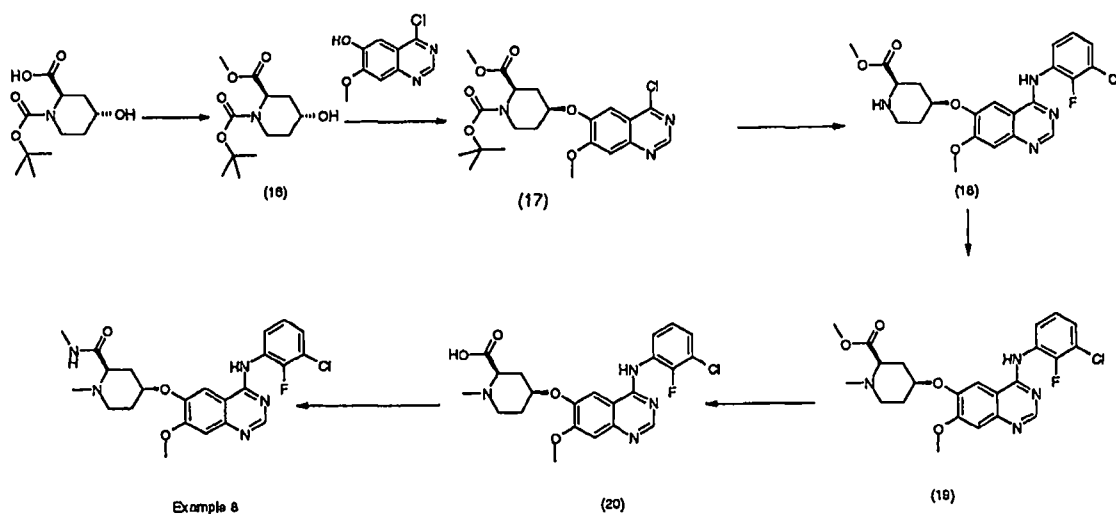
- carboxylate (**14**) (0.252g, 0.53mmol) in THF (5ml) and methanol (1ml). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and evaporated to dryness. The residues were dissolved in water (10ml) and the solution acidified to pH6 with 2N HCl. The resulting solids were collected by filtration, washed with water (5ml) followed by diethylether (5ml) and dried under vacuum to give (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxylic acid (**15**) as a cream solid (145mg, 59%): ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) δ 1.72 - 1.90 (2H, m), 2.20 - 2.31 (1H, m), 2.40 - 2.55 (1H + DMSO, m), 2.66 (3H, s), 2.84 - 2.94 (1H, m), 3.10 - 4.10 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.56 - 4.60 (1H, m), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.48 - 7.55 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.40 (1H, s);
- 10 Mass Spectrum: (M+H)⁺ 461.

Example 8

(2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide



- 15 The title compound was prepared as shown in Scheme E



Scheme E

(2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxylic acid (**20**) was coupled with methylamine hydrochloride analogously as for the equivalent step in Example 7 to give the title compound (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide: ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) δ1.63 - 1.72 (2H, m), 2.15 - 2.21 (6H, m), 2.55 - 2.62 (4H, m), 2.93 - 2.98 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.43 - 4.51 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.68 - 7.72 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.57 (1H, s); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 474.

The starting material (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxylic acid (**20**) was prepared as follows:

(2*R*, 4*R*)-*N* Boc-4-hydroxy piperidine-2 carboxylic acid benzylamine salt was reacted analogously as for the equivalent step in Example 7 to give 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*R*,4*R*)-4-hydroxypiperidine-1,2-dicarboxylate (**16**): ¹H NMR Spectrum: (CDCl₃) δ1.30 - 1.50 (10H, m), 1.60 - 1.65 (2H, m), 1.89 - 1.94 (1H, m), 2.40 - 2.49 (1H, m), 2.95 - 3.05 (1H, m), 3.63 - 3.70 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.96 - 4.18 (1H, m), 4.84 - 5.02 (1H, m).

1-*tert*-butyl 2-methyl (2*R*,4*R*)-4-hydroxypiperidine-1,2-dicarboxylate (**16**) was coupled to 4-chloro-7-methoxyquinazolin-6-ol analogously as for the equivalent step in Example 7 to give 1-*tert*-butyl 2-methyl (2*R*,4*S*)-4-[(4-chloro-7-methoxyquinazolin-6-yl)oxy]piperidine-1,2-dicarboxylate (**17**): ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) δ1.39 - 1.46 (10H, m), 1.73 - 1.84 (1H, m), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.10 - 2.18 (1H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 3.15 - 3.40 (3H, m), 3.74 - 3.85 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.61 - 4.73 (1H, m), 5.06 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.97 (1H, s); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 452.

1-*tert*-butyl 2-methyl (2*R*,4*S*)-4-[(4-chloro-7-methoxyquinazolin-6-yl)oxy]piperidine-1,2-dicarboxylate (**17**) was reacted with 3-Chloro-2-fluoroaniline analogously as for the equivalent step in Example 7 to give methyl (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylate (**18**): ¹H NMR Spectrum: (DMSO-d₆) δ1.45 - 1.56 (2H, m), 2.03 - 2.12 (1H, m), 2.31 - 2.38 (1H, m), 2.60 - 2.67 (1H, m), 3.08 - 3.15 (1H, m), 3.44 - 3.48 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.55 - 4.63 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.26 - 7.32 (1H, m), 7.48 - 7.58 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.56 (1H, s); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 461.

Methyl (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)piperidine-2-carboxylate (**18**) was reacted analogously as for the equivalent step in

WD

Example 7 to give methyl (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxylate (**19**): ¹H NMR Spectrum: (DMSO-*d*₆) δ1.68 - 1.77 (2H, m), 2.07 - 2.14 (1H, m), 2.17 - 2.21 (5H, m), 2.91 - 3.03 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.50 - 4.59 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.48 - 7.57 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.54 (1H, s); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 475.

Methyl (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxylate (**19**) was hydrolysed analogously as for the equivalent step in Example 6 to give (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxylic acid (**20**): ¹H NMR Spectrum: (DMSO-*d*₆) δ1.72 - 1.90 (2H, m), 2.20 - 2.31 (1H, m), 2.45 - 2.55 (1H + DMSO, m), 2.66 (3H, s), 2.84 - 2.94 (1H, m), 3.27 - 3.34 (1H, m), 3.48 - 3.49 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.56 - 4.60 (1H, m), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.48 - 7.55 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.40 (1H, s); Mass Spectrum: (M+H)⁺ 461.

Prophetic Pharmaceutical compositions

The following illustrate representative pharmaceutical dosage forms of the invention as defined herein (the active ingredient being termed "Compound X"), for therapeutic or prophylactic use in humans:

20	(a)	Tablet I	mg/tablet
		Compound X.....	100
		Lactose Ph.Eur.....	182.75
		Croscarmellose sodium.....	12.0
		Maize starch paste (5% w/v paste).....	2.25
		Magnesium stearate.....	3.0
30	(b)	Injection I	(50 mg/ml)
		Compound X.....	5.0% w/v
		1M Sodium hydroxide solution.....	15.0% v/v
		0.1M Hydrochloric acid (to adjust pH to 7.6)	
		Polyethylene glycol 400.....	4.5% w/v
		Water for injection to 100%.	

91

WO 2006/090163

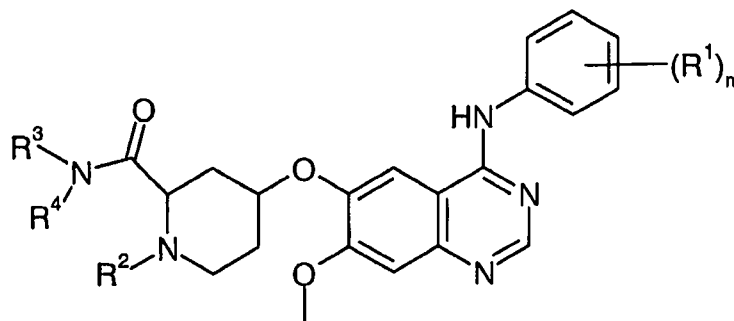
PCT/GB2006/000656

- 85 -

The above formulations may be prepared by conventional procedures well known in the pharmaceutical art. For example the tablet may be prepared by blending the components together and compressing the mixture into a tablet.

CLAIMS

1. A quinazoline derivative of the formula I:

**I**

wherein:

m is 1, 2 or 3;

each R¹, which may be the same or different, is halogeno;

R² is selected from hydrogen and (1-4C)alkyl;

R³ is hydrogen; and

R⁴ is selected from hydrogen and (1-4C)alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

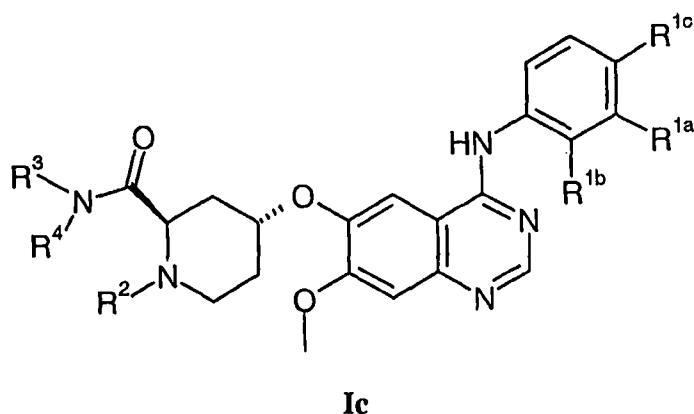
2. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein **R²** is (1-4C)alkyl.

3. A quinazoline derivative according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein **R²** and **R⁴** are methyl.

4. A quinazoline derivative according to any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula I is selected from 3-chloro-2-fluoroanilino, 3-chloro-4-fluoroanilino and 3-bromo-2-fluoroanilino.

5. A quinazoline derivative according to any one of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the anilino group at the 4-position on the quinazoline ring in formula I is 3-chloro-2-fluoroanilino.

6. A quinazoline derivative according to claim 1 of the formula **Ic**:



wherein:

- 5 **R^{1a}** is chloro or bromo;
R^{1b} is hydrogen and **R^{1c}** is fluoro; or
R^{1c} is hydrogen and **R^{1b}** is fluoro;
R² is hydrogen or (1-3C)alkyl;
R³ is hydrogen;
 10 **R⁴** is hydrogen or methyl;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A quinazoline derivative according to claim 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein **R²** is methyl.

- 15 8. A quinazoline derivative according to claim 6 or claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein **R⁴** is methyl.

9. A quinazoline derivative according to any one of claims 6 to 8, or a pharmaceutically
 20 acceptable salt thereof, wherein **R^{1a}** is chloro, **R^{1b}** is fluoro and **R^{1c}** is hydrogen.

10. A quinazoline derivative according to claim 1 which is 4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-N,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 25 11. A quinazoline derivative according to claim 1 selected from;

9-

- (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide;
(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide;
5 (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxamide;
(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-1-methylpiperidine-2-carboxamide;
(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*-
10 methylpiperidine-2-carboxamide;
(2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide; and
(2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide;
15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
12. A salt of a quinazoline derivative of the Formula I according to any one of the preceding claims formed with maleic acid.
- 20 13. A salt of (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide formed with maleic acid.
14. A salt according to claim 12 or claim 13, which salt is a dimaleate salt.
- 25 15. A crystalline salt according to any one of claims 12 to claim 14.
16. A pharmaceutical composition which comprises a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined in any one of the preceding claims in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.
- 30 17. A quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one of the preceding claims, for use as a medicament.

18. Use of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 15 in the manufacture of a medicament for use in the production of an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal such as man.

5 19. Use of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined in any one claims 1 to 15 in the manufacture of a medicament for use in the prevention or treatment of those tumours which are sensitive to inhibition of EGF receptor tyrosine kinases that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation of tumour cells.

10

20. A method for producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in any one claims 1 to 15.

15

21. A method for the prevention or treatment of a tumour which is sensitive to inhibition of EGF receptor tyrosine kinases, that are involved in the signal transduction steps which lead to the proliferation and/or survival of tumour cells, in a warm-blooded animal in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a quinazoline
20 derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined in any one claim 1 to 15.

22. A method for providing a selective EGFR tyrosine kinase inhibitory effect in a warm-blooded animal in need thereof which comprises administering to said animal an effective
25 amount of a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof as defined in any one of claims 1 to 15.

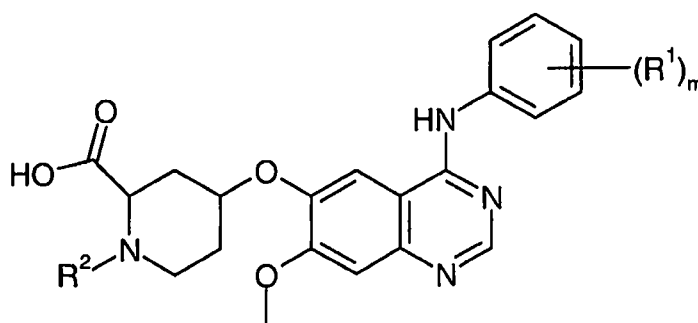
23. A method for treating a hyperproliferative disorder in a warm-blooded animal in need of such treatment, which comprises administering to said animal an effective amount of a
30 quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof, as defined in any one of claims 1 to 15.

af

24. A process for preparing a quinazoline derivative of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined in claim 1, which process comprises:

Process (a):

the reaction of a compound of the formula II, or a reactive derivative thereof:



5

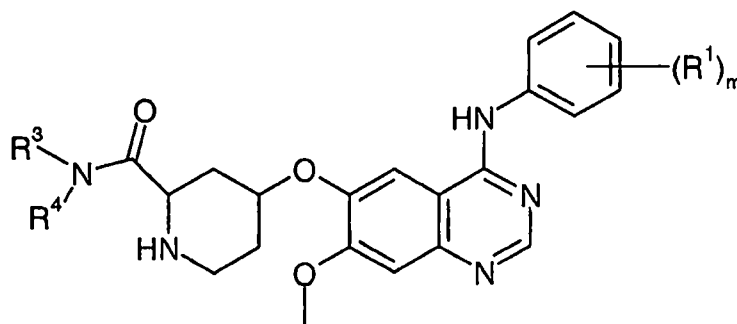
II

wherein R¹, R² and m are as defined in claim 1 and wherein any functional group in the compound of formula II is protected if necessary,

10 with a compound of the formula NH₂R⁴, or a suitable salt thereof, wherein R⁴ is as defined in claim 1; or

Process (b)

the alkylation of a compound of the formula I':



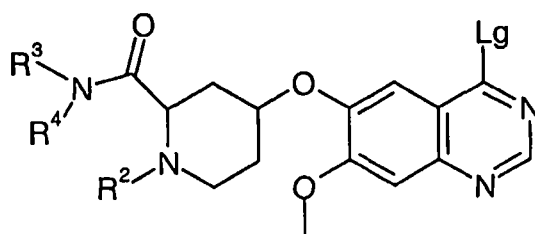
15

I'

wherein R¹, R³, R⁴ and m are as defined in claim 1, and wherein any functional group in the compound of formula I' is protected if necessary; or

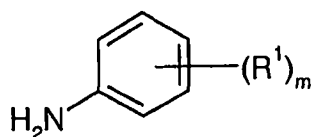
Process (c)

by reacting a compound of the formula III:



III

wherein R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1, Lg is a displaceable group, and
 wherein any functional group in the compound of formula III is protected if necessary,
 5 with a compound of the formula IV:

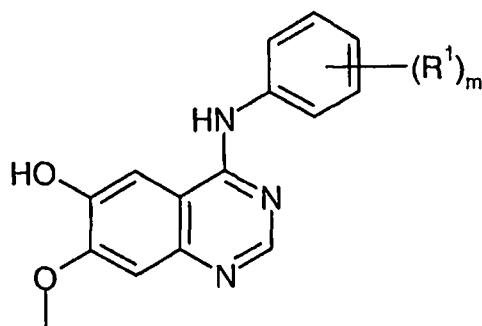


IV

wherein R^1 and m are as defined in claim 1; or

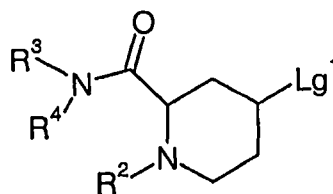
Process (d)

10 by reacting a compound of the formula V:



V

wherein R^1 and m are as defined in claim 1, and wherein any functional group in the
 15 compound of formula V is protected if necessary,
 with a compound of the formula VI:



VI

af

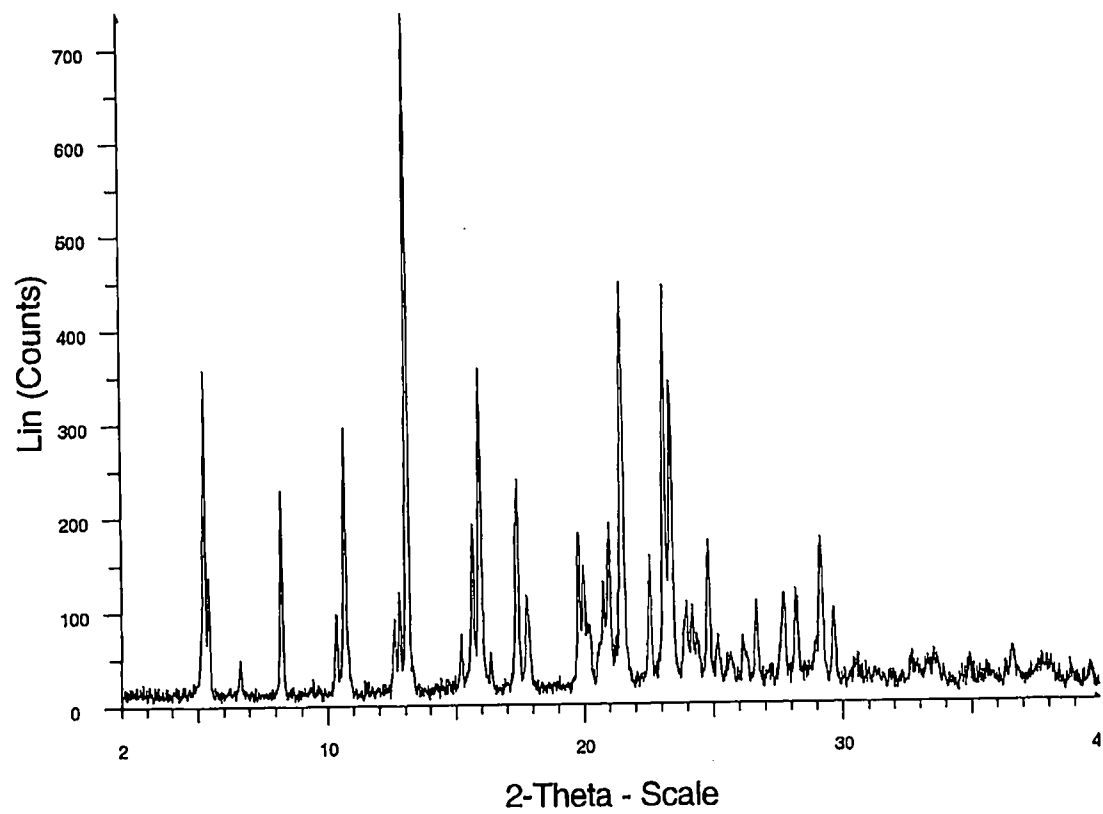
wherein Lg^1 is a displaceable group and R^2 , R^3 and R^4 are as defined in claim 1, and wherein any functional group in the compound of formula VI is protected if necessary; and thereafter, if necessary (in any order):

- (i) removing any protecting groups; and
- 5 (ii) forming a pharmaceutically acceptable salt of the quinazoline derivative of formula I.

cey

Figure 1

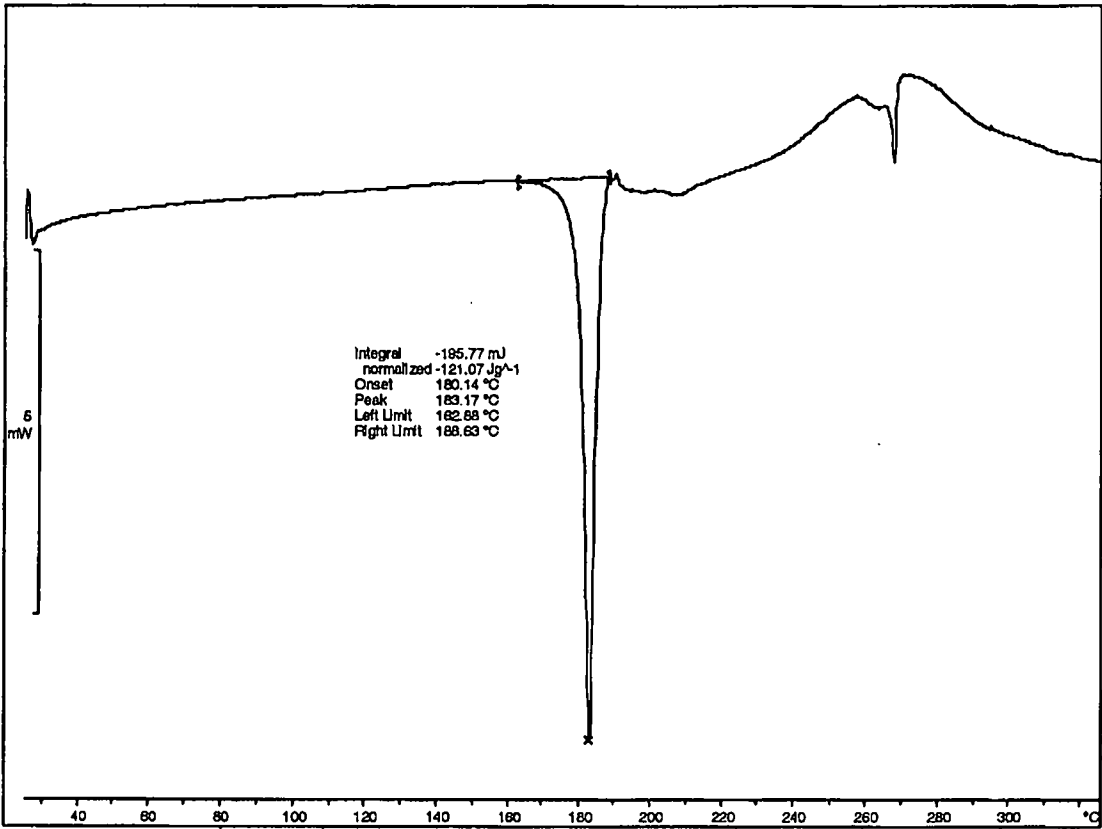
XRPD pattern of (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate salt



100

Figure 2

DSC trace of (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-chloro-2-fluorophenyl)amino]-7-methoxyquinazolin-6-yl}oxy)-*N*,1-dimethylpiperidine-2-carboxamide dimaleate salt



101 INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/000656

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 A61K31/517 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/082831 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; HENNEQ) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application page 4, line 32 - page 5, line 6 examples 2,4,24,25,46 claim 1	1-24
A	WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; JUNG, B) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application page 1, lines 5-16 claim 1	1-24
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 May 2006		Date of mailing of the international search report 06/06/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Samsam Bakhtiary, M

10✓

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/000656

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/012290 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; HENNEQ) 10 February 2005 (2005-02-10) claim 1 -----	1-24

107

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/000656

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 20-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2006/000656

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03082831	A	09-10-2003	AU 2003214443 A1	13-10-2003
			BR 0308670 A	01-02-2005
			CA 2479642 A1	09-10-2003
			CN 1656081 A	17-08-2005
			EP 1487806 A1	22-12-2004
			JP 2005529092 T	29-09-2005
			MX PA04009486 A	25-01-2005
			US 2005215574 A1	29-09-2005
WO 03082290	A	09-10-2003	AU 2003226705 A1	13-10-2003
			BR 0308902 A	04-01-2005
			CA 2476008 A1	09-10-2003
			CN 1642552 A	20-07-2005
			EP 1492536 A1	05-01-2005
			HR 20040898 A2	31-10-2005
			JP 2005529090 T	29-09-2005
			MX PA04009536 A	25-01-2005
WO 2005012290	A	10-02-2005	AU 2004261477 A1	10-02-2005
			CA 2533345 A1	10-02-2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

31 de agosto de 2006 (31.08.2006)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT WO 2006/090163 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2006/000656

(22) Fecha de Presentación Internacional:

24 de febrero de 2006 (24.02.2006)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:

0504018.3 26 de febrero de 2005 (26.02.2005) GB

0506657.6 31 de marzo de 2005 (31.03.2005) GB

0524001.5 25 de noviembre de 2005 (25.11.2005) GB

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MC, MD, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SN, SY, SZ, TD, TG, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW únicamente): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

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

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): **HALSALL, Christopher, Thomas** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). **HENNEQUIN,**

Laurent, Francois, Andre [FR/FR]; AstraZeneca, Z.I. La Pompelle BP 1050, F-51689 Reims, Cedex 2 (FR). **PLOWRIGHT, Alleyn, Thomas** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). **STOREY, Richard** [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB). **LENNON, Kieran** [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB).

(74) Agente: **GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;** Astrazeneca AB, SE-151 85 Södertälje (SE).

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

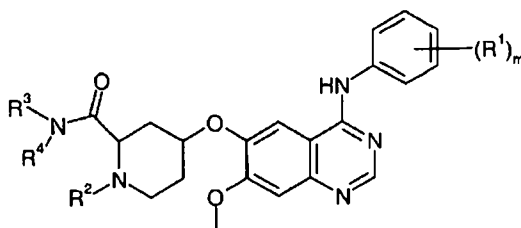
(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

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



(I)

(57) Extracto: La invención concierne a derivados de quinazolina de la Fórmula (I), o a sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y m son como se definen en la descripción; a procesos para su preparación; a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en la fabricación de un medicamento para proporcionar un efecto anti-proliferativo. Se espera que los derivados de quinazolina de Fórmula (I) sean útiles en el tratamiento de enfermedades tales como ciertas neoplasias malignas mediadas por tirosina cinasas de receptor erbB, particularmente la tirosina cinasa EGFR.

WO 2006/090163 A1

DERIVADOS DE QUINAZOLINA COMO INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA

La invención concierne a ciertos derivados novedosos de quinazolina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus ésteres farmacéuticamente aceptables, los cuales poseen actividad anti-neoplásica y, en consecuencia, son útiles en métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención atañe igualmente a procesos para la manufactura de dichos derivados de quinazolina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en métodos terapéuticos, por ejemplo en la manufactura de medicamentos para empleo en la prevención o tratamiento de enfermedad de tumor sólido en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Las células eucarióticas responden continuamente a múltiples señales extracelulares diversas que permiten la comunicación entre células en un organismo. Estas señales regulan una amplia variedad de respuestas físicas en la célula, incluidas la proliferación, diferenciación, apoptosis y motilidad. Las señales extracelulares adoptan la forma de una heterogénea variedad de factores solubles incluidos los factores de crecimiento, así como factores paracrinós y endocrinós. Enlazándose a receptores específicos de transmembrana, estos ligandos integran la señal extracelular a las vías de señalización intracelular, transduciendo en consecuencia la señal a través de la membrana plasmática y permitiendo que la célula individual responda a sus señales extracelulares. Muchos de estos procesos de transducción de señales utilizan el proceso reversible de la fosforilación de proteínas, implicadas en la promoción de estas respuestas celulares diversas. El estado de fosforilación de proteínas elegidas como dianas se regula por cinasas específicas y fosfatasas que son responsables de la regulación de aproximadamente un tercio de todas las proteínas codificadas por el genoma mamífero. Como la fosforilación es un mecanismo regulador tan importante en el proceso de transducción de señales, no es sorprendente, por lo tanto, que aberraciones en estas vías intracelulares tengan como resultado un crecimiento y diferenciación celular anormal y

promuevan así la transformación celular (reseñada en Cohen *et al.*, Curr Opin Chem Biol. 1999, 3, 459-465).

Se ha demostrado ampliamente que un número de estas tirosina cinasas son mutadas en formas constitutivamente activas, y/o cuando se sobreexpresan, resultan en la transformación de una variedad de células humanas. Estas formas mutadas y sobreexpresadas de la cinasa están presentes en una gran proporción de tumores humanos (evaluados en Kolibaba *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248). Como las tirosina cinasas desempeñan un papel fundamental en la proliferación y diferenciación de una variedad de tejidos, se ha centrado una gran atención en estas enzimas en el desarrollo de novedosas terapias anti-neoplásicas. Esta familia de enzimas se divide en dos grupos – tirosina cinasas de receptor y tirosina cinasas de no receptor, verbigracia. Receptores EGF y la familia SRC respectivamente. A partir de los resultados de un gran número de estudios, incluido el Proyecto Genoma Humano, se han identificado alrededor de 90 tirosina cinasas en el genoma humano: de éstas 58 son del tipo receptor y 32 son del tipo no receptor. Éstas pueden clasificarse en 20 sub-familias de tirosina cinasa de receptor y 10 de tirosina cinasa de no receptor (Robinson *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 5548-5557).

Las tirosina cinasas de receptor son de particular importancia en la transmisión de señales mitogénicas que inician la replicación celular. Estas enormes glucoproteínas, que se extienden por toda la membrana plasmática de la célula, poseen un dominio de fijación extracelular para sus ligandos específicos (tales como el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) para el Receptor EGF). La fijación del ligando tiene como resultado la activación de la actividad enzimática cinasa del receptor que se codifica por la porción intracelular del receptor. Esta actividad fosforila aminoácidos de tirosina claves en proteínas tomadas como dianas, resultando en la transducción de señales proliferantes a través de la membrana plasmática de la célula.

Se sabe que la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, las cuales incluyen EGFR, erbB2, erbB3 y erbB4, están implicadas frecuentemente en

inducir la proliferación y supervivencia de células tumorales (reseñadas en Olayioye *et al.*, EMBO J., 2000, 19, 3159). Un mecanismo en el cual puede lograrse esto es mediante la sobreexpresión del receptor en el nivel proteínico, generalmente como resultado de la amplificación de genes. Esto ha sido observado en muchos cánceres humanos comunes (reseñados en Klapper *et al.*, Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25) tales como cáncer de mama (Sainsbury *et al.*, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin *et al.*, Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon *et al.*, Science, 1989, 244, 707; Klijn *et al.*, Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73 y reseñado en Salomon *et al.*, Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183), cánceres pulmonares amicrocíticos (NSCLCs) incluidos adenocarcinomas (Cerny *et al.*, Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi *et al.*, Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch *et al.*, Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850) así como otros cánceres pulmonares (Hendler *et al.*, Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki *et al.*, Oncol. Rep., 2000, 7, 603), cáncer de vejiga (Neal *et al.*, Lancet, 1985, 366; Chow *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhau *et al.*, Mol Carcinog., 3, 254), cáncer esofágico (Mukaida *et al.*, Cancer, 1991, 68, 142), cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o gástrico (Bolen *et al.*, Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic *et al.*, Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross *et al.*, Cancer Invest., 2001, 19, 554), cáncer de la próstata (Visakorpi *et al.*, Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar *et al.*, 2000, 32, 73; Scher *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866), leucemia (Konaka *et al.*, Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero *et al.*, Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174), ovárico (Hellstrom *et al.*, Cancer Res., 2001, 61, 2420), de cabeza y cuello (Shiga *et al.*, Head Neck, 2000, 22, 599) o cáncer pancreático (Ovotny *et al.*, Neoplasma, 2001, 48, 188). En la medida en que se estudien más tejidos tumorales humanos para detectar la expresión de la familia erbB de tirosina cinasas de receptor, se espera que su prevalencia e importancia, ampliamente difundidas, se intensificarán aún más en el futuro.

Como consecuencia de esta regulación incorrecta de uno o más de estos receptores, se cree en gran medida que muchos tumores se vuelven

clínicamente más intensivos y, por lo tanto, se correlacionan con un pronóstico más inadecuado para el paciente (Brabender *et al.*, Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross *et al.*, Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu *et al.*, Bioessays, 2000, 22.7, 673).

Aparte de estos descubrimientos clínicos, una profusión de información pre-clínica sugiere que la familia erbB de tirosina cinasas de receptor se encuentra implicada en la transformación celular. Esto incluye las observaciones de que muchas estirpes celulares tumorales sobreexpresan uno o más de los receptores erbB y que EGFR o erbB2, cuando se transfectan en células no tumorales, tienen la capacidad de transformar estas células. Este potencial de generar tumores ha sido comprobado todavía más, puesto que ratones transgénicos, que sobreexpresan erbB2 desarrollan espontáneamente tumores en la glándula mamaria. Además, un número de estudios pre-clínicos han demostrado que pueden inducirse efectos anti-proliferantes eliminando una o más actividades erbB mediante inhibidores de moléculas pequeñas, anticuerpos negativos o inhibidores dominantes (evaluados en Mendelsohn *et al.*, Oncogene, 2000, 19, 6550). Se ha reconocido, en consecuencia, que los inhibidores de estas tirosina cinasas de receptor deben ser valiosos como un inhibidor selectivo de la proliferación de células cancerosas de mamífero (Yaish *et al.*, Science, 1988, 242, 933, Kolibaba *et al.*, Biochimica et Biophysica Acta, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 5690-5701; Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Los inhibidores de tirosina cinasa EGFR de molécula pequeña, Iressa (también conocido como gefitinib, y ZD 1834) y Tarceva (también conocido como erlotinib) han sido aprobados para uso en el tratamiento de cáncer pulmonar amicrocítico avanzado. Más aún, los hallazgos utilizando anticuerpos inhibidores contra EGFR y erbB2 (c-225 y trastuzumab respectivamente) han demostrado que son benéficos en clínica para el tratamiento de tumores sólidos seleccionados (reseñados en Mendelsohn *et al.*, 2000, Oncogene, 19, 6550-6565).

Recientemente se han descubierto mutaciones en la bolsa de unión a ATP ("*the ATP binding pocket*") del dominio catalítico intracelular del receptor EGF en ciertos sub-conjuntos de neoplasias malignas de pulmón amicrocíticas (NSCLC, por sus siglas en inglés). La presencia de mutaciones en el receptor parecen correlacionarse con la respuesta a inhibidores de tirosina cinasa EGFR tales como gefitinib (Lynch et al, N Engl J Med 2004; 350:2129-2139; Paez et al, Science 2004; 304: 1497-1500), aunque se está haciendo evidente que los beneficios clínicos de compuestos tales como gefitinib y erlotinib no están probablemente mediados por mutaciones EGFR solas. Se ha demostrado que la estimulación de ligando se traduce en un patrón diferente de fosforilación en receptores mutados, comparado con el observado en receptores naturales y se cree que los receptores EGF mutantes transducen selectivamente señales de supervivencia, de las cuales dependen las NSCLC. La inhibición de esas señales por compuestos tales como gefitinib pueden contribuir a la eficacia de tales medicamentos (Sordella et al. Science 2004; 305: 1163-1167). En consecuencia, la inhibición de la tirosina cinasa EGF en los dos receptores, naturales y mutados, es una diana importante que se esperaría que aporte un efecto anti-cáncer.

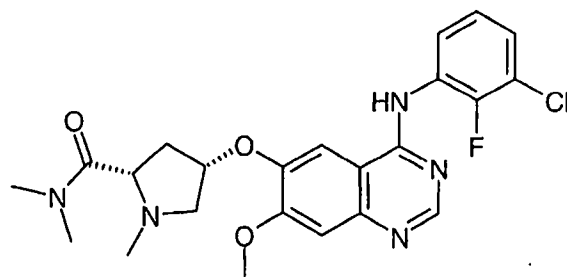
Se ha detectado la amplificación y/o actividad de miembros de las tirosina cinasas de receptor de erbB y, así, se han implicado en desempeñar un papel en un número de trastornos proliferantes no malignos tales como psoriasis (Ben-Bassat, Curr. Pharm. Des., 2000, 6, 933; Elder *et al.*, Science, 1989, 243, 811), hiperplasia prostática benigna (BPH) (Kumar *et al.*, Int. Urol. Nephrol., 2000, 32, 73), arteriosclerosis y restenosis (Bokemeyer *et al.*, Kidney Int., 2000, 58, 549). Se espera, en consecuencia, que inhibidores de tirosina cinasas de receptor tipo erbB sean útiles en el tratamiento de estos y otros trastornos no malignos de proliferación celular excesiva.

Adicionalmente, la inhibición de las tirosina cinasas de receptor tipo erbB, tales como tirosina cinasa EGFR, puede ser útil en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio, incluidas, por ejemplo, enfermedad

inflamatoria y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD, por sus siglas en inglés) (J.-H. Kim et al. Chest 2004, 126, 888, K. Takeyama et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1999, 96, 3081 and P. -R Burgel et al., Thorax 2004, 59).

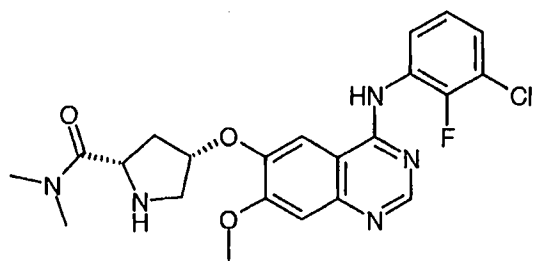
Las publicaciones de solicitud de Patente No. WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981, WO 97/30034, WO 97/30035, WO 97/38994, WO 98/13354, WO 00/55141, WO 00/56720, WO 02/41882, WO 03/82290, EP 566226 y EP 837 063 divulgan que ciertos derivados de quinazolina, que llevan un sustituyente anilino en la posición 4 y un sustituyente en la posición 6 y/o 7 poseen actividad inhibidora de tirosina cinasa de receptor.

La publicación de solicitud de Patente No. WO 03/082831 divulga compuestos de 4-(2,3-dihalogenoanilino)quinazolina sustituidos en la posición 6 por un grupo heterocicliloxi o heterociclilalcoxi, los cuales son inhibidores de tirosina cinasa erbB, particularmente EGFR. WO 03/082831 divulga como Ejemplo 25 el compuesto:

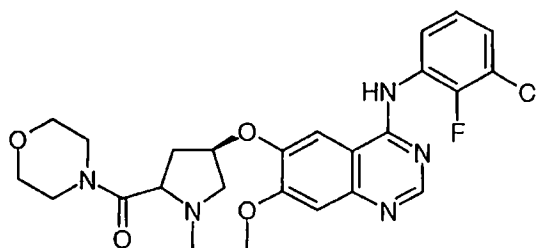


y ciertos estereoisómeros del mismo en Ejemplo 46.

WO 03/082831 divulga igualmente, como Ejemplos 24 y 47, los compuestos:



Ejemplo 24



Ejemplo 47

Subsiste, sin embargo, una necesidad de hallar otros compuestos con excelente actividad *in vivo* junto con características farmacológicas mejoradas, comparados con inhibidores conocidos de tirosina cinasa erbB, particularmente compuestos que son inhibidores selectivos de tirosina cinasa EGFR. Por ejemplo, existe una necesidad de compuestos novedosos con características ventajosas y/o mejoradas en, pero sin limitarse a, por ejemplo, (i) propiedades físicas; (ii) propiedades DMPK favorables, tales como elevada biodisponibilidad y/o mejor semivida y/o volumen propicio de distribución y/o elevada absorción; (iii) factores que disminuyan la desventaja de interacciones clínicas entre medicamentos (por ejemplo, inhibición o inducción de la enzima citocromo P450); y (iv) compuestos con una desventaja menor de prolongación del intervalo QT en pacientes, por ejemplo compuestos que son inactivos o escasamente activos en un análisis HERG.

Sorprendentemente hemos descubierto que ciertos compuestos de 4-halogenoanilinoquinazolina, que llevan ciertos grupos piperidin-4-iloxi sustituidos con carbono en C6 en el anillo de quinazolina, exhiben una combinación de propiedades favorables, tales como las descritas anteriormente, por ejemplo una elevada actividad *in vivo* junto con excelentes propiedades DMPK, incluidas elevada biodisponibilidad y buena absorción.

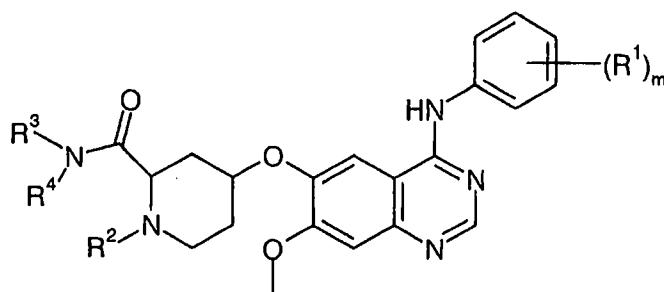
Sin querer implicar que los compuestos divulgados en la presente invención poseen actividad farmacológica únicamente en virtud de un efecto sobre un proceso biológico único, se cree que los compuestos proporcionan un efecto anti-tumoral mediante la inhibición de una o más de las familias erbB de tirosina cinasas de receptor, las cuales están involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación de células tumorales. En particular, se cree que los compuestos de la presente invención proveen un efecto anti-tumoral mediante la inhibición selectiva de tirosina cinasa EGFR.

Las referencias a receptores erbB, particularmente EGFR, utilizadas en esta solicitud tienen como finalidad incluir receptores naturales y

mutados, a menos que se indique específicamente lo contrario. El término "mutación" incluye, pero sin limitarse a, deleciones sin cambio en el marco de lectura de nucleótidos ("*nucleotide in-frame deletions*") o sustituciones en uno o más de los exones que codifican receptores tales como EGFR.

Generalmente, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad inhibidora contra la familia de tirosina cinasa de receptor erbB, particularmente mediante inhibición de tirosina cinasas EGFR, aunque poseyendo actividad inhibidora menos potente contra otras cinasas. Los compuestos de la presente invención poseen sustancialmente una potencia mejor contra la tirosina cinasa EGFR sobre la de la tirosina cinasa erbB2. En consecuencia, puede ser posible administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención en una dosis que sea suficiente para inhibir la tirosina cinasa EGFR, sin tener al mismo tiempo un efecto significativo sobre las tirosina cinasas erbB2 u otras tirosina cinasas. La inhibición selectiva proporcionada por los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ofrecer tratamientos para enfermedades mediadas por tirosina cinasa EGFR, reduciendo al mismo tiempo, por ejemplo, efectos secundarios indeseados que puedan asociarse con la inhibición de otras tirosina cinasas.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se provee un derivado de quinazolina de la fórmula I:



I

en donde:

m es 1, 2 ó 3;

cada R^1 , que puede ser el mismo o diferente, es halógeno;

R^2 se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alquilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 se selecciona de hidrógeno y (1-4C) alquilo;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación de la invención m es 1, 2 ó 3; cada R^1 , que puede ser el mismo o diferente, es halógeno; R^2 es (1-4C)alquilo; R^3 es hidrógeno; y

R^4 se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alquilo; o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación m es 1, 2 ó 3 y cada R^1 , que puede ser el mismo o diferente, se selecciona de fluoro, cloro y bromo.

En otra incorporación m es 2 ó 3, un R^1 es fluoro y el otro R^1 se selecciona de fluoro, cloro y bromo.

En otra incorporación el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-5-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoro anilino, 3-bromo-2-fluoroanilino, 3-cloro-2,6-difluoroanilino y 3-cloro-2,4-difluoroanilino.

En una incorporación adicional el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I es 3-cloro-2-fluoroanilino.

En una incorporación adicional el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I es 3-bromo-2-fluoroanilino.

En una incorporación adicional el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I es 3-cloro-4-fluoroanilino.

En una incorporación adicional R^2 es (1-4C) alquilo.

En una incorporación adicional R^2 es hidrógeno.

En una incorporación adicional R^2 es (1-3C)alquilo.

En una incorporación adicional R^2 se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

En una incorporación adicional R^2 se selecciona de hidrógeno y metilo.

En una incorporación adicional R^2 es metilo.

En una incorporación adicional por lo menos uno de R^2 y R^4 es (1-4C)alquilo, por ejemplo R^2 es hidrógeno y R^4 es metilo, o R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

En una incorporación adicional R^4 se selecciona de hidrógeno y (1-3C)alquilo, por ejemplo R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo, más particularmente, R^4 es metilo o R^4 es hidrógeno.

En una incorporación adicional R^4 es (1-3C)alquilo, por ejemplo R^4 se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

En una incorporación adicional R^3 y R^4 son ambos hidrógeno.

En una incorporación adicional R^2 es metilo y R^4 se selecciona de hidrógeno y (1-3C)alquilo, por ejemplo R^2 es metilo y R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo y etilo. En una incorporación adicional R^2 y R^4 son ambos metilo. En todavía otra incorporación R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

En una incorporación adicional R^2 es metilo o hidrógeno y R^4 es metilo.

En una incorporación adicional se provee un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

m es 1 o 2;

R^1 se selecciona de fluoro, cloro y bromo;

R^2 se selecciona de metilo, etilo e isopropilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo (particularmente R^4 es hidrógeno o metilo);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional se provee un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 se selecciona de hidrógeno y metilo; y

el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino y

3-bromo-2-fluoroanilino (particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional se provee un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo; y

en donde el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoro anilino (particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En una incorporación adicional se provee un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

R^2 es metilo;

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno; y

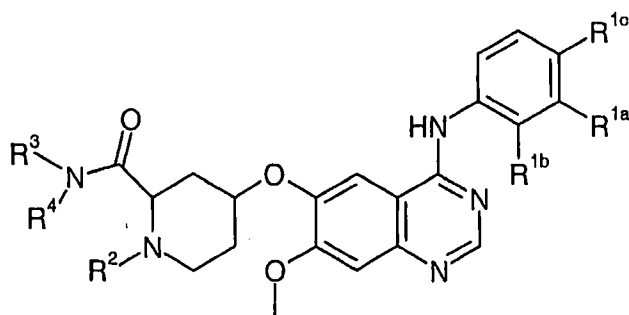
en donde el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoro anilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino); o su sal farmacéuticamente aceptable. En una incorporación adicional se provee un derivado de quinazolina de la fórmula I en donde:

R^4 es metilo y R^2 es hidrógeno, o

R^4 es hidrógeno y R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino); o su sal farmacéuticamente aceptable.

Un derivado de quinazolina particular de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ia:

**Ia**

en donde

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y **R^{1c}** es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y **R^{1b}** es fluoro; y

R², **R³** y **R⁴** tienen cualquiera de los valores mencionados anteriormente en relación con el compuesto de fórmula I;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación adicional es un compuesto de la fórmula **Ia** en donde:

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y **R^{1c}** es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y **R^{1b}** es fluoro;

R² se selecciona de hidrógeno y (1-3C)alquilo (por ejemplo **R²** es (1-3C)alquilo, particularmente metilo o **R²** es hidrógeno); y

R³ es hidrógeno;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo (particularmente **R⁴** es hidrógeno o metilo);

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación adicional es un compuesto de la fórmula **Ia** en donde:

R² es metilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es metilo; y

en donde el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula Ia se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino); o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación adicional es un compuesto de la fórmula Ia en donde:

R^2 es metilo;

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno; y

en donde el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula Ia se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino); o su sal farmacéuticamente aceptable.

Una incorporación adicional es un compuesto de la fórmula Ia en donde:

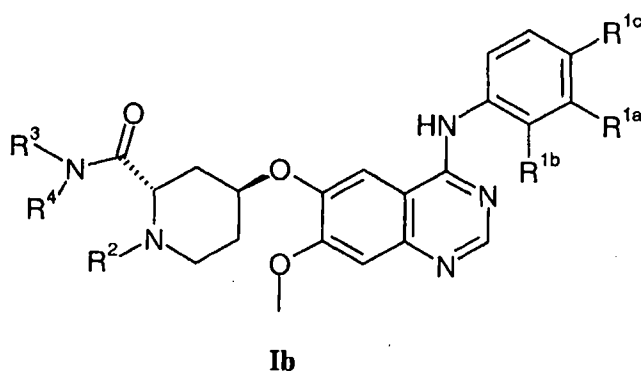
R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es metilo; y

en donde el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula Ia se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino y 3-bromo-2-fluoroanilino (particularmente el grupo anilino es 3-cloro-2-fluoroanilino); o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro derivado de quinazolina particular de la fórmula I es un compuesto de la fórmula Ib:



en donde:

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o
 R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro;
 R^2 es hidrógeno o (1-3C)alquilo (por ejemplo R^2 es (1-3C)alquilo, particularmente metilo o, alternativamente, R^2 es hidrógeno);
 R^3 es hidrógeno; y
 R^4 es hidrógeno o metilo;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

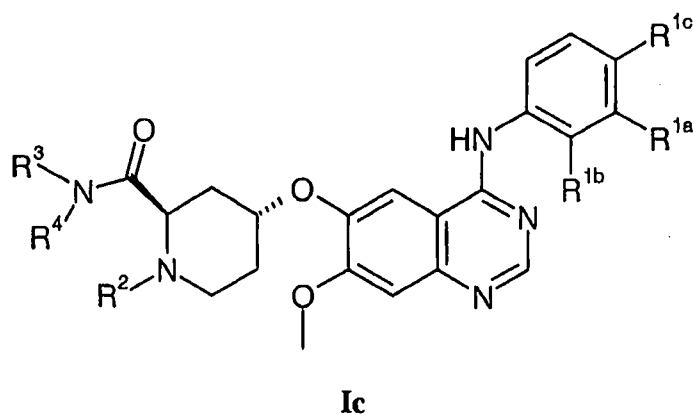
En esta incorporación, convenientemente R^2 y R^4 no son ambos hidrógeno. Por ejemplo R^2 es hidrógeno y R^4 es metilo, o R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

Un compuesto particular de la fórmula **Ib** es en donde:
 R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro); R^{1b} es fluoro;
 R^{1c} es hidrógeno;
 R^2 es metilo;
 R^3 es hidrógeno; y
 R^4 es hidrógeno o metilo;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Ib** es en donde:
 R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);
 R^{1b} es fluoro;
 R^{1c} es hidrógeno;
 R^2 es metilo; y
 R^3 y R^4 son ambos hidrógeno;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Ib** es en donde:
 R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);
 R^{1b} es fluoro;
 R^{1c} es hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno;
 R^3 es hidrógeno; y
 R^4 es metilo;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro derivado de quinazolina particular de la fórmula **Ic** es un compuesto de la fórmula **Ic**:



en donde:

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro;

R^2 es hidrógeno o (1-3C)alquilo (por ejemplo R^2 es (1-3C)alquilo, particularmente metilo o, alternativamente, R^2 es hidrógeno);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación convenientemente R^2 y R^4 no son ambos hidrógeno. Por ejemplo R^2 es hidrógeno y R^4 es metilo, o R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

Un compuesto particular de la fórmula **Ic** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno o metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Ic** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Ic** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Ic** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

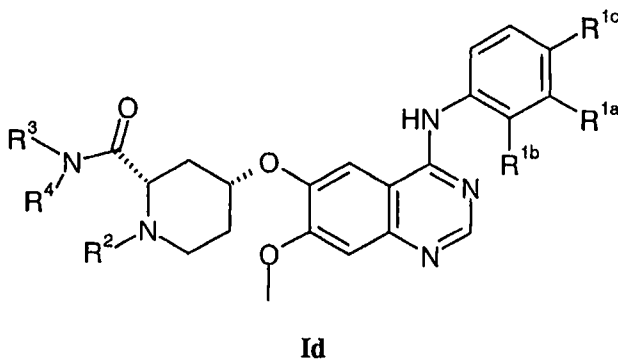
R^3 es hidrógeno; y

R^4 es metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula **Ic** exhiben propiedades favorables incluidas una potencia elevada *in vivo* junto con excelentes propiedades DMPK, tales como absorción elevada y/o baja descarga.

Otro derivado de quinazolina particular de la fórmula **I** es un compuesto de la fórmula **Id**:



en donde:

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro;

R^2 es hidrógeno o (1-3C)alquilo (por ejemplo R^2 es (1-3C)alquilo, particularmente metilo o, alternativamente, R^2 es hidrógeno);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación convenientemente R^2 y R^4 no son ambos hidrógeno. Por ejemplo R^2 es hidrógeno y R^4 es metilo, o R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

Un compuesto particular de la fórmula **Id** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno o metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Id** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es metilo; o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Id** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Id** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

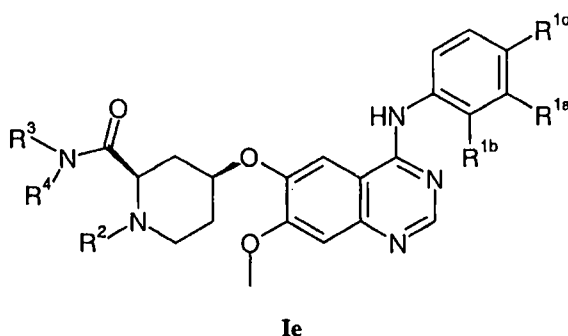
R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro derivado de quinazolina particular de la fórmula **I** es un compuesto de la fórmula **Ie**:



en donde:

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro;

R^2 es hidrógeno o (1-3C)alquilo (por ejemplo R^2 es (1-3C)alquilo, particularmente metilo o, alternativamente, R^2 es hidrógeno);

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

En esta incorporación convenientemente R^2 y R^4 no son ambos hidrógeno. Por ejemplo R^2 es hidrógeno y R^4 es metilo, o R^2 es metilo y R^4 es hidrógeno.

Un compuesto particular de la fórmula **Ie** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es hidrógeno o metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Ie** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Ie** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es metilo; y

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Otro compuesto particular de la fórmula **Ie** es en donde:

R^{1a} es cloro o bromo (particularmente R^{1a} es cloro);

R^{1b} es fluoro;

R^{1c} es hidrógeno;

R^2 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 es metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto particular de la invención es el derivado de quinazolina de la fórmula I seleccionado de:

(2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;
(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;
(2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida;
(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida;
(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida;
(2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida; y
(2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;
o su sal farmacéuticamente aceptable.

Hay que entender que ciertos compuestos de la fórmula **I** pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que la invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas que exhiben un efecto inhibidor sobre una tirosina cinasa de receptor erbB, tal como actividad antiproliferativa.

Hay que entender asimismo que ciertos compuestos de la fórmula **I** pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca la totalidad de tales formas que exhiben un efecto inhibidor sobre una tirosina cinasa de receptor erbB, tal como actividad antiproliferativa.

Hay que entender además que la invención se relaciona con todas las formas tautoméricas de los compuestos de la Fórmula **I** que exhiben un efecto inhibidor sobre una tirosina cinasa de receptor erbB, tal como actividad antiproliferativa.

Una sal apropiada, farmacéuticamente aceptable, de un compuesto de la fórmula **I** es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula **I**, por ejemplo una sal de adición de ácido con un ácido orgánico o inorgánico. Ácidos inorgánicos apropiados incluyen, por

ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico. Ácidos orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido trifluoroacético, cítrico, maleico, tartárico, fumárico, metanosulfónico o 4-toluenosulfónico. Una sal particular de un compuesto de fórmula I es una sal formada con ácido maleico (ácido cis-butenodioico). En una incorporación particular se provee una sal dimaleato de un compuesto de fórmula I. Más particularmente una sal de 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida (y estereoisómeros de la misma tales como los isómeros (2R,4R), (2S,4S), (2S,4R) y (2R,4S)) con ácido maleico (particularmente la sal dimaleato, por ejemplo el dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida) exhiben propiedades favorables en comparación con la forma de base libre del compuesto, por ejemplo una o más de:

- (i) características mejoras de disolución tales como tasa intrínseca de disolución;
- (ii) biodisponibilidad elevada; y/o
- (iii) variabilidad reducida a la exposición luego de la administración oral.

La sal puede ser amorfa, semi-cristalina o cristalina. En una incorporación particular la sal es cristalina. El término "cristalino" utilizado en esta solicitud se refiere a un derivado de quinazolina de la fórmula I que es altamente cristalino, tal como más de alrededor de 60%, convenientemente más de alrededor de 80%, por ejemplo más de alrededor de 90%, más particularmente más de alrededor de 95% cristalino, y aún más particularmente más de alrededor de 98% cristalino. El grado de cristalinidad puede determinarse usando métodos estándar, por ejemplo métodos de difracción de rayos X.

Las referencias en esta solicitud a "semi-cristalino" se refieren a derivados de quinazolina de la invención que contienen un compuesto cristalino y no cristalino (tal como amorfo). Por ejemplo, compuestos que son menos de alrededor de 60% cristalinos, tales como menos de alrededor de 50%, 30%, 20%, 10% o 5% cristalinos.

Cuando la sal es una sal dimaleato de un derivado de quinazolina de fórmula I, la relación molar del derivado de quinazolina de fórmula I al ión contrario del maleato es alrededor de 1:2, por ejemplo desde 1:1.5 a 1:2.5. Particularmente la sal dimaleato tiene una relación molar de la quinazolina de fórmula I : ión contrario de maleato de 1:2.

La identidad de una sal particular de la presente invención, tal como una sal dimaleato puede confirmarse por métodos convencionales, por ejemplo análisis de resonancia magnética nuclear de protón (NMR).

Una sal particular es dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida. Como se mencionó anteriormente el dimaleato puede ser amorfo, semi-cristalino o cristalino. En una incorporación particular se provee dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalina.

En una incorporación adicional de la invención se provee una forma cristalina de dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida con un patrón de difracción de rayos X en polvo con por lo menos un pico en el valor 2θ de alrededor de 5.2.

En una incorporación adicional de la invención se provee dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalina con un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en valores 2θ de alrededor de 5.2 y 8.2.

En una incorporación adicional de la invención se provee dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalina con un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en valores 2θ de alrededor de 5.2, 8.2 y 10.3.

En una incorporación adicional de la invención se provee dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalina con un patrón de

difracción de rayos X en polvo con picos específicos en valores 2θ de alrededor de 5.2, 8.2, 10.3 y 10,6.

En una incorporación adicional de la invención se provee dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalina con un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en valores 2θ de alrededor de los indicados en la Tabla 1:

Tabla 1

Ángulo 2-Teta (2θ)	Intensidad Relativa %
5.2	48.2
8.2	30.9
10.3	12.9
10.6	39.8
12.5	11.7
12.8	16
13.1	90.7
15.6	25.7
15.9	48.4
17.4	30.2
17.9	15
19.8	26
20.0	19.2
20.2	11.1
20.8	17.2
21.0	23.4
21.5	60.7
22.6	21
23.1	60.2
23.4	46.3

24.0	14.4
24.2	13.8
24.8	23.2
26.7	14.4
27.7	15.4
28.2	16
29.2	23.3
29.7	13.1

En una incorporación adicional de la invención se provee dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalina con un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 1.

En los párrafos precedentes que definen los picos de difracción de rayos X en polvo para la forma cristalina del derivado de quinazolina de fórmula I descrito en esta solicitud, el término "a alrededor de" se utiliza en la expresión "...a alrededor de 2-theta =..." para indicar que la posición precisa de los picos (es decir, los valores referidos del ángulo 2-theta) no deben interpretarse como valores absolutos porque, como se apreciará por los expertos en el arte, la posición precisa de los picos puede variar ligeramente entre una máquina y otra, de una muestra a la otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas. Se especifica asimismo en los párrafos precedentes que la forma cristalina del dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida provee el patrón de difracción de rayos X en polvo 'sustancialmente' idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en Figura 1, y tiene sustancialmente los picos más prominentes (valores de ángulo 2-theta) mostrado en Tabla 1. Se observará que el uso del término 'sustancialmente' en este contexto tiene además como fin indicar que los valores del ángulo 2-

theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente de una máquina a otra, de una muestra a la otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas, de modo que las posiciones de los picos mostrados en Figura 1 o citadas en Tabla 1 o en cualquier otra parte en esta solicitud no tienen que interpretarse, nuevamente, como valores absolutos.

En este aspecto, Se sabe en el arte que puede obtenerse un patrón de difracción de rayos X en polvo, el cual tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tal como el equipo o la máquina usados). En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden variar dependiendo de las condiciones de medición y preparación de la muestra. Por ejemplo, las personas expertas en el arte de la difracción de rayos X en polvo notarán que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada por, por ejemplo, gránulos por encima de 30 micrones de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias, que pueden incidir en el análisis de las muestras. Además, la persona experta en el arte notará que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa en la cual la muestra encaja en el difractómetro y la calibración cero del difractómetro. La uniformidad superficial ("*the surface planarity*") de la muestra puede tener también un pequeño efecto. Por lo tanto, una persona experta en el arte observará que los datos del patrón de difracción presentados en esta solicitud no tienen que interpretarse como absolutos (para mayor información, véase Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996). Por lo tanto, se entenderá que la forma cristalina del dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N, 1-dimetilpiperidin-2-carboxamida, descrito en esta solicitud no se limita a cristales que arrojan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en la Figura 1, y cualesquiera cristales del dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida, que

arrojan patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente idénticos a los mostrados en la Figura 1, caen dentro del ámbito de la presente invención. Una persona experta en el arte de la difracción de rayos X en polvo está en capacidad de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.

Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es alrededor de $2\text{-}\theta = 0.5^\circ$ o menos, y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta cuando se consideran los patrones de difracción de rayos X en polvo en Figura 1, y cuando se interpretan las posiciones pico mencionadas más arriba en el texto y en la Tabla 1.

El dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalina tiene una endoterma de fusión con una temperatura de iniciación en el rango de alrededor de 175 a 182°C, como se determina por análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés). El pico de la endoterma de fusión está típicamente en el rango de alrededor de 180 a 187°C, como se determina por análisis DSC.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalina con una endoterma de fusión con una temperatura de iniciación en el rango de alrededor de 175°C a 182°C, como se determina por análisis DSC.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee dimaleato de (2R,4R) 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida con una endoterma de fusión con una temperatura de pico en el rango de alrededor de 180°C a 187°C como se determina por análisis DSC.

Se entenderá que los valores de temperatura de iniciación y/o pico, determinados por análisis DSC, pueden variar ligeramente de una máquina a otra, de un método a otro o de una muestra a otra y, por lo tanto, los valores citados no tienen que interpretarse como absolutos. Generalmente

un error de medición de temperaturas características en el análisis DSC depende de la velocidad de calefacción utilizada. No obstante, con una velocidad de calefacción de alrededor de 10°C/minuto, un error de medición de alrededor de $\pm 5^\circ\text{C}$ o menos es típico.

Hay que entender que, en la medida en que algunos de los derivados de quinazolina de fórmula I ya definidos pueden existir en formas racémicas u ópticamente activas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos. La invención incluye en su definición cualquier forma racémica u ópticamente activa que posea la actividad ya mencionada de los compuestos de la invención. En particular, el derivado de quinazolina de fórmula I tiene 2 centros quirales en el anillo piperidinilo (el enlazante oxígeno en la posición 4 y el grupo $\text{R}^3\text{R}^4\text{NC}(\text{O})$ en la posición 2). La presente invención abarca la totalidad de tales estereoisómeros que tienen la actividad descrita en esta solicitud, por ejemplo los isómeros (2R,4R), (2S,4S), (2S,4R) y (2R,4S). Hay que entender además que en las denominaciones de compuestos quirales, (R,S) denota cualquier mezcla escalémica o racémica, mientras que (R) y (S) denotan los enantiómeros específicos. En la ausencia de (R,S), (R) o (S) en la denominación hay que entender que la denominación se refiere a cualquier mezcla escalémica o racémica, en donde una mezcla escalémica contiene enantiómeros R y S en cualesquiera proporciones relativas y una mezcla racémica contiene enantiómeros R y S en la relación 50:50. La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a acabo por técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo por síntesis de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica.

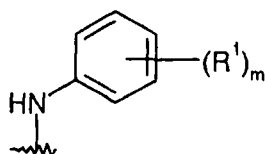
En esta especificación, el término genérico "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena recta y cadena ramificada tales como propilo, isopropilo y *terc*-butilo. No obstante, referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos para la versión de cadena recta únicamente; referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicos para la versión de cadena ramificada únicamente.



Valores apropiados para cualquiera de los diferentes grupos definidos anteriormente o más adelante en esta especificación incluyen:

para halógeno: fluoro, cloro, bromo y yodo;
para (1-4C)alquilo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo e iso-butilo.

Como se entenderá, las referencias en esta solicitud al grupo anilino en la quinazolina de fórmula I se refieren al grupo localizado en la posición 4 del anillo de quinazolina de la fórmula:



Síntesis de Derivados de Quinazolina de la Fórmula I

Como un aspecto adicional, la presente invención provee un proceso para preparar un derivado de quinazolina de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable. Se apreciará que, durante algunos de los siguientes procesos, ciertos sustituyentes pueden requerir protección para prevenir su reacción indeseada. El químico experto observará cuándo se requiere tal protección, y cómo implementar tales grupos protectores, y retirarlos posteriormente.

Para ejemplos de grupos protectores, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' by Theodora Green (publisher: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden retirarse por cualquier método conveniente, como se describe en la literatura o conocido por el químico experto, según lo apropiado, para el retiro del grupo protector en cuestión, seleccionándose tales métodos de modo que el retiro del grupo protector se efectúe con el mínimo de alteración de grupos en cualquier otra parte en la molécula.

Por lo tanto, si los reactantes incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, hidroxilo o carboxi, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en esta solicitud. A continuación se dan ejemplos específicos de grupos protectores con fines de conveniencia,

en los cuales "inferior", como en, por ejemplo, alquilo inferior, significa que el grupo, al cual se aplica preferiblemente, tiene 1-4 átomos de carbono. Se entenderá que estos ejemplos no tienen la pretensión de ser exhaustivos. Donde, más adelante, se dan ejemplos específicos de métodos para el retiro de grupos protectores, éstos son análogamente no exhaustivos. El uso de grupos protectores y métodos de desprotección no específicamente mencionados están, naturalmente, dentro del ámbito de la invención.

Un grupo protector carboxi puede ser el residuo de un alcohol alifático o arilalifático formador de éster o de un silanol formador de éster (conteniendo dicho alcohol o silanol preferiblemente 1-20 átomos de carbonp). Ejemplos de grupos protectores carboxi incluyen grupos (1-12C)alquilo de cadena recta o ramificada (por ejemplo isopropilo, y *terc*-butilo); grupos alcoxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo metoximetilo, etoximetilo e isobutoximetilo); grupos aciloxi inferior-alquilo inferior, (por ejemplo acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo y pivaloiloximetilo); grupos alcoxycarboniloxi inferior-alquilo inferior (por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo y 1-etoxycarboniloxietilo); grupos arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, benzhidrilo y ftalidilo); grupos (alquilo inferior) sililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo); grupos tri(alquilo inferior) sililo-alquilo (por ejemplo trimetilsililetilo); y grupos (2-6C)alquenilo (por ejemplo alilo).

Ejemplos de grupos protectores hidroxí incluyen grupos alquilo inferior (por ejemplo *terc*-butilo), grupos alquenilo inferior (por ejemplo alilo); grupos alcanoilo inferior (por ejemplo acetilo); grupos alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo *terc*-butoxycarbonilo); grupos alqueniloxycarbonilo inferior (por ejemplo aliloxycarbonilo); grupos arilo-alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo); grupos tri(alquilo inferior)sililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo) y arilo-alquilo inferior (por ejemplo bencilo).

Ejemplos grupos protectores amino incluyen grupos formilo, ariloalquilo inferior (por ejemplo bencilo y bencilo sustituido (por ejemplo α -metilbencilo), 4-metoxibencilo, 2-nitrobencilo y 2,4-dimetoxibencilo, y trifenilmetilo); grupos di-4-anisilmetilo y furilmetilo; grupos alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo *terc*-butoxycarbonilo); grupos alqueniloxycarbonilo inferior (por ejemplo aliloxycarbonilo); grupos ariloalcoxycarbonilo inferior (por ejemplo benciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitrobenciloxycarbonilo y 4-nitrobenciloxycarbonilo); grupos alcanoiloxialquilo inferior (por ejemplo pivaloiloximetilo); trialquilsililo (por ejemplo trimetilsililo y *terc*-butildimetilsililo); grupos alquilideno (por ejemplo metilideno) y bencilideno y bencilideno sustituido.

Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier etapa conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte químico. Métodos apropiados para el retiro de grupos protectores amino e hidroxí incluyen, por ejemplo, hidrólisis catalizada por ácido, base, metal o enzimáticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxycarbonilo, hidrogenación para grupos tales como bencilo, y fotolíticamente para grupos tales como 2-nitrobenciloxycarbonilo. Por ejemplo un grupo protector acilo tal como un grupo alcanilo o alcoxycarbonilo o un grupo aroilo, por ejemplo, puede retirarse por hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o litio. Alternativamente, un grupo protector acilo tal como un grupo *terc*-butoxycarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado tal como clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxycarbonilo tal como un grupo benciloxycarbonilo puede retirarse, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo tris(trifluoro acetato) de boro. Métodos particularmente apropiados para el retiro de grupos protectores carboxilo incluyen por ejemplo separación catalizada por ácido, base, metal o enzimáticamente.

136

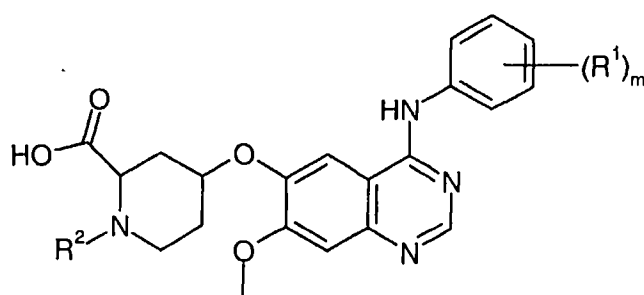
Se remite al lector a Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by J. March, published by John Wiley & Sons 1992, para orientación general sobre las condiciones de reacción y reactivos, y a Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, by T. Green *et al.*, publicado igualmente por John Wiley & Son, para orientación general sobre grupos protectores.

Un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, puede prepararse por cualquier proceso conocido por ser aplicable a la preparación de compuestos químicamente relacionados, por ejemplo usando procesos análogos a los descritos en WO 03/082831. Tales procesos, cuando se usan para preparar un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, se proveen como una característica adicional de la invención y se ilustran por las siguientes variantes de procesos representativos. Materiales de partida necesarios pueden obtenerse por procedimientos estándar de química orgánica (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March). La preparación de tales materiales de partida se describe en los Ejemplos acompañantes no limitantes. Alternativamente, materiales de partida necesarios se pueden obtener por procedimientos análogos a los ilustrados, que están dentro de la habilidad ordinaria de un químico orgánico.

En los siguientes procesos para la preparación de derivados de quinazolina de la fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, las variables son como se define más arriba, a menos que se indique lo contrario.

Proceso (a):

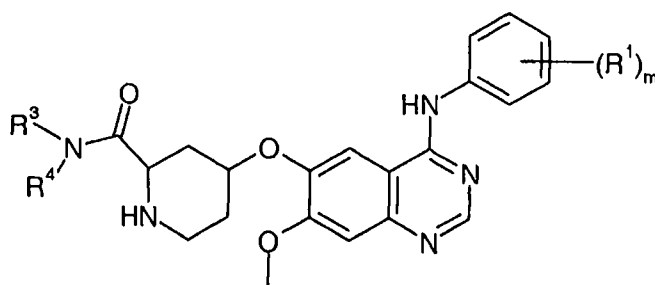
La reacción de un compuesto de la fórmula II o derivado reactivo del mismo:

**II**

en donde R¹, R² y **m** pueden tener cualquiera de los significados definidos anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula II se protege, si es necesario, con un compuesto de la fórmula NH₂R⁴, o su sal apropiada, en donde R⁴ es como se define más arriba; o

Proceso (b)

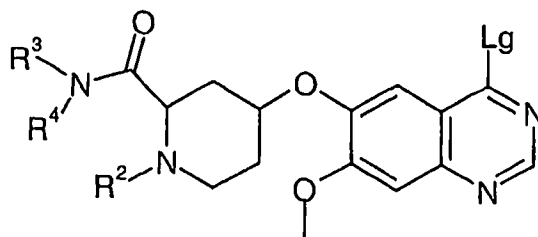
La alquilación de un compuesto de la fórmula **P**:

**I'**

en donde R¹, R³, R⁴ y **m** tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula I' se protege, si es necesario; o

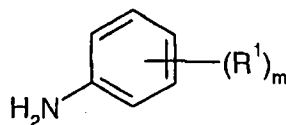
Proceso (c)

Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **III**:

**III**

en donde Lg es un grupo desplazable apropiado; y R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **III** se protege, si es necesario,

con un compuesto de la fórmula **IV**:

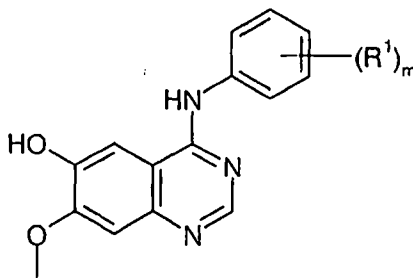


IV

en donde R^1 y m son como se definen anteriormente; o

Proceso (d)

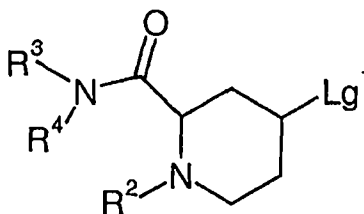
Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **V**:



V

en donde R^1 y m son como se definen anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **V** se protege, si es necesario,

con un compuesto de la fórmula **VI**:



VI

en donde Lg^1 es un grupo desplazable y R^2 , R^3 y R^4 son como se definen anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **VI** se protege, si es necesario; y posteriormente, si es necesario (en cualquier orden):

- (i) retirar cualesquiera grupos protectores; y
- (ii) formar una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de quinazolina de fórmula **I**.

Condiciones específicas para las reacciones anteriores son las siguientes:

134

Condiciones de Reacción para el Proceso (a)

La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un agente de acoplamiento apropiado, tal como una carbodiimida, o un agente de acoplamiento peptídico adecuado, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o una carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida, opcionalmente en la presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina ó 4-pirrolidinopiridina.

La reacción de acoplamiento se lleva ventajosamente a cabo en la presencia de una base apropiada. Una base adecuada es, por ejemplo, una base de amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, o, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de calcio.

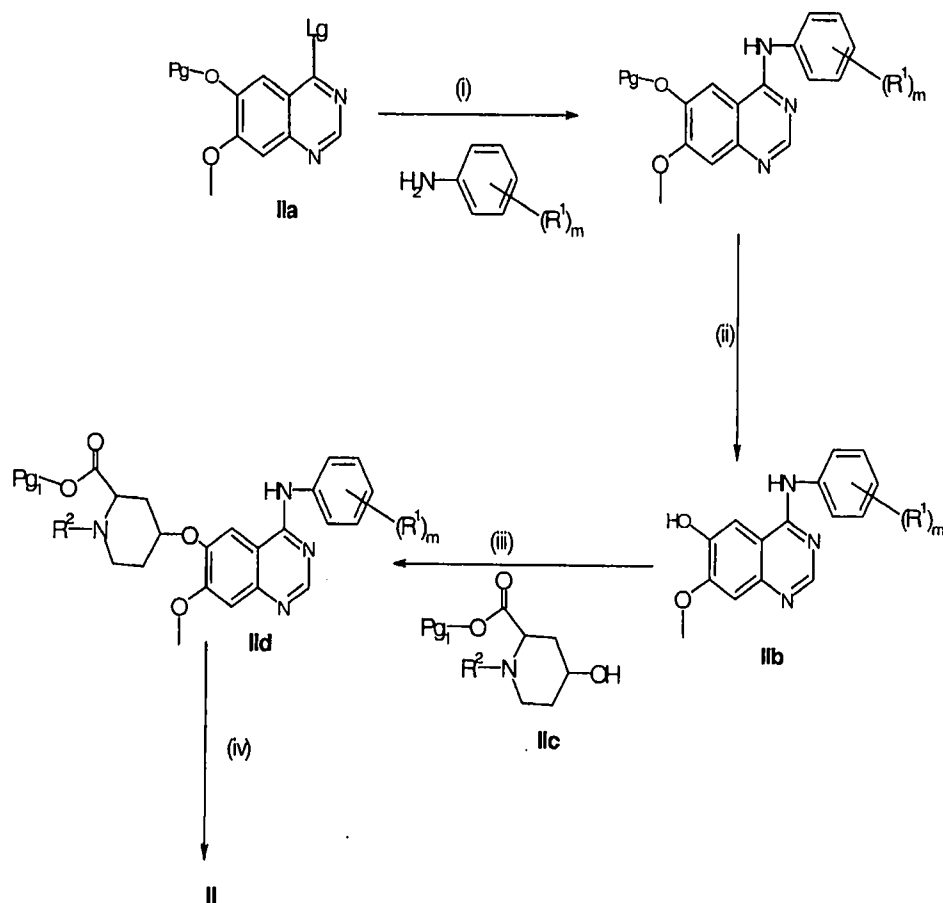
La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente inerte apropiado o diluyente, por ejemplo un éster tal como acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el margen, por ejemplo, de 0 a 120°C, convenientemente a temperatura ambiente o cerca de ella.

Un "derivado reactivo" del ácido de la fórmula **II** es un derivado de ácido carboxílico que reaccionará con la amina de la fórmula NH_2R^4 para producir la amida correspondiente. Un derivado reactivo apropiado de un ácido carboxílico de la fórmula **II** es, por ejemplo, un haluro de acilo, por ejemplo un cloruro de acilo formado por la reacción del ácido y un cloruro de ácido inorgánico, por ejemplo cloruro de tionilo; un anhídrido mixto, por ejemplo un anhídrido formado por la reacción del ácido y un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo; un éster activo, por ejemplo un éster

formado por la reacción del ácido y un fenol tal como pentafluorofenol, un éster tal como acetato de pentafluorofenil trifluoro o un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, butanol o N-hidroxibenzotriazol; o una azida de acilo, por ejemplo una azida formada por la reacción del ácido y la azida tal como azida de difenilfosforilo; un cianuro de acilo, por ejemplo un cianuro formado por la reacción de un ácido y un cianuro tal como cianuro de dietilfosforilo. La reacción de tales derivados reactivos de ácido carboxílico con aminas es bien conocida en el arte, por ejemplo éstas pueden hacerse reaccionar en la presencia de una base, tal como las ya descritas, y en un disolvente apropiado, tal como los descritos anteriormente. Convenientemente la reacción puede realizarse a una temperatura como se describe más arriba.

Preparación de Materiales de Partida para Proceso (a)

Compuestos de fórmula II pueden prepararse usando técnicas convencionales o procesos análogos a los descritos en el arte previo para la preparación de compuestos similares, por ejemplo los métodos descritos en WO 03/082831. Por ejemplo, los compuestos de fórmula II pueden prepararse de acuerdo con el Esquema de Reacción 1:



Esquema de Reacción 1

en donde R¹, R² y m son como se definen anteriormente; Lg es un grupo desplazable apropiado, tal como halógeno (por ejemplo cloro); Pg es un grupo protector hidroxilo adecuado, tal como un grupo alcanilo; y Pg¹ es un grupo protector carboxi apropiado tal como (1-4C)alquilo, y en donde cualquier grupo funcional en los compuestos mostrados en el *Esquema de Reacción 1* se protege, si es necesario.

Notas para el *Esquema de Reacción 1*

Paso (i): La reacción se llevó convenientemente a cabo bajo condiciones análogas a las descritas en esta solicitud en relación con el Proceso (c).

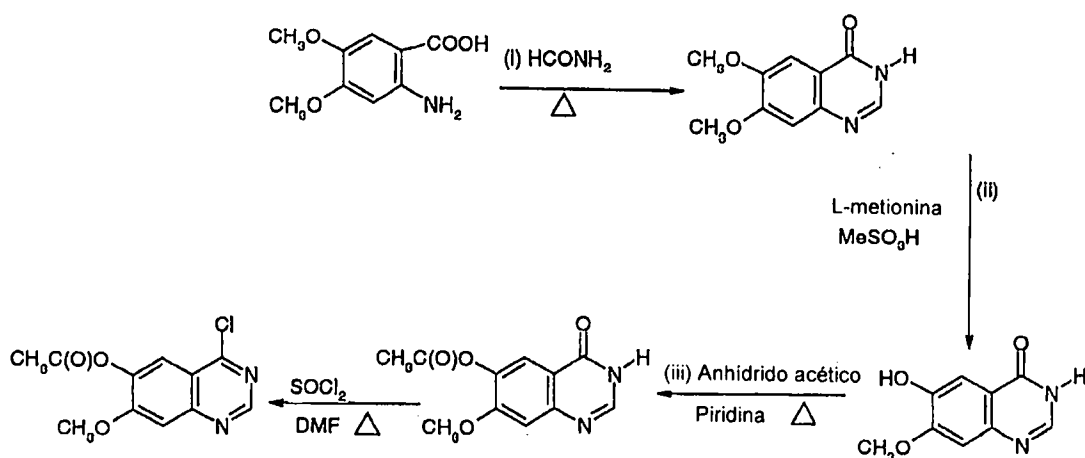
Paso (ii): La separación de Pg puede realizarse bajo condiciones estándar para tales reacciones. Por ejemplo, cuando Pg es un grupo alcanilo tal como acetilo, éste puede separarse calentando en la presencia de una solución de amoníaco metanólico.

Paso (iii): Acoplamiento usando la reacción de Mitsunobu. Condiciones de Mitsunobu apropiadas incluyen, por ejemplo, reacción en la presencia de una fosfina terciaria apropiada y un di-alquilazodicarboxilato en un

disolvente orgánico tal como THF o, convenientemente, diclorometano y en el rango de temperatura -15°C a 60°C , pero convenientemente a temperatura ambiente o cerca de ella. Una fosfina terciaria adecuada incluye por ejemplo tri-n-butilfosfina o, particularmente, tri-fenilfosfina. Un di-alquilazodicarboxilato adecuado incluye por ejemplo dietilazodicarboxilato (DEAD) o, di-terc-butil azodicarboxilato (DTAD). Los detalles de las reacciones de Mitsunobu se encuentran contenidos en Tet. Letts., 31, 699, (1990); The Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Reactions, 1992, Vol. 42, 335-656 and Progress in the Mitsunobu Reaction, D.L.Hughes, Organic Preparations and Procedures International, 1996, Vol. 28, 127-164. Si se desea, pueden emplearse estereoisómeros particulares de compuestos de fórmula **IIc**, para producir estereoisómeros particulares de compuestos de fórmula **I**.

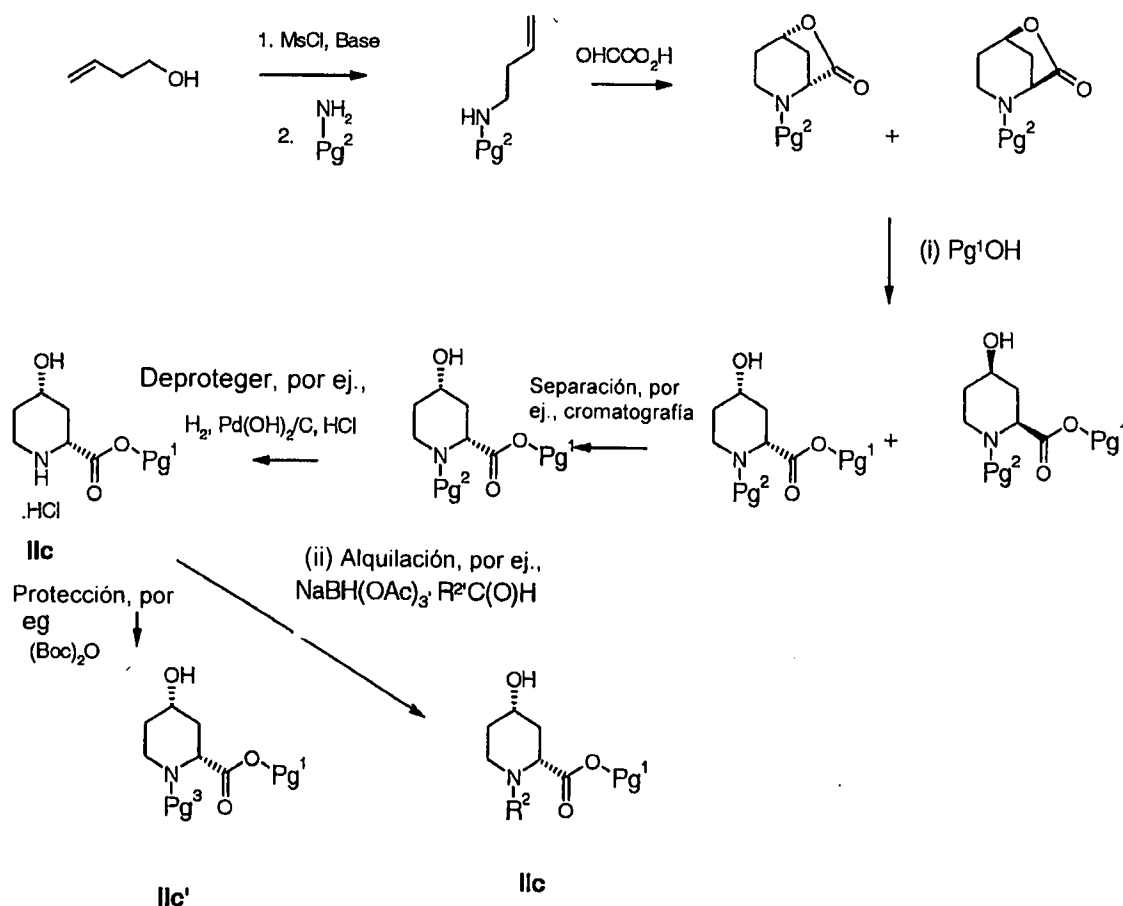
Paso (iv) Retiro del grupo protector carboxi Pg^1 usando métodos convencionales. Por ejemplo cuando Pg^1 es (1-4C)alquilo, mediante hidrólisis del éster de fórmula **IIId** usando técnicas bien conocidas, por ejemplo hidrólisis alcalina en la presencia de una base apropiada tal como hidróxido de litio.

Compuestos de fórmulas **IIa** y **IIc** son conocidos o pueden prepararse usando procesos conocidos para la preparación de compuestos análogos. Por ejemplo, compuestos de la fórmula **IIa** en donde Lg es cloro y Pg es acetilo pueden prepararse usando el proceso ilustrado en *Esquema de Reacción 2*:



Esquema de Reacción 2

Isómeros ópticos de la fórmula **IIc**, pueden prepararse por ejemplo, usando métodos convencionales tales como los ilustrados en *Esquema de Reacción 2a*:



Esquema de Reacción 2a

en donde Pg^1 es alquilo tal como metilo; $NaBH(OAc)_3$ es triacetoxiborohidruro de sodio; $MsCl$ es cloruro de mesilo; Pg^2 es un grupo protector amino apropiado tal como bencilo o α -metilbencilo, por ejemplo (S)- α -metilbencilo o (R)- α -metilbencilo; Pg^3 es un grupo protector nitrógeno apropiado tal como *terc*-butoxicarbonilo (BOC); R^2 es como se define más arriba y R^2 representa hidrógeno o (1-3C)alquilo, y en donde cualquier grupo funcional en los compuestos ilustrados en el *Esquema de Reacción 2a* se protege, si es necesario.

Notas para el Esquema de Reacción 2a

- (i) La lactona puede hacerse reaccionar con un alcohol apropiado de la fórmula Pg^1OH tal como un alcohol alquílico (por ejemplo metanol) en la presencia de un ácido, por ejemplo HCl en un disolvente apropiado tal como dioxano. Convenientemente la

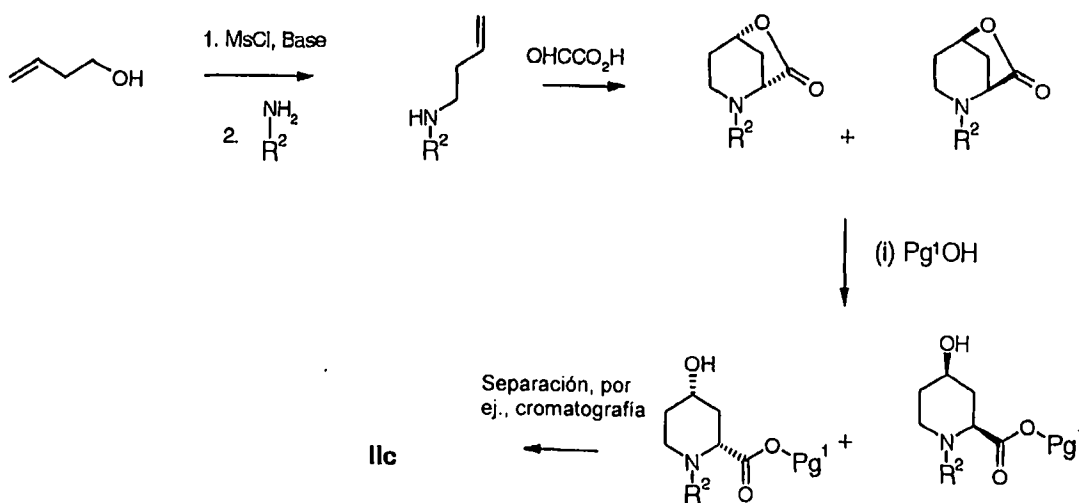
reacción se efectúa a temperatura elevada, por ejemplo bajo reflujo.

- (ii) Como se observará, en el *Esquema de Reacción 2a* cuando la alquilación de la piperidina es mediante aminación reductora, la reacción de la piperidina usando el aldehído apropiado de la fórmula $R^2C(O)H$ produce un compuesto de la fórmula **IIc** en la cual R^2 es (1-4C)alquilo. Condiciones apropiadas para la aminación reductora son como se describe en relación con el Proceso (b).

Como se observará, el método en el *Esquema de Reacción 2a* que muestra la preparación de los isómeros de piperidina (2R,4S) pueden usarse también para preparar el isómero (2S,4R) aislando el isómero alternativo luego de la apertura del anillo de la lactona ilustrada en el *Esquema de Reacción 2a*.

El retiro del grupo protector amino Pg^2 puede lograrse usando métodos convencionales. Por ejemplo cuando Pg^2 es bencilo o α -metilbencilo, el grupo protector puede retirarse por hidrogenación en la presencia de un catalizador adecuado, como se ilustra más arriba en el *Esquema de Reacción 2a*.

Convenientemente, compuestos de la fórmula **IIc**, en donde R^2 es (1-4C)alquilo pueden prepararse asimismo usando el *Esquema de Reacción 2b*:



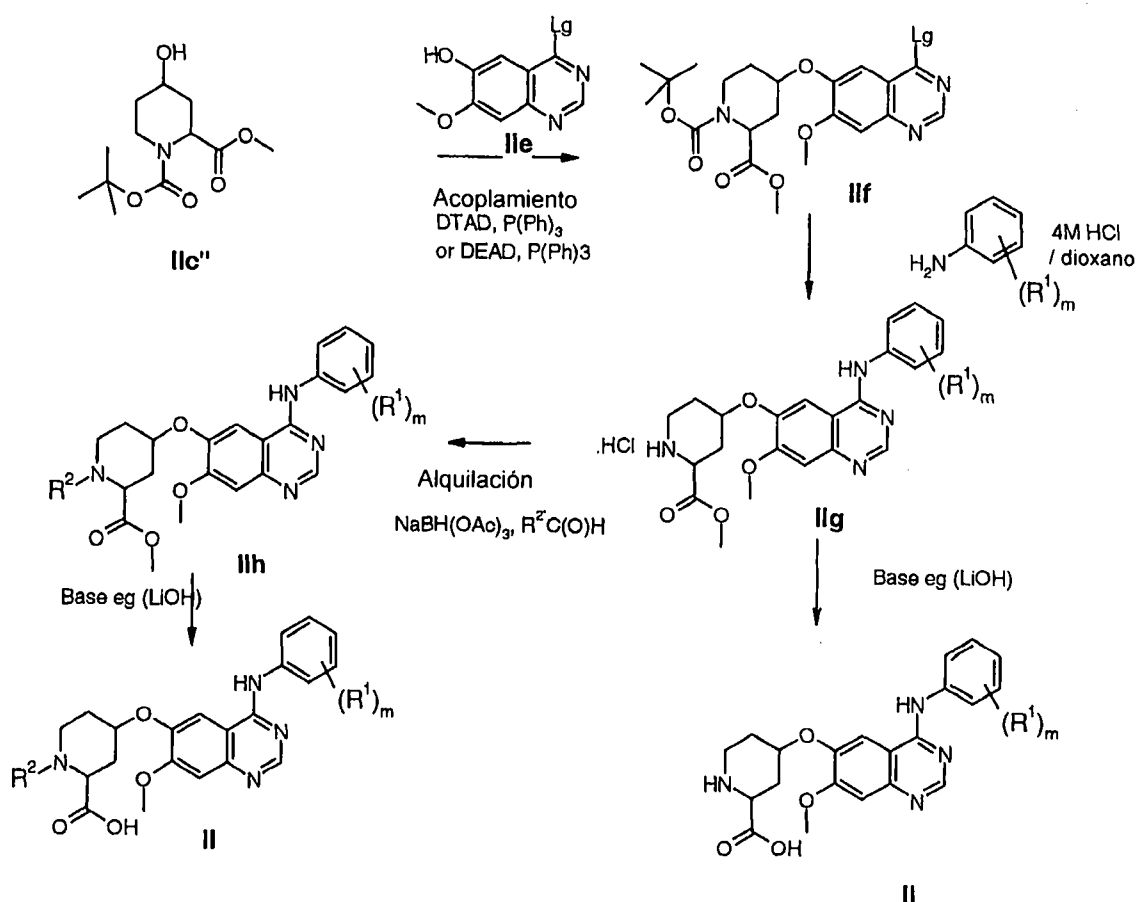
Esquema de Reacción 2b

en donde Pg^1 es un grupo protector carboxi tal como alquilo (por ejemplo metilo); MsCl es cloruro de mesilo; y R^2 representa (1-4C) alquilo, y en donde cualquier grupo funcional en los compuestos ilustrados en el *Esquema de Reacción 2a* se protege, si es necesario.

Las lactonas preparadas en los *Esquemas de Reacción 2a* y *2b* pueden sintetizarse usando métodos conocidos, por ejemplo como se describe en Skiles et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (1996), 6(8), 963-966; y Gillard et al., *Journal of Organic Chemistry* (1996), 61(6), 2226-31.

Compuestos de la fórmula **IIc** en donde Pg^1 es alquilo pueden prepararse igualmente por esterificación del ácido 4-hidroxipiperidin-2-carboxílico correspondiente, disponible en el comercio.

Alternativamente compuestos de la fórmula **II** pueden prepararse de acuerdo con el *Esquema de Reacción 1a*:



Esquema de Reacción 1a:

en donde Lg es un grupo desplazable como se define anteriormente en relación con el *Esquema de Reacción 1* (por ejemplo halógeno tal como); R^2 es hidrógeno o (1-3C)alquilo; y R^1 , R^2 y R^4 son como se definen



anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional en los compuestos ilustrados en el *Esquema de Reacción 1a* se protege, si es necesario.

El compuesto de fórmula **IIc''** ilustrado en el *Esquema de Reacción 1a* es un compuesto de la fórmula **IIc'** descrito en el *Esquema de Reacción 2a* en donde Pg¹ es metilo y Pg³ es un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (BOC). Si se requiere, pueden usarse otros grupos protectores apropiados en vez del grupo metilo y BOC ilustrados en el *Esquema de Reacción 1a*.

Como se observará, el *Esquema de Reacción 1a* puede usarse para preparar estereoisómeros particulares de compuestos de la fórmula **II** usando el material de partida quiral apropiado del compuesto de fórmula **IIc''**. Por ejemplo usando la piperidina (2R,4S) de la fórmula **IIc''** ilustrada en el *Esquema de Reacción 2a* se produciría el isómero de piperidina (2R,4R) del compuesto de fórmula **II** ilustrado en el *Esquema de Reacción 1a*.

El compuesto de fórmula **IIe** mostrado en el *Esquema de Reacción 1a* puede prepararse usando métodos conocidos, por ejemplo mediante retiro del grupo protector Pg del compuesto de fórmula **IIa** ilustrado en el *Esquema de Reacción 1* usando métodos convencionales.

Condiciones de Reacción para el Proceso (b)

Un agente alquilante apropiado es, por ejemplo, cualquier agente conocido en el arte para la alquilación de amino a alquilamino, tal como un haluro alquílico, por ejemplo un cloruro de (1-6C)alquilo, bromuro o yoduro, convenientemente en la presencia de una base adecuada como se define más arriba, en un disolvente o diluyente inerte apropiado y a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 140°C, convenientemente a temperatura ambiente o cerca de ella.

Alternativamente, compuestos de la fórmula **I'** pueden alquilarse mediante una reacción de aminación reductora usando un aldehído adecuado, por ejemplo formaldehído (o paraformaldehído), o un (2-3C)alcanoilaldehído (por ejemplo acetaldehído o propionaldehído) en la presencia de un agente reductor apropiado. Por ejemplo, para la producción de aquellos compuestos de la fórmula **I** en donde R² es metilu, el compuesto

correspondiente de la fórmula **I'** puede hacerse reaccionar con formaldehído en la presencia de un agente reductor adecuado. Un agente reductor apropiado para uso en la reacción de aminación reductora es, por ejemplo, un agente reductor hidruro, por ejemplo ácido fórmico, un hidruro de aluminio de metal alcalino tal como hidruro de aluminio de litio, o convenientemente, un borohidruro de metal alcalino tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, trietilborohidruro de sodio, trimetoxiborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se lleva convenientemente a cabo en un disolvente o diluyente inerte apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano y éter dietílico para los agentes reductores más potentes tales como hidruro de aluminio de litio, y, por ejemplo, cloruro de metileno o un disolvente prótico tal como metanol y etanol para los agentes reductores menos potentes tales como triacetoxiborohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. La reacción se efectúa convenientemente bajo condiciones ácidas en la presencia de un ácido apropiado tal como cloruro de hidrógeno o ácido acético; de igual manera puede emplearse un amortiguador para mantener el pH en el nivel deseado durante la reacción. La reacción se realiza a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 100°C, tal como 70 a 90°C o, convenientemente, a temperatura ambiente o cerca de ella. Alternativamente, luego de la reacción con el aldehído, la reducción del compuesto resultante puede efectuarse por hidrogenación, por ejemplo hidrogenación en la presencia de un catalizador adecuado tal como un catalizador paladio sobre carbono.

Preparación de los Materiales de Partida para el Proceso (b)

Compuestos de la fórmula **I'** pueden prepararse usando un proceso análogo al descrito en el *Esquema de Reacción 1* excepto que R² en el compuesto de fórmula **IIc** se reemplaza por un grupo protector amina apropiado, por ejemplo un grupo *terc*-butoxicarbonilo (BOC). El ácido carboxílico resultante puede convertirse entonces en la amida requerida usando el Proceso (a) descrito anteriormente. El grupo protector amina puede retirarse luego de la conversión del ácido en la amida por medios

convencionales. Por ejemplo cuando el grupo protector amina es un grupo BOC, tratando el compuesto con un ácido apropiado tal como ácido trifluoroacético.

Condiciones de Reacción para el Proceso (c)

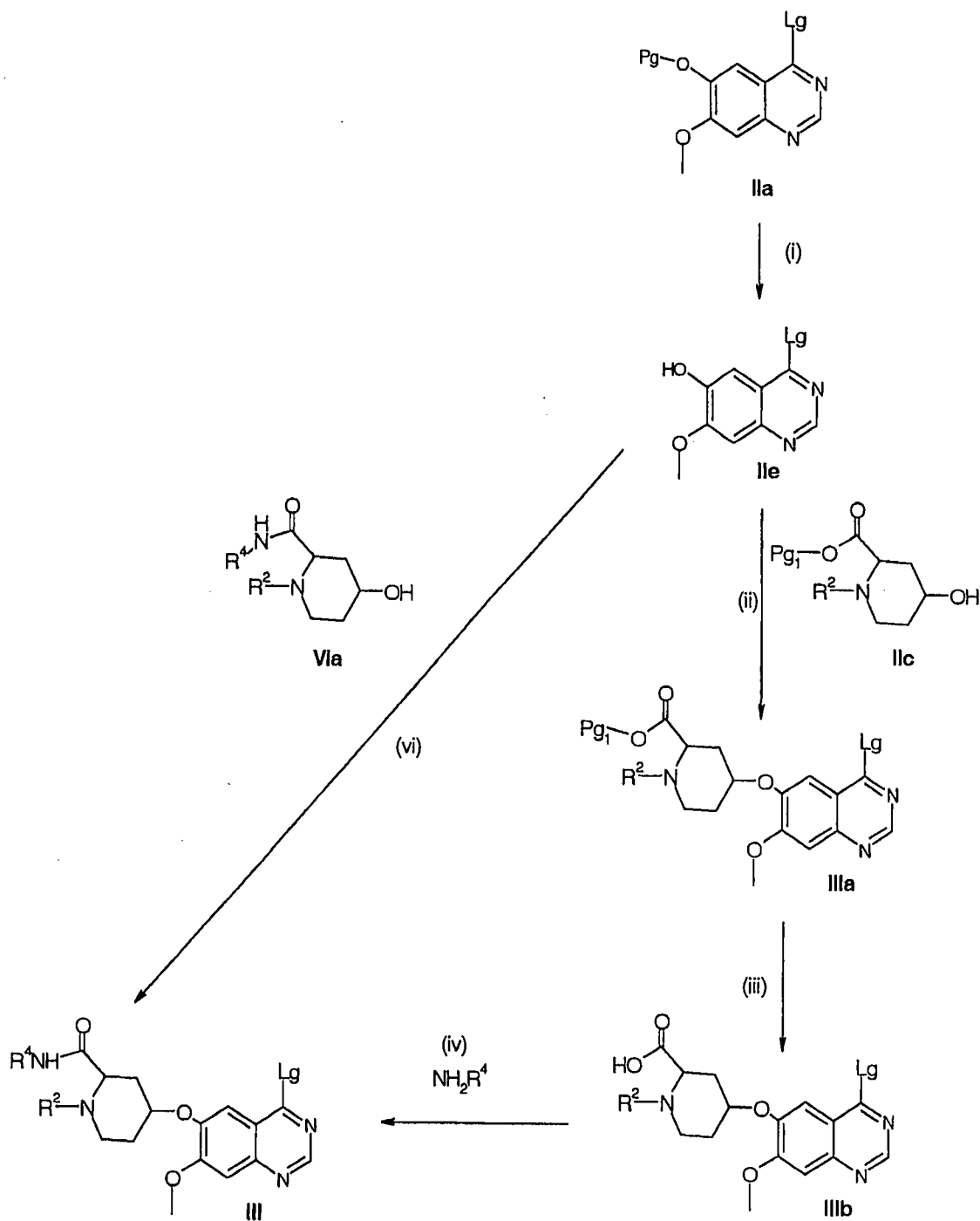
Lg es un grupo desplazado apropiado por ejemplo halógeno, tal como cloro. La reacción se lleva convenientemente a cabo en la presencia de un disolvente o diluyente inerte adecuado, por ejemplo un alcohol o éster tal como isopropanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente aromático tal como tolueno, o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona, acetonitrilo o sulfóxido de dimetilo; se prefiere acetonitrilo. La reacción se lleva convenientemente a cabo a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 250°C, convenientemente en el rango de 40 a 120°C o, donde se utiliza un disolvente o diluyente, a la temperatura de reflujo. Convenientemente, el compuesto de fórmula **III** puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula **IV** en la presencia de un disolvente prótico tal como isopropanol, convenientemente en la presencia de un ácido, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno en éter dietílico o dioxano, o ácido clorhídrico, por ejemplo una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano, bajo las condiciones descritas anteriormente. Alternativamente, esta reacción puede llevarse convenientemente a cabo en un disolvente aprótico, tal como dioxano o un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilacetamida o acetonitrilo en la presencia de un ácido, por ejemplo gas de cloruro de hidrógeno en éter dietílico o dioxano, o ácido clorhídrico. El compuesto de la fórmula **III**, en donde Lg es halógeno, puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula **IV** en la ausencia de un ácido. En esta reacción, el desplazamiento del grupo saliente halógeno Lg resulta en la formación del ácido HLg *in situ* y auto-catálisis de la reacción. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo isopropanol,

dioxano o N,N-dimetilacetamida. Condiciones adecuadas para esta reacción son como se describen anteriormente.

Alternativamente, el compuesto de fórmula **III** puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula **IV** en la presencia de una base apropiada. Bases adecuadas para esta reacción son como se definen anteriormente bajo el Proceso (a). Esta reacción se realiza convenientemente en un disolvente o diluyente inerte, por ejemplo los mencionados anteriormente en relación con este Proceso (a).

Preparación de los Materiales de Partida para el Proceso (c)

Compuestos de fórmula **III** pueden prepararse usando técnicas convencionales o procesos análogos a los descritos en el arte previo para la preparación de compuestos similares. Por ejemplo, los compuestos de fórmula **III** pueden prepararse de acuerdo con el *Esquema de Reacción 3*:



Esquema de Reacción 3

en donde R² y R⁴ son como se definió anteriormente; Lg es un grupo desplazable apropiado, tal como halógeno, por ejemplo cloro; Pg es un grupo protector hidroxilo adecuado, tal como acetilo; y Pg¹ es un grupo protector carboxi adecuado tal como (1-4C)alquilo.

Notas para el Esquema de Reacción 3

Paso (i): Retiro de Pg bajo condiciones análogas a las descritas para Paso (ii) del Esquema de Reacción 1.



Paso (ii): Acoplamiento, por ejemplo, usando condiciones de Mitsunobu análogas al Paso (iii) del *Esquema de Reacción 1*.

Paso (iii): Retiro del grupo protector carboxi bajo condiciones análogas al Paso (iv) del *Esquema de Reacción 1*.

Paso (iv): Formación de amida usando condiciones análogas a las ya descritas para el Proceso (a).

Paso (vi): Acoplamiento, por ejemplo usando condiciones de Mitsunobu como se describe en relación con el Paso (iii) del *Esquema de Reacción 1*. Alternativamente, el compuesto de piperidina de fórmula **VIa** puede convertirse primero en un compuesto de fórmula **VI** como se describe a continuación en el *Esquema de Reacción 4* para producir un grupo desplazable en el anillo de piperidina, el cual se hace luego reaccionar con el compuesto de fórmula **Ile** usando condiciones análogas a las descritas para el Proceso (d).

Compuestos de la fórmula **VIa** pueden prepararse usando, por ejemplo, el método descrito en el *Esquema de Reacción 4* más adelante.

Condiciones de Reacción para el Proceso (d)

Un grupo desplazable conveniente Lg es, por ejemplo, un grupo halógeno, alcanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi, 4-nitrobencenosulfoniloxi o toluen-4-sulfoniloxi, particularmente un grupo metanosulfoniloxi, 4-nitrobencenosulfoniloxi o toluen-4-sulfoniloxi.

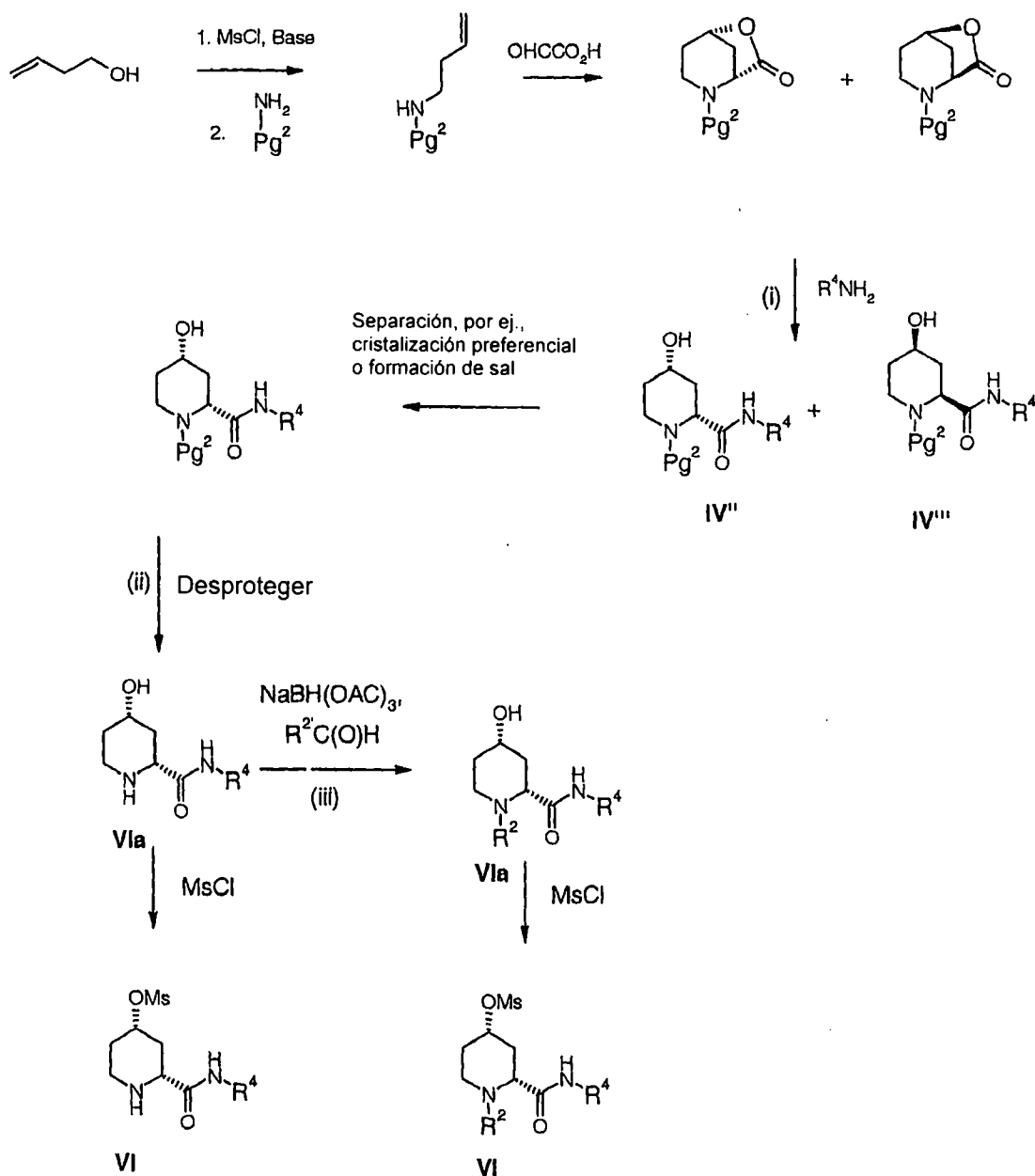
La reacción se lleva ventajosamente a cabo en la presencia de una base. Una base adecuada es, por ejemplo, una base amina orgánica tal como, por ejemplo, piridina, 2,6-lutidina, colidina, 4-dimetilaminopiridina, trietilamina, N-metilmorfolina o diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, o por ejemplo, un carbonato o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Alternativamente tal base es, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro de sodio, una amida de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo amida de sodio o bis(trimetilsilil)amida de sodio, o un haluro de

metal alcalino suficientemente básico, por ejemplo fluoruro de cesio o yoduro de sodio. La reacción se efectúa apropiadamente en la presencia de un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo un alcohol o éster tal como metanol, etanol, 2-propanol o acetato de etilo, un disolvente halogenado tal como cloruro de metileno, triclorometano o tetracloruro de carbono, un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, un disolvente hidrocarburo aromático tal como tolueno, o (convenientemente) un disolvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura en el rango, por ejemplo, de 10 a 150°C (o el punto de ebullición del disolvente), convenientemente en el rango de 20 a 90°C.

Preparación de Materiales de Partida para el Proceso (d)

Compuestos de la fórmula **V** pueden prepararse usando procesos análogos a los descritos en WO 03/082831, por ejemplo como se describe en el Ejemplo de Referencia 2.

Compuestos de la fórmula **VI** pueden prepararse por medios convencionales, por ejemplo un compuesto de la fórmula **VI** en donde R⁴ es hidrógeno y Lg¹ es un grupo mesilato, puede prepararse usando el proceso ilustrado en el *Esquema de Reacción 4*:



Esquema de Reacción 4:

en donde Pg^2 es un grupo protector amino apropiado como se define más arriba en relación con el *Esquema de Reacción 2a*; $\text{R}^{2'}$ es hidrógeno o (1-3C)alquilo; MsCl es mesilo; y R^1 , R^2 y R^4 son como se definen anteriormente, y en donde cualquier grupo funcional en los compuestos ilustrados en el *Esquema de Reacción 4* se protege, si es necesario.

Notas para el *Esquema de Reacción 4*

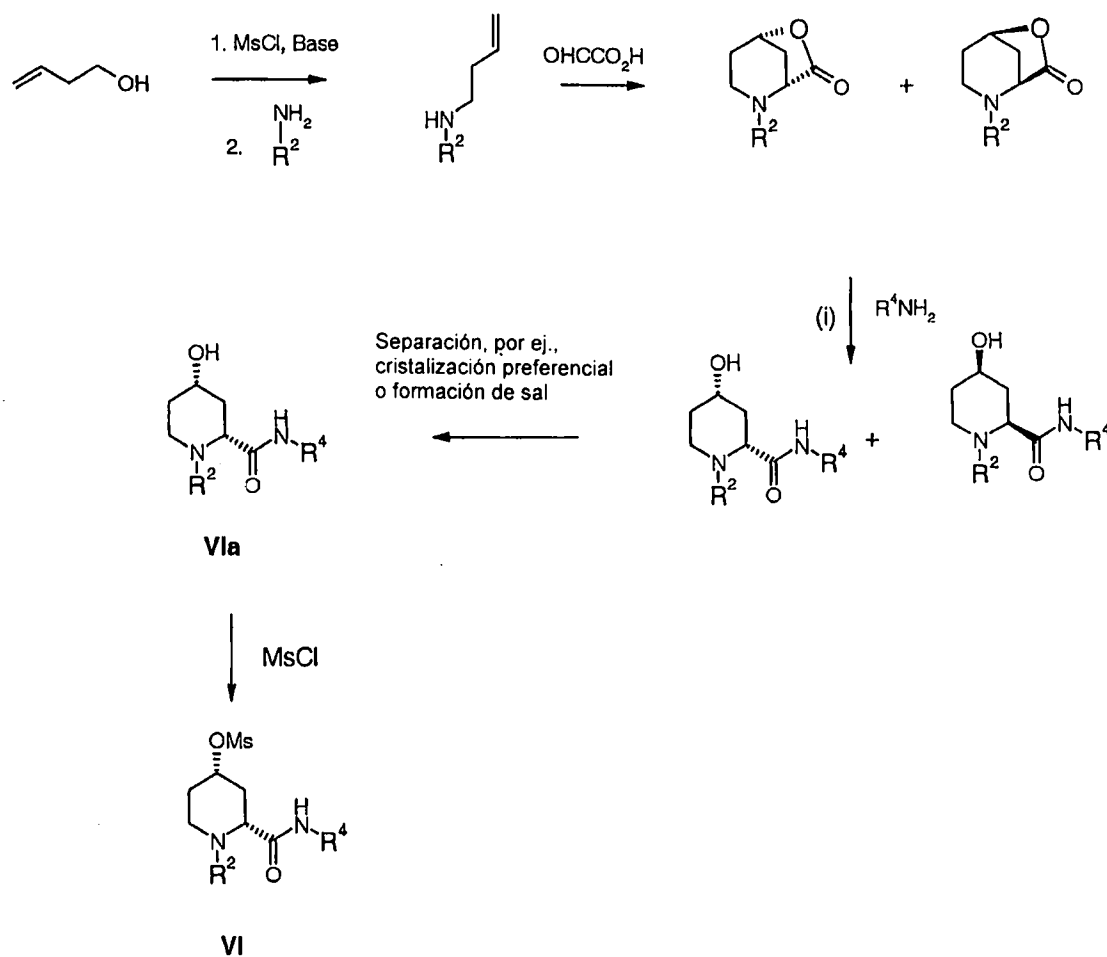
(i) Reacción con una amina de la fórmula R^4NH_2 en un disolvente apropiado, por ejemplo un éter tal como tetrahydrofurano. Alternativamente, la amina puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard tal como cloruro de magnesio e isopropilo en un disolvente

apropiado tal como tetrahidrofurano y luego hacerse reaccionar como se describe en J. Org. Chem., 1997, vol 62, p3440.

(ii) Desprotección bajo condiciones estándar. Por ejemplo cuando Pg es bencilo o α -metilbencilo, mediante hidrogenación catalítica.

(iii) Alquilación, tal como aminación reductora bajo condiciones estándar, por ejemplo como se describe en relación con el Proceso (b).

Alternativamente, compuestos de la fórmula **VIa** en donde R^2 es (1-4C)alquilo pueden prepararse usando el *Esquema de Reacción 4a*:



Esquema de Reacción 4a

en donde R^2 es (1-4C)alquilo; MsCl es cloruro de mesilo; y R^4 es como se define más arriba, y en donde cualquier grupo funcional en los compuestos ilustrados en *Esquema de Reacción 4a* se protege, si es necesario.

Notas para el *Esquema de Reacción 4a*

(i) Igual a la nota (i) en el *Esquema de Reacción 4*.

Las lactonas mostradas en *Esquemas de Reacción 4 y 4a* pueden prepararse como se describe en esta solicitud en relación con el *Esquema de Reacción 2a*.

Como se observará, los métodos en los *Esquemas de Reacción 4 y 4a* muestran la preparación de un esereoisómero específico. El mismo método puede usarse también con el isómero de piperidina alternativo aislando el isómero alternativo luego de la apertura del anillo de la lactona.

Convenientemente, el compuesto de fórmula **VI** usado como el material de partida en el Proceso (d) puede generarse *in situ* en el Proceso (d) a partir de un compuesto de la fórmula **VIa** haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula **VIa** con, por ejemplo, un haluro de sulfonilo apropiado tal como cloruro de mesilo o cloruro de tosilo. El compuesto resultante de fórmula **VI** se hace reaccionar luego con un compuesto de fórmula **V**, como se describe anteriormente para el Proceso (d).

Cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado de quinazolina de la fórmula I, por ejemplo una sal de adición de ácido, puede obtenerse, por ejemplo, por reacción de dicho derivado de quinazolina con un ácido apropiado usando un procedimiento convencional. Métodos para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en el arte y se ilustran en los ejemplos de la presente solicitud. Por ejemplo, luego de la reacción de un derivado de quinazolina de la fórmula I con un ácido, la sal de adición de ácido requerida puede precipitarse de la solución, sobresaturando la solución que contiene el derivado de quinazolina de la fórmula I. La sobresaturación puede lograrse usando técnicas bien conocidas, por ejemplo enfriando la solución, retirando el disolvente por evaporación o mediante la adición de un anti-disolvente apropiado para precipitar la sal.

Para facilitar el aislamiento de un derivado de quinazolina de la fórmula I durante su preparación, el compuesto puede prepararse en la forma de una sal que no es farmacéuticamente aceptable. La sal resultante puede modificarse entonces por técnicas convencionales para producir una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. Tales técnicas de

modificación de sal son bien conocidas e incluyen, por ejemplo técnicas de intercambio iónico o re-precipitación del compuesto de la solución en la presencia de un ión contrario farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente, por ejemplo por re-precipitación en la presencia de un ácido farmacéuticamente aceptable para producir la sal de adición de ácido requerida, farmacéuticamente aceptable, de un derivado de quinazolina de la fórmula I.

En una incorporación particular una sal maleato de un derivado de quinazolina de la fórmula I (por ejemplo dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida) puede prepararse contactando la forma de base libre del derivado de quinazolina con ácido maleico. Convenientemente, primero se disuelve la base libre en un disolvente apropiado tal como acetonitrilo y se contacta con la cantidad requerida de ácido maleico para producir la sal deseada (por ejemplo una relación molar de ácido maleico:derivado de quinazolina de fórmula I de alrededor de 2:1, o un exceso molar ligeramente más elevado de ácido maleico, produciría la sal dimaleato). La sal puede precipitarse de la solución sobresaturando la solución como se describe en esta solicitud, por ejemplo evaporando el disolvente y/o enfriando la solución. Cuando se requiere una sal cristalina por ejemplo dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida cristalina, puede requerirse re-cristalización de la sal dimaleato de un disolvente orgánico apropiado. Por ejemplo, la sal dimaleato puede mezclarse en un disolvente orgánico para promover la cristalización. Un disolvente orgánico apropiado para mezclar es, por ejemplo un disolvente éster orgánico, tal como acetato de etilo. La mezcla se lleva convenientemente a cabo a temperatura elevada, por ejemplo desde 40 a 60°C, tal como alrededor de 50°C. Convenientemente, la mezcla se realiza durante un período de 1 hora a 3 días. Si se requiere, la cristalización puede promoverse sobresaturando el disolvente orgánico. La sobresaturación puede llevarse a cabo como se describe anteriormente, por ejemplo

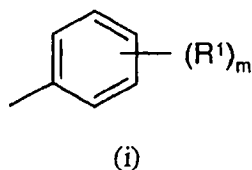
concentrando la mezcla retirando una proporción del disolvente (por ejemplo mediante evaporación) y/o enfriando la mezcla. Luego de la cristalización, la sal dimaleato cristalina puede aislarse usando métodos convencionales tales como filtración y secamiento.

Los estereoisómeros de derivados de quinazolina de fórmula I pueden separarse usando técnicas tradicionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionaria. Los enantiómeros pueden aislarse mediante separación de un racemato, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Los diastereómeros pueden aislarse mediante separación en virtud de las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionaria, HPLC o cromatografía de destello. Alternativamente, estereoisómeros particulares pueden elaborarse mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales bajo condiciones que no produzcan racemización o epimerización, o mediante derivación, con un reactivo quiral. Cuando se aísla un estereoisómero específico, éste se aísla de manera conveniente sustancialmente libre para otros estereoisómeros, por ejemplo que contengan menos de 20%, particularmente menos de 10% y, más particularmente, menos de 5% en peso de los otros estereoisómeros.

En la Sección de Procesos anterior y siguiente, la expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos en una manera que afecta adversamente el rendimiento del producto deseado.

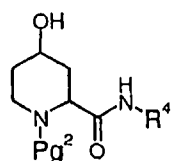
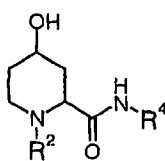
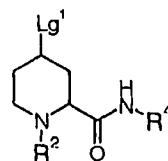
Personas expertas en el arte notarán que, con el fin de obtener compuestos de la invención en una forma alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos individuales del proceso, mencionados más arriba en el texto, pueden realizarse en diferente orden, y/o las reacciones individuales pueden efectuarse en fase diferente en toda la ruta (es decir, transformaciones químicas puede llevarse a cabo en diferentes intermedios a los asociados más arriba con una reacción particular).

Ciertos intermedios novedosos utilizados en los procesos anteriores se proveen como una característica adicional de la presente invención junto con el proceso para su preparación. Por consiguiente, la invención provee además un compuesto de fórmulas **I'**, **II**, **IIId**, **IIIf**, **IIIg**, **IIh**, **III**, **IIIa** y **IIIb** como ya se definió. Intermedios particulares de las fórmulas **I'**, **II**, **IIId**, **IIg** y **IIh** son aquellos en donde el grupo de la sub-fórmula (i)



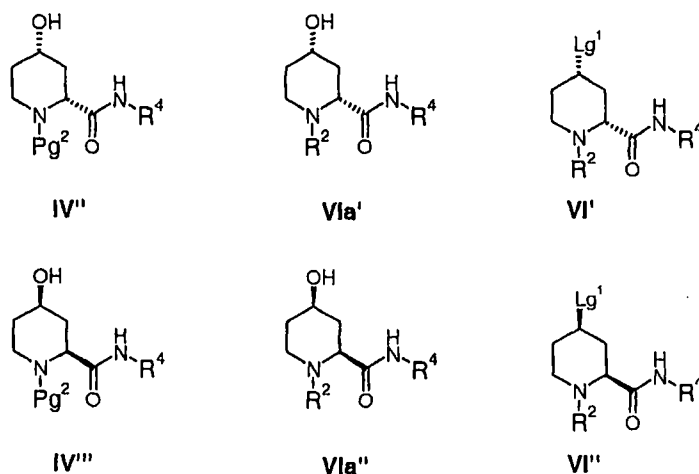
(i) es 3-cloro-2-fluorofenilo o 3-bromo-2-fluorofenilo, más particularmente 2-fluoro-3-clorofenilo.

Otros intermedios novedosos utilizados en los procesos descritos en esta solicitud incluyen un compuesto seleccionado de un compuesto de la fórmula (**IV'**), (**VIa**) y (**VI**) y sus estereoisómeros:

**IV'****VIa****VI**

en donde R^2 y R^4 son como se definen anteriormente; Pg^2 es un grupo protector amina apropiado, por ejemplo bencilo o bencilo sustituido, particularmente α -metilbencilo, por ejemplo (S)- α -metilbencilo o (R)- α -metilbencilo; y Lg^1 es un grupo desplazable como se define anteriormente, tal como un grupo halógeno, alcanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi, 4-nitrobenzenosulfoniloxi o toluen-4-sulfoniloxi, particularmente un grupo metanosulfoniloxi, 4-nitrobenzenosulfoniloxi o toluen-4-sulfoniloxi. Más particularmente Lg^1 es un grupo metanosulfoniloxi. Convenientemente R^4 es metilo. Convenientemente R^2 es metilo o hidrógeno, particularmente R^2 es metilo. En una incorporación adicional R^2 y R^4 son ambos metilo.

Estereoisómeros particulares de los compuestos de las fórmulas IV', VIa, y VI incluyen:



en donde R², R⁴, Pg² y Lg¹ son como se definen anteriormente en relación con los compuestos anteriores de las fórmulas IV', VIa, y VI.

ANÁLISIS BIOLÓGICOS

Los siguientes análisis pueden usarse para medir los efectos de los compuestos de la presente invención como inhibidores de las tirosina cinasas erbB, como inhibidores *in vitro* de la proliferación de células KB (línea de células de tumor humano) y como inhibidores *in vivo* sobre el crecimiento en ratones atímicos de xenoinjertos de células tumorales LoVo tumour (adenocarcinoma colorrectal).

a) Análisis de Fosforilación de Proteína Tirosina Cinasa

Esta valoración mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la fosforilación de una tirosina que contiene sustrato de polipéptido por la enzima tirosina cinasa erbB.

Fragmentos intracelulares recombinantes de EGFR y erbB2 (números de acceso X00588 y X03363 respectivamente) se clonaron y expresaron en el sistema baculovirus/Sf21. ErbB4, activo (proteína recombinante expresada en células de insecto Sf21) se obtuvo comercialmente de Upstate Catálogo Número 14-569, Lote Número PP023 referencia JT09030402Dnd. Se prepararon lisados de estas células mediante tratamiento con

amortiguador de lisis helado (20mM ácido N-2-hidroxiethylpiperizin-N'-2-etanosulfónico (HEPES) pH7.5, 150mM NaCl, 10% glicerol, 1% Triton X-100, 1.5mM MgCl₂, 1mM etilen glicol-bis(β-aminoetil éter) N',N',N',N'-ácido tetraacético (EGTA), más inhibidores de proteasa y, luego, se clarificaron por centrifugación.

Se determinó la actividad cinasa constitutiva de estas proteínas recombinantes por su capacidad de fosforilar un péptido sintético (elaborado un copolímero aleatorio de Ácido Glutámico, Alanina y Tirosina en la proporción de 6:3:1). Específicamente, inmunoplasmas Maxisorb™ de 96 pozos se recubrieron con péptido sintético (0.2μg de péptido en 100μl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se incubaron a 4°C durante la noche). Las placas se lavaron en PBS-T (solución salina amortiguada con fosfato con 0.05% Polysorbate 20), luego en 50mM HEPES pH 7.4 a temperatura de la sala para retirar cualquier exceso de péptido sintético no ligado. Se evaluó la actividad de la tirosina cinasa EGFR, ErbB2 o ErbB4 mediante incubación en placas recubiertas con péptido durante 20 minutos a 22°C en 100mM HEPES pH 7.4, adenosina trifosfato (ATP) en concentración Km para la enzima respectiva, 2.5mM MnCl₂, 0.05mM Na₃VO₄, 0.1 mM DL-ditiotreitol (DTT), 0.1% Triton X-100 con el compuesto de prueba en DMSO (concentración final de 2.5%). Las reacciones se terminaron mediante el retiro de los componentes líquidos del análisis, seguido por lavado de las placas con PBS-T.

El producto fosfo-péptido inmovilizado de la reacción se detectó mediante métodos inmunológicos. Primeramente, las placas se incubaron durante 90 minutos a la temperatura de la sala con anticuerpos primarios anti-fosfotirosina que se cultivaron en el ratón (4G10 de Upstate Biotechnology). Luego de un lavado intensivo, las placas se trataron con anticuerpo secundario anti-ratón de oveja conjugado con peroxidasa de rábano (NXA931 de Amersham) durante 60 minutos a la temperatura de la sala. Después un lavado adicional, se midió la actividad HRP en cada pozo de la placa colorimétricamente usando cristales de sal diamonio de 22'-

sulfonato de azino-di-[3-etilbenztiazolina (6)] (ABTS™ de Roche) como sustrato.

La cuantificación del desarrollo del color y, por lo tanto, la actividad de la enzima se logró mediante medición de la absorbencia a 405nm en un lector de microplacas Molecular Devices ThermoMax. La inhibición de cinasa para un compuesto dado se expresó como valor IC₅₀. Éste se determinó mediante el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para producir 50% de inhibición de la fosforilación en este análisis. El rango de fosforilación se calculó de los valores de control positivos (vehículo más ATP) y negativos (vehículo menos ATP).

b) Análisis de Proliferación de Células KB inducida por EGFR

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la proliferación de células KB (línea de células de tumor humano ATCC CCL-17).

Células KB se cultivaron en Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) que contenían 10% suero fetal bovino, 2 mM glutamina y 1% aminoácidos no esenciales a 37°C en un incubador de aire 7.5% CO₂. Se recolectaron las células de los frascos patrón usando tripsina/ácido etilaminadiaminatetraacético (EDTA). Se midió la densidad celular usando un hemocitómetro y la viabilidad se calculó usando solución trypan blue antes de sembrarse a una densidad de 1.25x10³ células por pozo de una placa de 96 pozos en DMEM que contenía 2.5% suero filtrado con carbón, 1mM glutamina y 1% aminoácidos no esenciales a 37°C en 7.5% CO₂ y se dejaron sedimentar durante 4 horas.

Luego de la adhesión a la placa, las células se tratan con o sin EGF (concentración final de 1ng/ml) y con o sin compuesto en un rango de concentraciones en dimetilsulfóxido (DMSO) (0.1% final) antes de la incubación durante 4 días. Luego del período de incubación, se determinaron los números de células por retiro del medio por aspiración e incubación con 50µl de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (patrón 5mg/ml) durante 2 horas. A continuación

se retiró la solución MTT por aspiración, se dejó secar al aire y se disolvieron las células con la adición de 100µl de DMSO.

Se leyó la absorbencia de estas células solubilizadas a 540nm para cuantificar la biomasa celular. La inhibición de la proliferación se expresó como un valor IC₅₀. Éste se determinó por el cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para producir una inhibición del 50% de la proliferación inducida por EGF. El rango de proliferación se calculó de los valores de control positivo (vehículo más EGF) y negativo (vehículo menos EGF). El valor IC₅₀ obtenido del crecimiento de células basales da una medida de la selectividad.

c) Análisis de células phospho-erbB2 clonadas 24

Este análisis de punto final con inmunofluorescencia mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la fosforilación de erbB2 en una estirpe celular derivada MCF7 (carcinoma de mama), que se generó transfectando células MCF7 con el gen erbB2 de longitud total, usando métodos estándar para producir una estirpe celular que sobreexpresa la proteína erbB2 tipo silvestre, de longitud total (a partir de ahora, células 'clonadas 24').

Células clonadas 24 se cultivaron en Medio de Crecimiento (Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) libre de fenol rojo que contenía 10% de suero bovino fetal, 2 mM glutamina y 1.2mg/ml G418) en un incubador de aire con 7.5% CO₂ a 37°C. Las células se recolectaron de frascos patrón T75 ("*T75 stock flasks*") lavando una vez con PBS (solución salina tamponada con fosfato, pH7.4, Gibco No. 10010- 015) y se recolectaron usando 2ml de solución de tripsina (1.25mg/ml)/ácido etilaminodiaminotetraacético (EDTA) (0.8mg/ml). Las células se re-suspendieron en Medio de Crecimiento. Se midió la densidad de las células usando un hemocitómetro y se calculó la viabilidad usando solución Trypan Blue antes de diluirse posteriormente en Medio de Crecimiento y se sembraron con una densidad de 1x10⁵ células por pocillo (en 100ul) en placas de fondo transparente de 96 pocillos ("*clear bottomed 96 well plates*") (Packard, No. 6005182).

El Medio de Crecimiento se retiró 3 días después de los pocillos y se reemplazó con 100µl de Medio de Análisis (DMEM libre de rojo fenol, 2mM glutamina) con o sin compuesto inhibidor de erbB. Las placas se devolvieron al incubador durante 4 horas y luego se agregaron 20µl de solución de formaldehído al 20% en PBS a cada pocillo y la placa se dejó a temperatura de la sala durante 20 minutos. Se retiró esta solución fijadora con una pipeta multi-canal, se agregaron 100µl de PBS a cada pocillo y luego se retiraron con una pipeta multi-canal y, a continuación, se agregaron 50µl PBS a cada pocillo. En seguida se sellaron las placas y se almacenaron durante hasta 2 semanas a 4°C.

La inmunotinción se efectuó a la temperatura de la sala. Los pocillos se lavaron una vez con 200µl PBS/Tween 20 (elaborado mediante adición 1 de una bolsita de polvo seco PBS/Tween (Sigma, No. P3563) a 1L de H₂O destilada doble) usando un lavador de placas. Luego se permeabilizó con 1000µl 0.5% Triton X-100 en PBS durante 10 minutos, la placa se lavó una vez con 200µl PBS / Tween 20, luego 100 µl Solución de Bloqueo (5% leche en polvo descremada Marvel (Nestle) en PBS / Tween 20) se agregó y se incubó durante 15 minutos. Se retiró la Solución de Bloqueo utilizando un lavador de placas. Luego del retiro de la Solución de Bloqueo, 30µl de anticuerpo ErbB2 IgG anti-phospho policlonal en conejo (epítipo phospho-Tyr 1248, SantaCruz, No. SC-12352-R), diluidos 1:250 en Solución de Bloqueo, se agregaron a cada pocillo y se incubaron durante 2 horas. A continuación, esta solución de anticuerpo primario se retiró de los pocillos usando un lavador de placas, seguido por dos lavados 200µl PBS / Tween 20 usando un lavador de placas. Luego se agregaron a cada pocillo 30µl de anticuerpo secundario IgG anti-conejo en cabra Alexa-Fluor 488 (Molecular Probes, No. A-11008), diluidos 1:750 en Solución de Bloqueo. A partir de entonces, donde fue posible, las placas se protegieron de la exposición a la luz, en esta etapa, sellando con cinta negra cubre-juntas ("**black backing tape**"). Las placas se incubaron durante 45 minutos y luego se retiró la solución de anticuerpo secundario de los pocillos, seguido por tres lavados 200µl PBS / Tween 20 usando un lavador de placas. Entonces se agregaron

50µl de PBS a cada pocillo y las placas se re-sellaron con cinta negra cubre-juntas y se leyeron inmediatamente en el Acumen.

La señal de fluorescencia en cada pocillo se midió usando un Instrumento Explorador Acumen (Acumen Bioscience Ltd.), un lector de placas que puede usarse para cuantificar rápidamente características cuantitativas de imágenes generadas por exploración con rayo láser. El instrumento se ajustó para medir el número de objetos fluorescentes por encima de un valor umbral pre-fijado y esto proporcionó una medida del estado de fosforilación de la proteína erbB2. Los datos de respuesta de la dosis a la fluorescencia obtenidos con cada compuesto se exportaron a un paquete de software apropiado (tal como Origin) para efectuar un análisis de ajuste de la curva. La inhibición de la fosforilación de erbB2 se expresó como un valor IC₅₀. Éste se determinó por cálculo de la concentración de compuesto que se requirió para producir una inhibición del 50% de la señal de fosforilación de erbB2.

d) Análisis de Xenoinjerto LoVo *In vivo*

Este análisis mide la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir el crecimiento de un injerto de células tumorales LoVo (adenocarcinoma colorectal obtenido de la ATCC) en ratones atímicos Female Swiss (Alderley Park, genotipo *nu/nu*).

Se criaron y mantuvieron ratones atímicos Female Swiss (genotipo *nu/nu*) en Alderley Park en aisladores de presión negativa (PFI Systems Ltd.). Los ratones se alojaron en una instalación de barrera con ciclos luz/oscuridad de 12 horas y se les suministró alimento y agua *ad libitum*. Todos los procedimientos se llevaron a cabo en ratones con una edad mínima de 8 semanas. Xenoinjertos de células neoplásicas LoVo (adenocarcinoma colorrectal obtenido de la ATCC) se implantaron en el flanco posterior de ratones donantes mediante inyecciones subcutáneas de células 1×10^7 recién cultivadas en 100µl de medio libre de suero por animal. El día 5 después del implante, los ratones se aleatorizaron en grupos de 7 antes del tratamiento con compuesto o control de vehículo que se administraron una vez al día a 0.1ml/kg de peso corporal. Se evaluó el

volumen del tumor dos veces a la semana mediante medición bilateral con un calibre Vernier, usando la fórmula $(\text{longitud} \times \text{ancho}) \times \sqrt{(\text{longitud} \times \text{ancho})} \times (\pi / 6)$, en donde la longitud era el diámetro más largo a través del tumor, y el ancho era la perpendicular correspondiente. Se calculó la inhibición del crecimiento desde el inicio del tratamiento por comparación de las variaciones medias en el volumen del tumor para el control y los grupos tratados, y se evaluó la significancia estadística entre los dos grupos usando una prueba t de Student de una sola cola.

e) Análisis de la Inhibición de la Ovulación In Vivo

EGF y su receptor EGFR juegan un papel crítico en la maduración y ovulación folicular (Park, J-Y. *et al*, Science, 303: 682-684, 2004). Se cree que EGF/EGFR regula el crecimiento de las células de la formación de la masa de gránulos ("*the granulosa cells*"), que recubren el folículo, rodeando los óvulos y que son responsables de la producción del fluido folicular. A medida que el folículo se desarrolla, aumenta la producción del fluido folicular, creando presión dentro del folículo. Al mismo tiempo, ocurre una remodelación de tejido, regulada por EGF/EGFR, de la capa externa de células de la teca folicular. La acumulación de presión del fluido dentro del folículo, combinada con la remodelación de la envoltura superior del folículo resulta, en última instancia, en la ruptura del folículo y la liberación de los óvulos.

La capacidad de los inhibidores de receptor EGF de perturbar la ovulación se examinó en ratas. La maduración mediada por EGF de los oocitos encerrados en el folículo se ha documentado previamente en rata (Dekel, N. and Sherizly, L, Endocrinology, 116: 406-409, 1985). Ratas femeninas Female Alderley Park (AP) Wistar en período de mayor actividad folicular ("*at pro-oestrus*") (día 4 del ciclo) se asignaron a grupos de 4 ratas por tratamiento. A las 4 pm el día 4 del ciclo, se administró a las ratas una dosis oral única de inhibidor de receptor EGF o vehículo. Se contó el número de óvulos presentes en las trompas de Falopio, en ratas tratadas con inhibidor de receptor EGF y vehículo, post mortem y a la mañana siguiente. Para cada grupo, el número total de óvulos contados se

dividió por el número de animales examinados, para generar un valor medio (óvulos por rata). Los datos de la media de cada grupo tratado con inhibidor de receptor EGF se compararon con la media del grupo de control (tratado con vehículo), para determinar la inhibición porcentual de la ovulación.

f) Análisis de Inhibición de Canal de Potasio codificada por hERG

Este análisis determina la capacidad de un compuesto de prueba de inhibir la corriente de cola que fluye a través del canal de potasio codificado por el gen ether-a-go-go humano (hERG).

Células de riñón embrionario (HEK) humano que expresaban el canal codificado por hERG se cultivaron en Minimum Essential Medium Eagle (EMEM; Sigma-Aldrich catálogo número M2279), suplementado con 10% Suero Fetal Bovino (Labtech International; producto número 4-101-500), 10% M1 suplemento libre de suero (Egg Technologies; producto número 70916) y 0.4 mg/ml Geneticina G418 (Sigma- Aldrich; catálogo número G7034). Uno o dos días antes de cada experimento, las células se desprendieron de los frascos de cultivo de tejido con Accutase (TCS Biologicals) usando métodos estándar de cultivo de tejido. Luego se pusieron sobre cubiertas de vidrio depositadas en los pocillos de una placa de 12 pocillos y se cubrieron con 2 ml del medio de cultivo.

Para cada célula registrada, una cubierta de vidrio que contenía las células se puso en el fondo de una cámara Perspex que contenía la solución de baño (véase más adelante) a temperatura de la sala (~20 °C). Esta cámara se fijó a la plataforma de un microscopio de contraste de invertido. Inmediatamente después de poner la cubierta en la cámara, la solución de baño se irrigó en la cámara desde un tanque alimentado por gravedad durante 2 minutos a un caudal de ~ 2 ml/min. Pasado este tiempo, se suspendió la irrigación.

Una pipeta de medición ("*a patch pipette*"), fabricada de tubo de vidrio borosilicato (GC120F, Harvard Apparatus), usando un extractor de micropipeta P-97 (Sutter Instrument Co.) se llenó con solución para pipeta (véase más adelante). La pipeta se conectó al cabezal del amplificador

16X

dispositivo de electrofisiología ("*the patch clamp amplifier*") (Axopatch 200B, Axon Instruments) mediante un cable de cloruro de plata/plata. La base del cabezal se conectó al electrodo a tierra. Éste constaba de un cable de cloruro de plata/plata embebido en 3% agar compuesto con 0.85% cloruro de sodio.

La célula se registró en la configuración de célula completa de la técnica *patch clamp*. Luego de la irrupción "*break-in*", la cual se hizo con un potencial de retención de -80 mV (ajustado por el amplificador), y ajuste apropiado de la resistencia en serie y controles de capacitancia, se utilizó software de electrofisiología (*Clampex*, Axon Instruments) para fijar el potencial de retención (-80 mV) y emitir un protocolo de voltaje. Este protocolo se aplicó cada 15 segundos y constaba de un paso de 1 s a +40 mV seguido por un paso de 1 s a -50 mV. La respuesta de corriente a cada protocolo de voltaje impuesto fue de paso bajo filtrado por el amplificador a 1 kHz. La señal filtrada se adquirió entonces, en línea, digitalizando esta señal analógica del amplificador con un convertidor analógico a digital. La señal digitalizada se capturó entonces en un computador que ejecutaba software *Clampex* (Axon Instruments). Durante el potencial de retención y el paso a + 40 mV, la corriente se probó a 1 kHz. La tasa de comprobación se fijó entonces en 5 kHz para el resto del protocolo de voltaje.

Las composiciones, pH y osmolaridad de la solución de baño y la de la pipeta se tabulan a continuación.

Sal	Pipeta (mM)	Baño (mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
Glucosa	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

Parámetro	Pipeta	Baño
pH	7.18-7.22	7.40
Ajuste pH con	1M KOH	1M NaOH
Osmolaridad (mOsm)	275-285	285-295

La amplitud de la corriente de cola del canal de potasio codificado por hERG luego del paso de +40 mV a -50 mV se registró en línea mediante software *Clampex* (Axon Instruments). Luego de la estabilización de la amplitud de la corriente de cola, se aplicó a la célula solución de baño que contenía el vehículo para la sustancia de prueba. Previendo que la aplicación del vehículo no tendría un efecto significativo sobre la amplitud de la corriente de cola, se construyó entonces una curva del efecto de concentración acumulativa al compuesto.

El efecto de cada concentración de compuesto de prueba se cuantificó expresando la amplitud de la corriente de cola en la presencia de una concentración dada de compuesto de prueba como porcentaje de la [amplitud] en la presencia de vehículo.

La potencia del compuesto de prueba (IC_{50}) se determinó ajustando los valores de inhibición porcentual, que constituían el efecto de la concentración, a una ecuación de Hill de cuatro parámetros, usando un paquete de ajuste de datos estándar. Si el nivel de inhibición observado en la concentración de prueba máxima no excedía el 50%, no se producía valor de potencia y se citaba un valor de inhibición porcentual en esa concentración.

g) Análisis Profético de la Inhibición de la Producción de Moco

La inhibición de la producción de moco por un derivado de quinazolina de acuerdo con la presente invención pudo estudiarse en un análisis usando células NCI-H292, una línea de células de carcinoma pulmonar mucoepidermoide humano, estimulada con TGF- α . Las células se cultivarían a confluencia y se estimularían con diferentes

concentraciones de TGF- α o vehículo control. TGF- α estimulará las células epiteliales a proliferar y diferenciarse en células productoras de mucina. Las mucinas, por ejemplo MUC5AC y MUC2 forman un componente principal de las secreciones mucosas, y se regulan por aumento en varios estados patológicos de hipersecreción de moco, por ejemplo, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD, por sus siglas en inglés). Las propiedades inhibitoras de moco de un derivado de quinazolina de acuerdo con la invención se medirían agregando un derivado de quinazolina de acuerdo con la invención, en concentraciones crecientes, a los cultivos de células NCI-H292 al momento de la estimulación con TGF- α . A 48 horas después de la estimulación, las células se recogerían y se teñirían respecto a contenido MUC5AC intracelular y se analizarían mediante citometría de flujo. El grado de inhibición de MUC5AC por el derivado de quinazolina bajo prueba se mediría como, por ejemplo un valor EC50. Se cree que la inhibición de la producción de mucina MUC5AC se traduce en una menor secreción de moco.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la Fórmula I varían con el cambio estructural según lo esperado, en general la actividad poseída por los compuestos de la Fórmula I, puede demostrarse en las siguientes concentraciones o dosis en una o más de las pruebas ya indicadas (a), (b), (c), (d) y (e):-

Prueba (a):- IC₅₀ (EGFR) en el margen, por ejemplo, 0.001 - 10 μ M;

Prueba (b):- IC₅₀ en el margen, por ejemplo, 0.001 - 0.1 μ M;

Prueba (c):- IC₅₀ en el margen, por ejemplo, 0.1 - 10 μ M;

Prueba (d) y (e):- actividad en el margen, por ejemplo, 1-200 mg/kg/día;

A modo de ejemplo, usando la Prueba (b) (análisis de proliferación de células KB inducida por EGER), los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 3 en esta solicitud arrojaron los resultados IC₅₀ mostrados a continuación en la Tabla A:



Tabla A

Compuesto Ejemplo	IC ₅₀ (nM) Prueba (b) Análisis de proliferación de células KB inducida por EGFR
1	56 M (n=6)
2	61 nM (n=7)
3	23 nM (n=10)

En Tabla A, n representa el número de pruebas llevadas a cabo en cada compuesto y los valores IC₅₀ indicados representan la media geométrica de los valores IC₅₀ medidos para cada compuesto.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o elixires), para uso local (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones acuosas u oleosas o suspensiones), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa u oleosa para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular o como un supositorio para administración rectal).

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos tradicionales usando excipientes farmacéuticos

tradicionales, bien conocidos en el arte. En consecuencia, las composiciones previstas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

La cantidad de ingrediente activo, que se combina con uno o más excipientes para producir una formulación única, variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado y la vía particular de administración. Por ejemplo, una formulación prevista para administración oral a humanos contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (más convenientemente de 0.5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) combinado con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que pueden variar desde alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total.

El tamaño de la dosis para efectos terapéuticos o profilácticos de un derivado de quinazolina de la Fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

Cuando se usa un derivado de quinazolina de la fórmula I para efectos terapéuticos o profilácticos, éste se administrará generalmente de modo que se administre una dosis diaria en el rango, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, presentada, si se requiere, en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplea una vía parenteral. En consecuencia, por ejemplo, para administración intravenosa, se usará generalmente una dosis en el rango, por ejemplo, 0.1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. Análogamente, para administración por inhalación, se empleará una dosis en el rango, por ejemplo, 0.05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. No obstante, se prefiere la administración oral, particularmente en forma de tableta. Típicamente, las formulaciones unitarias contendrán alrededor de 0.5 mg a 0.5 g de un compuesto de esta invención.

Hemos descubierto que los compuestos de la presente invención poseen propiedades anti-proliferativas, tales como propiedades anti-

neoplásicas, que se considera que se originan de su actividad inhibidora de tirosina cinasa de receptor de la familia erbB, particularmente inhibición de la tirosina cinasa de receptor EGF (erbB1). Más aún, los compuestos de acuerdo con la presente invención poseen una potencia sustancialmente mejor contra la tirosina cinasa de receptor EGF, que contra otras enzimas tirosina cinasa, por ejemplo erbB2. Tales compuestos poseen potencia suficiente contra la tirosina cinasa de receptor EGF, de manera que pueden usarse en una cantidad suficiente para inhibir tirosina cinasa de receptor EGF, demostrando al mismo tiempo poca, o significativamente más baja, actividad contra otras enzimas tirosina cinasa tales como erbB2. Es probable que tales compuestos sean útiles para la inhibición selectiva de tirosina cinasa de receptor EGF y son posiblemente útiles para el tratamiento efectivo de, por ejemplo tumores inducidos por EGF.

En consecuencia, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas solo o en parte por tirosina cinasas de receptor erbB (especialmente tirosina cinasa de receptor EGF), es decir, los compuestos pueden usarse para producir un efecto inhibidor de tirosina cinasa de receptor erbB en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento. Así, los compuestos de la presente invención proveen un método para el tratamiento de células malignas, caracterizado por la inhibición de una o más de las tirosina cinasas de receptor de la familia erbB. Particularmente los compuestos de la invención pueden usarse para producir un efecto anti-proliferativo y/o pro-apoptótico y/o anti-invasivo, mediado solo o en parte por la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB. Particularmente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las tirosina cinasas de receptor erbB, tales como tirosina cinasas de receptor EGF y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente tirosina cinasa de receptor EGF) que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales, que inducen la proliferación y sobrevivencia de estas células neoplásicas. En consecuencia, se espera que



los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, incluidos psoriasis, hiperplasia prostática benigna (BPH, por sus siglas en inglés), aterosclerosis y restenosis y/o cáncer, proporcionando un efecto anti-proliferativo, particularmente en el tratamiento de cánceres sensibles a tirosinas cinasas de receptor erbB. Tales tumores benignos o malignos pueden afectar cualquier tejido e incluyen neoplasias hemáticas tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y además tumores sólidos, por ejemplo neoplasias de los conductos biliares, óseos, de la vejiga, cerebro/CNS, mama, colorrectal, endometriales, gástricas, de cabeza y cuello, hepáticas, pulmonares, neuronales, esofágicas, ováricas, pancreáticas, de la próstata, renales, de la piel, testiculares, de la tiroides, uterinas y de la vulva.

Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de otras enfermedades y afecciones del tracto respiratorio incluidas, por ejemplo: enfermedades obstructiva de las vías respiratorias incluyendo: asma, incluida asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por medicamentos (incluidos aspirina e inducida por AINE) e inducida por el polvo, intermitente y persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluida bronquitis infecciosa y eosinófila; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis del pulmón, incluida alveolitis fibrosante criptógena, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis con complicación de la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluida tuberculosis y aspergilosis y demás infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos trombóticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonara; actividad antitusígena incluido el tratamiento de tos crónica asociada con afecciones secretoras e inflamatorias de las vías respiratorias, y tos yatrógena; rinitis aguda y crónica, incluida rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluida rinitis nerviosa

12/11

(fiebre de heno); poliposis nasal; infección vírica aguda incluido el resfriado común, e infección debida al virus respiratorio sincitial, influenza, coronavirus (incluido el Síndrome Respiratorio Agudo y Grave – SARS, por sus siglas en inglés) y adenovirus. Particularmente los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD).

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Por lo tanto, de acuerdo con este aspecto de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto anti-proliferativo en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba, en la manufactura de un medicamento para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que están involucradas en los pasos de transducción de señales, que llevan a la proliferación de células neoplásicas.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de una o más de las familias erbB de tirosina cinasas de receptor, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que están involucradas en los pasos de transducción de señales, que lleva a la proliferación y/o sobrevivencia de células neoplásicas en un animal de sangre caliente tal como un humano, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas de receptor erbB, tales como EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación de células neoplásicas.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor de las tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee a un método para proporcionar un efecto inhibidor de las tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR), en un animal de sangre caliente tal como un humano, necesitado de ello, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal



farmacéuticamente aceptable, para uso en proporcionar un efecto inhibidor de las tirosina cinasas EGFR y/o erbB2 y/o erbB4 (especialmente EGFR).

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina cinasa EGFR.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina cinasa EGFR, en un animal de sangre caliente tal como el hombre, necesitado de ello, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un compuesto de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en proporcionar un efecto inhibidor selectivo de la tirosina cinasa EGFR.

Por "un efecto inhibidor selectivo de cinasa EGFR" se da a entender que el derivado de quinazolina de Fórmula I es más potente contra la tirosina cinasa de receptor EGF de lo que es contra otras cinasas. En particular, algunos de los compuestos de acuerdo con la invención son más potentes contra cinasa de receptor EGF de lo que son contra otras tirosina cinasas tales como las demás tirosina cinasas de receptor erbB, particularmente erbB2. Por ejemplo, un inhibidor selectivo de cinasa EGFR de acuerdo con la invención es por lo menos 5 veces, preferiblemente por lo menos 10 veces más potente contra la tirosina cinasa de receptor EGF de lo que es contra la tirosina cinasa erbB2, como se determina de los valores IC_{50} relativos en un análisis apropiado (por ejemplo comparando el valor IC_{50} del análisis de células KB con el valor IC_{50} del análisis de células phospho-erbB2 Clon 24 para un compuesto de prueba dado como se describe anteriormente).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba en el texto, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo un cáncer (tal como un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, de los ductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, neuronal, del esófago, de los ovarios, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y de la vulva).

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para tratar un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo un cáncer (tal como un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, de los ductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, neuronal, del esófago, de los ovarios, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y de la vulva) en un animal de sangre caliente, como el hombre, necesitado de tal tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo un cáncer (tal como un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, de los ductos biliares, óseo, de la vejiga, del cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, neuronal, del esófago, de los ovarios, pancreático, de la próstata, renal, de la piel, testicular, de la tiroides, uterino y de la vulva).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee el uso de un derivado de quinazolina de la Fórmula I, o su sal farmacéuticamente

aceptable, como se define más arriba, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria o afección como se describe anteriormente, por ejemplo COPD.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar una enfermedad respiratoria o afección, como se describe anteriormente, por ejemplo COPD, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria o afección, como se describe anteriormente, por ejemplo COPD.

Como se menciona más arriba, el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular variará necesariamente dependiendo, entre otras cosas, del anfitrión tratado, la vía de administración y la gravedad de la afección que se está tratando.

Terapias de Combinación para Uso en el Tratamiento de Afecciones Hiperproliferativas

El tratamiento anti-proliferativo definido más arriba puede aplicarse como una terapia única o puede incluir, además de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, cirugía tradicional o radioterapia o quimioterapia. Tal quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes anti-neoplásicos:

(i) medicamentos anti-proliferativos/anti-neoplásicos y sus combinaciones, como se usa en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como



5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexate, citarabina e hidroxiurea; antibióticos anti-neoplásicos (por ejemplo antraciclinas como adriamicina bleomicina doxorubicina, daunomicina epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes anti-mitóticos (por ejemplo anti-neoplásicos como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como anti-estrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores por disminución de receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozole, letrozole, vorazole y exemestane) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión celular cancerígena (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno tipo urocinasa);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo otros inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo otros inhibidores de la familia de tirosina cinasas EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores

de la familia de factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

- (v) agentes anti-angiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo de factor de crecimiento de células endoteliales anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha\beta 3$ integrina y angiostatina);
- (vi) agentes de lesión vascular tales como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;
- (vii) genoterapias, por ejemplo las que se dirigen a las dianas enumerados más arriba, tales como ISIS 2503, un anti-ras complementario;
- (viii) enfoques de terapia génica, incluidos por ejemplo enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 aberrante o BRCA2, enfoques GDEPT (terapia de conversión de un profármaco con enzima direccionada por genes) tales como los que utilizan deaminasa de citosina, timidina cinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de resistencia multi-fármaco; y
- (ix) enfoque de inmunoterapia, incluidos por ejemplo enfoques *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar al inmunogenicidad de células neoplásicas del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina-4 o factor estimulador de colonia de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la energía de las células T, enfoques que utilizan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que emplean líneas de células neoplásicas transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante la administración simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean derivados de quinazolina de esta invención en el rango de administración descrito más arriba en el texto y el otro agente farmacéuticamente activo en su rango de administración aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un producto farmacéutico que comprende un derivado de quinazolina de la Fórmula I, como se define más arriba en el texto, y un agente adicional anti-neoplásico, como se define más arriba en el texto, para el tratamiento conjunto del cáncer.

Terapias de Combinación para Uso en el Tratamiento de Enfermedades o Afecciones del Tracto Respiratorio

La invención se refiere además a terapias de combinación en donde un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica o formulación, que comprende un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se administra concurrente o consecutivamente, o como un preparación combinada con otro agente terapéutico o agentes, para el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones del tracto respiratorio, mencionadas en esta solicitud, tales como (mas no limitadas a), asma, rinitis alérgica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Los compuestos de la invención pueden combinarse con los agentes enumerados más adelante.

La presente invención se refiere aún más a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, con un modulador de la función de receptor quimiocina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, con un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMP, por sus siglas en inglés), es decir, las estromelinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como la agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10), y estromelina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluidos agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se refiere aún a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como metilxantanina incluidas teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluido el inhibidor PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se refiere además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un antagonista de receptor tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicados oral, tópica o parenteralmente.

La presente invención concierne asimismo a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente anticolinérgico, incluido el antagonista de receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se relaciona también con la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agonista de beta-adrenoceptor (incluidos los subtipos 1-4 de beta-receptor) tal como isoprenalina,

✓ 13

salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, o pirbuterol, o su enantiómero quiral.

La presente invención concierne además a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se relaciona aún más con la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetónido, beclometasona dipropionato, budesonida, fluticasona propionato, ciclesonida o mometasona furoato.

La presente invención concierne aún más a la combinación de un derivado de quinazolina de la fórmula I, como se define anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con:

(i) una serina/treonina cinasa (tal como un inhibidor de una cinasa MAP tal como p38, JNK, proteína cinasa A, B o C, o IKK); (ii) inhibidor de la enzima convertidora TNF- α (TACE); (iii) inhibidor de óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (iv) molécula homóloga-receptor quimiotáctico, expresada en células TH2, (tal como un antagonista CRTH2); (iv) inhibidor de P38; o (v) agente que modula la actividad de receptores purinérgicos tales como P2X7.

Aunque los derivados de quinazolina de la Fórmula I son valiosos, en primera instancia, como agentes terapéuticos para empleo en animales de sangre caliente (incluido el hombre), también son útiles siempre que se requiera inhibir los efectos de las tirosina proteína cinasas de receptor erbB (particularmente EGF). Por consiguiente, son útiles como estándares farmacéuticos para empleo en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la investigación de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius ($^{\circ}\text{C}$); las operaciones se llevaron a cabo a la temperatura de la sala o a temperatura ambiente, es decir, a una temperatura en el rango de $18\text{-}25^{\circ}\text{C}$;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio; la evaporación del solvente se efectuó usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascals; 4.5-30mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60°C ;
- (iii) cromatografía significa cromatografía de destello en gel de sílice; la cromatografía (TLC) de capa delgada se realizó en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y / o LC-MS analítica, y los tiempos de reacción se dan con fines de ilustración únicamente;
- (v) los productos finales presentaron espectros satisfactorios de resonancia magnética nuclear de protones (NMR) y/o datos de espectro de masa;
- (vi) los rendimientos se indican con fines de ilustración únicamente y no son necesariamente los que pueden obtenerse por un desarrollo diligente de procesos; las preparaciones se repitieron si se necesitó más material;
- (vii) cuando se incluyen, los datos NMR se indican en la forma de valores delta para los principales protones de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300 MHz usando sulfóxido de dimetilo de perdeuterio (DMSO-d_6) como disolvente a menos que se indique lo contrario; se han empleado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; b, amplio;
- (viii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se emplean unidades SI y símbolos;
- (ix) las proporciones de solvente se dan en términos de volumen:volumen (v/v); y
- (x) Los espectros de masa (MS) se corrieron con una energía de electrón de 70 voltios electrón en el modo de ionización química (CI, por sus siglas en inglés) usando una sonda de exposición directa, y la ionización se efectuó por electroaspersión; se dan los valores para m/z ; generalmente, sólo se

reportan los iones que indican la masa original; y, a menos que se indique lo contrario, el ión de masa citado es (MH)⁺;

(xi) donde se describe una síntesis como análoga a la descrita en un ejemplo previo, las cantidades usadas son los equivalentes de la relación milimolar a los usados en el ejemplo previo;

(xii) donde se describe que el compuesto se purifica usando LCMS Preparativa Disparada por Masa (análisis de cromatografía líquida – espectrometría de masa) bajo condiciones básicas estándar, se emplearon las siguientes condiciones:

Columna: ThermoHypersil Keystone B-Basic 5 μ 21 mm x 100 mm

Eluyente: 7.5 minutos gradiente de 20% a 95% de acetonitrilo en agua (amortiguador 2g/l de (NH₄)₂CO₃, pH 8.9).

Caudal: 25 ml/min;

y

(xiii) se han utilizado las siguientes abreviaturas:

AcOH	Ácido acético
DCM	Diclorometano
DEAD	Dietilazodicarboxilato
DIPEA	Diisopropiletilamine
DMA	<u>N,N</u> -dimetilacetamida
DMF	<u>N,N</u> -dimetilformamida
DTAD	Di- <i>terc</i> -butil azodicarboxilato
EtOAc	Acetato de etilo
Et ₃ N	Trietilamina
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- N,N,N',N'-tetrametiluronio
IBCF	Isobutilcloroformiato
MeOH	Metanol
MeNH ₂	Metilamina
NMM	<u>N</u> -Metil morfolina
NMP	<u>N</u> -metilpirrolidin-2-ona
SCX	Columna de fuerte intercambio catiónico

TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
RP-HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase reversa

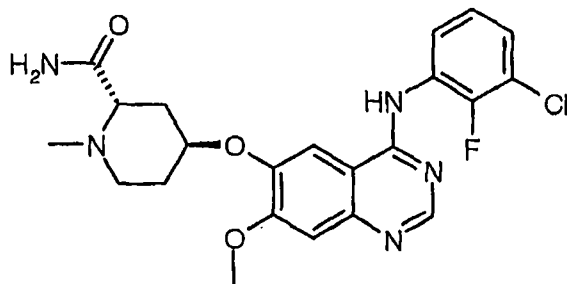
Breve Descripción de las Figuras

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la sal dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida, descrita en Ejemplo 6 con los valores 2θ graficados en el eje x y la intensidad de línea relativa (conteos) graficada en el eje y.

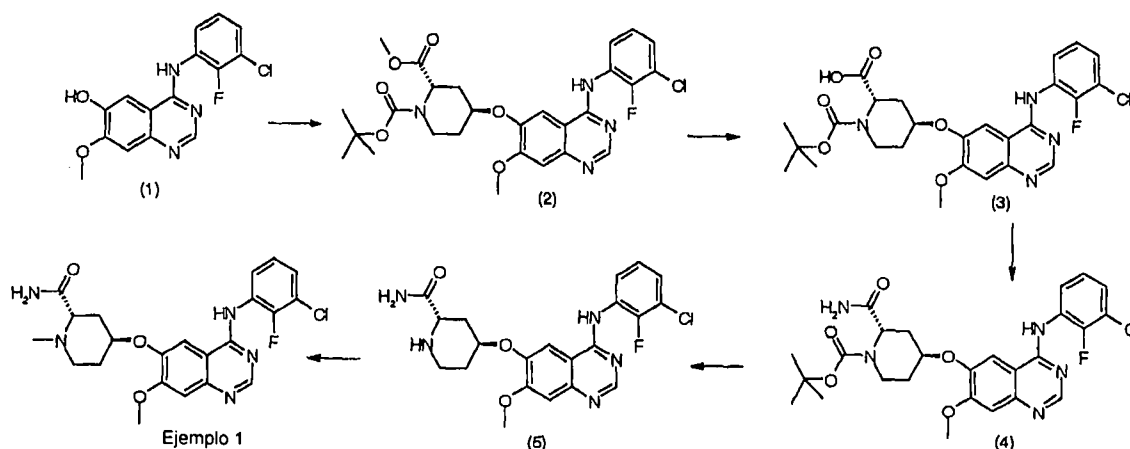
Figura 2: El trazado de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) obtenido de la sal dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida, descrita en Ejemplo 6, con el eje x mostrando la temperatura y el eje y mostrando la potencia (mW).

Ejemplo 1

(2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se ilustra en Esquema A:



Esquema A

Mallas moleculares (5 g), seguidas por formaldehído acuoso (10 ml) se agregaron a una solución agitada de (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**5**) (3.1 g, 6.97 mmol) en DCM-AcOH (100:10 ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 minutos antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (2.93 g, 13.9 mmol) en porciones durante 5 minutos. La reacción estuvo esencialmente completa una vez se agregó todo el agente reductor triacetoxiborohidruro de sodio. DCM se agregó (100 ml), y la reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a una espuma amarilla. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃ZMeOH 2%) para producir el producto del título como un sólido blanco (1.8 g, 56%): Espectro ¹H NMR: (DMSO d₆) 1.86-1.91 (m, 3H), 2.07-2.09 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.47-2.49 (m, 1H), 2.71-2.81 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H)⁺ 460.1.

El material de partida (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil) amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**5**) se preparó en la siguiente forma:

DTAD (13.3 g, 57.9 mmol) disuelto en 50 ml de DCM se agregó durante un período de 10 minutos a una suspensión agitada de 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-ol (**1**) (4.94 g, 15.5 mmol,

preparado como se describe en WO 03/082831, Ejemplo de Referencia 2 en el documento), trifenilfosfina (18.3 g, 69.5 mmol) y metil éster de ácido (2S,4R)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico (ex ACROS, 6 g, 23.2 mmol) en DCM (150 ml) a -15°C (acetona/hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante 2 horas, se concentró a aproximadamente 50 ml y se purificó directamente por cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con una gradiente desde 100% DCM a DCM/EtOAc (80/20) a DCM/EtOAc (50/50) para producir 1-*tert*-butil 2-metil (2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato (**2**) (6 g, 69%) como una espuma blanca; Espectro ^1H NMR: (DMSO (d_6) 1.47-1.53 (m, 11H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H) $^+$ 561.1.

Una solución agitada de 1-*tert*-butil 2-metil (2S,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato (**2**) (6 g, 10.7 mmol) en THF (30 ml) y agua (30 ml) se preparó a temperatura de la sala, luego se enfrió a 0°C y se agregó LiOH-H₂O sólido (0.54 g, 12.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala durante 3 horas, se acidificó con ácido acético y se extrajo con DCM. El residuo resultante se evaporó a sequedad, se destiló a temperatura fija ("*was azeotroped*") con tolueno (3 x 50 ml) y se secó a peso constante para producir ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (**3**) (5.27 g, 90%), el cual se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masa: (M+H) $^+$ 547.1.

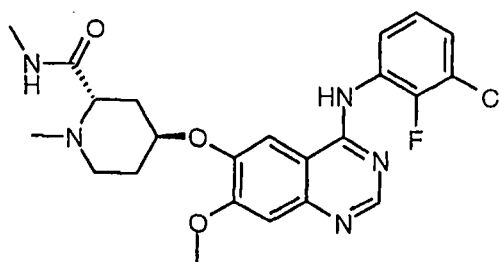
Una solución agitada de ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (**3**) (5 g, 9.16 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -15°C (acetona/hielo). NMM (1.5 ml, 13.7 mmol) se agregó a la solución, seguido por IBCF (1.54 ml, 11.9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15°C

(la formación del anhídrido mixto se monitoreó por TLC (THF)). Luego de 5-10 minutos, la mezcla de reacción se trató con amoníaco acuoso concentrado (3 ml) a -15°C y se dejó calentar a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y se concentró para producir *tert*-butil (2*S*,4*S*)-2-(aminocarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-carboxilato (**4**) (5 g, 100%) como una espuma amarilla pálida, la cual se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masa: $(\text{M}+\text{H})^{+}$ 546.1.

TFA (15 ml) se agregó durante un período de 5 minutos a una solución agitada de *tert*-butil (2*S*,4*S*)-2-(aminocarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-carboxilato (**4**) (5 g, 9.16 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante 1 hora, tiempo tras el cual se completó la reacción. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se destiló a temperatura fija dos veces con tolueno y el residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, DCM- NH_3/MeOH 5%) para producir (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**5**) (3.1 g, 76%) como un sólido blanco: Espectro ^1H NMR: ($\text{DMSO } d_6$) 1.72-1.89 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.84 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Espectro de Masa: $(\text{M}+\text{H})^{+}$ 446.1.

Ejemplo 2

(2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida



Mallas moleculares (5 g), seguidas por formaldehído acuoso (10 ml), se agregaron a una solución agitada de (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida (3.0 g, 6.52 mmol) en DCM-AcOH (100:10 ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 minutos antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio sólido (2.77 g, 13.1 mmol) en porciones durante 5 minutos. La reacción estuvo esencialmente completa luego de haberse agregado todo el agente reductor triacetoxiborohidruro de sodio. Se agregó DCM (100 ml) y la reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃ acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a una espuma amarilla. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃/MeOH 2%) para producir el producto del título como un sólido blanco (2 g, 65%): Espectro ¹H NMR: (DMSO d₆) 1.85-1.96 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.59 (s, 1H): Espectro de Masa: (M+H)⁺474.1.

El material de partida (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil) amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida se preparó en la siguiente forma:

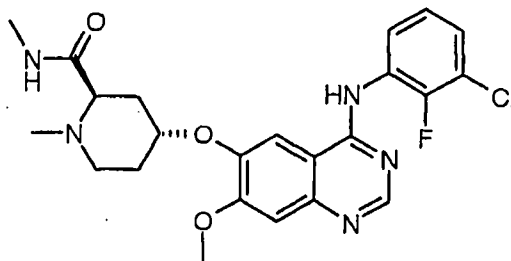
Una solución agitada de ácido (2*S*, 4*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (4 g, 7.31 mmol, preparado como se describe en Ejemplo 1) en THF (50 ml) se enfrió a -15°C (acetona/hielo). NMM (1.21 ml, 11.0 mmol) se agregó a la solución seguido por IBCF (1.24 ml, 9.51 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15°C (la formación del anhídrido mixto se monitoreó por TLC (THF)). Luego de 5-10 minutos, la mezcla de reacción se trató con una solución 2.0M de metilamina en THF (10 ml) a -15°C y se dejó calentar a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y se concentró para producir *terc*-butil (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato (4.1 g, 100%)

como una espuma amarilla pálida, la cual se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 560.1.

TFA (15 ml) se agregó durante un período de 5 minutos a una solución agitada de *terc*-butil (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato (4.1 g, 7.31 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante 1 hora, tiempo tras el cual la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se destiló a temperatura fija dos veces con tolueno para producir (2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida (3.0 g, 89%); el residuo crudo se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masa: $(M+H)^+$ 460.1.

Ejemplo 3

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida



Mallas moleculares (5 g), seguidas por formaldehído acuoso (10 ml), se agregaron a una solución agitada de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida (3.6 g, 7.84 mmol) en DCM-AcOH (100: 10 ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 minutos antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio sólido (3.31 g, 15.7 mmol) en porciones durante 5 minutos. La reacción se completó esencialmente una vez se agregó todo el agente reductor triacetoxiborohidruro de sodio. DCM se agregó (100 ml) y la reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO₃.

acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a una espuma amarilla. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, $\text{DCM-NH}_3/\text{MeOH}$ 2%) para producir el producto del título como un sólido blanco (1.8 g, 49 %): Espectro ^1H NMR: ($\text{DMSO } d_6$) 1.85-1.96 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.047-7.53 (m, 2H), 7.81 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.59 (s, 1H); Espectro de Masa: $(\text{M}+\text{H})^+$ 474.1.

El material de partida (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil) amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida se preparó en la siguiente forma:

DTAD (7.26 g, 31.5 mmol) disuelto en 50 ml de DCM se agregó durante un período de 10 minutos a una suspensión agitada de 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-ol (5.00 g, 15.7 mmol), trifenilfosfina (8.57 g, 62.6 mmol) y metil éster de ácido (2*R*,4*S*)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico (ex ACROS, 5.42 g, 20.9 mmol) en DCM (150 ml) a -15°C (acetona/hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante 2 horas, se concentró a aproximadamente 50 ml y se purificó directamente por cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con una gradiente desde 100% DCM a DCM/EtOAc (80/20) a DCM/EtOAc (50/50) para producir 1-*terc*-butil 2-metil (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato (5.5 g, 81%) como una espuma blanca; Espectro ^1H NMR: ($\text{DMSO } d_6$) 1.47-1.53 (m, 11H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Espectro de Masa: $(\text{M}+\text{H})^+$ 561.1.

Una solución agitada de 1-*terc*-butil 2-metil (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato (6.5 g, 11.6 mmol) en THF (35 ml) y agua (35 ml) se preparó a temperatura de la sala, luego se enfrió a 0°C , y se agregó $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$

sólido (0.53 g, 12.7 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura de la sala durante 3 horas, se acidificó con ácido acético y se extrajo con DCM. El residuo resultante se evaporó a sequedad, se destiló a temperatura fija con tolueno (3 x 50 ml) y se secó a un peso constante para producir ácido (2*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (5.35 g, 84%), el cual se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masa: (M+H)⁺ 547.1.

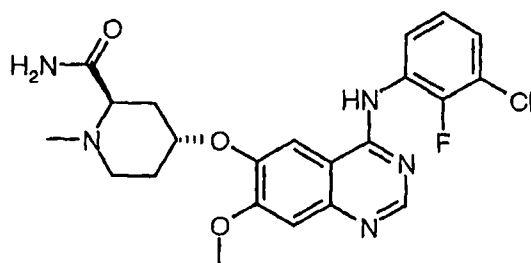
Una solución agitada de ácido (2*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (5.35 g, 9.80 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a -15°C (acetona/hielo). NMM (1.49 ml, 14.9 mmol) se agregó a la solución seguido por IBCF (2.0 ml, 12.75 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15°C (la formación del anhídrido mixto se monitoreó por TLC (THF)). Luego de 5-10 minutos, la mezcla de reacción se trató con una solución 2.0M de metilamina en THF (10 ml) a -15°C y se dejó calentar a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y se concentró para producir *terc*-butil (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato (5.94g, 100%) como una espuma amarilla pálida, la cual se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masa: (M+H)⁺ 560.1.

TFA (25 ml) se agregó durante un período de 5 minutos a una solución agitada de *terc*-butil (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato (5.94 g, 10.63 mmol) en DCM (25 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante 1 hora, tiempo tras el cual la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se destiló a temperatura fija dos veces con tolueno, y el residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃/MeOH 5%) para producir (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida (3.6 g, 74%) como un sólido blanco; Espectro ¹H NMR: (DMSO d₆) 1.60-2.03

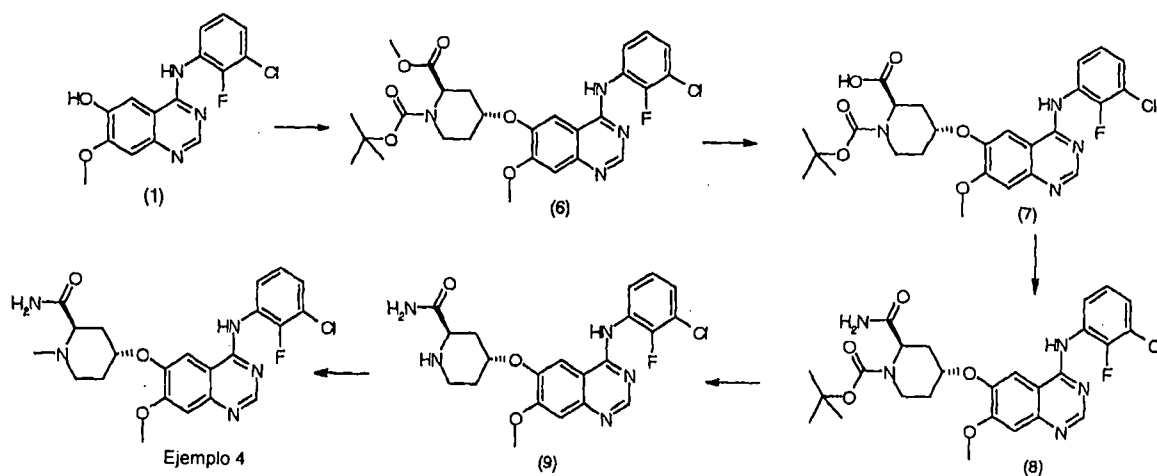
(m, 4H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.78 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.84 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Espectro de Masa: $(M+H)^+460.1$.

Ejemplo 4

(2R,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se ilustra en Esquema B:



Esquema B

Mallas moleculares (0.5 g), seguidas por formaldehído acuoso (1 ml), se agregaron a una solución agitada de (2R,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**9**) (0.102 g, 0.23 mmol) en DCM-AcOH (10:1 ml) a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se agitó durante 1-2 minutos antes de agregar triacetoxiborohidruro de sodio sólido (0.10 g, 0.463 mmol) en porciones durante 5 minutos. La reacción estuvo esencialmente completa una vez se agregó todo el agente reductor triacetoxiborohidruro de sodio. DCM se agregó (20 ml) y la reacción se neutralizó cuidadosamente con NaHCO_3 .

acuoso saturado. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a una espuma amarilla. El residuo se purificó por LCMS preparativa (condiciones básicas estándar) para producir el producto del título como un sólido blanco (0.85 g, 80%): Espectro ^1H NMR: ($\text{DMSO } d_6$) 1.87-1.92 (m, 3H), 2.07-2.09 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); Espectro de Masa: $(\text{M}+\text{H})^+$ 459.9.

El material de partida (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil) amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (**9**) se preparó en la siguiente forma:

DTAD (7.26 g, 31.5 mmol) disuelto en 50 ml de DCM se agregó durante un período de 10 minutos a una suspensión agitada de 4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-ol (5.00 g, 15.7 mmol), trifenilfosfina (8.57 g, 62.6 mmol) metil éster de ácido (2*R*,4*S*)-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico (ex ACROS, 5.42 g, 20.9 mmol) en DCM (150 ml) a -15°C (acetona/hielo). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante 2 horas, se concentró a aproximadamente 50 ml y se purificó directamente por cromatografía rápida (gel de sílice, eluyendo con una gradiente desde 100% DCM a DCM/EtOAc (80/20) a DCM/EtOAc (50/50) para producir 1-*terc*-butil 2-metil (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato (**6**) (5.5 g, 81%) como una espuma blanca; Espectro ^1H NMR: ($\text{DMSO } d_6$) 1.47-1.53 (m, HH), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.54 (s, 1H); Espectro de Masa: $(\text{M}+\text{H})^+$ 561.1.

Una solución agitada de 1-*terc*-butil 2-metil (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1,2-dicarboxilato (**6**) (6.5 g, 11.6 mmol) en THF (35 ml) y agua (35 ml) se preparó a temperatura de la sala, luego se enfrió a 0°C y se agregó

LiOH.H₂O (0.53 g, 12.7 mmol) sólido. La reacción se dejó agitar a temperatura de la sala durante 3 horas, se acidificó con ácido acético y se extrajo con DCM. El residuo resultante se evaporó a sequedad, se destiló a temperatura fija con tolueno (3 x 50 ml) y se secó a peso constante para producir ácido (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (7) (5.35 g, 84%), el cual se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masa: (M+H)⁺ 547.1.

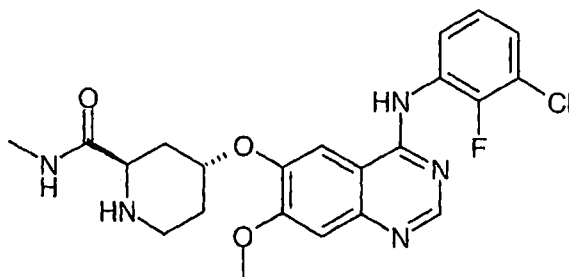
Una solución agitada de ácido (2*R*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (7) (0.13 g, 0.232 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -15°C (acetona/hielo). NMM (0.035 g, 0.348 mmol) se agregó a la solución seguido por IBCF (0.041 g, 0.301 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a -15°C (la formación del anhídrido mixto se monitoreó por TLC (THF)). Luego de 5-10 minutos, la mezcla de reacción se trató con amoníaco acuoso en THF (0.2 ml) a -15°C y se dejó calentar a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (2 x 2 ml) y se concentró para producir *tert*-butil (2*R*,4*R*)-2-(aminocarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-carboxilato (8) (0.13 g, 100%) como una espuma amarilla pálida, la cual se utilizó sin purificación posterior; Espectro de Masa: (M+H)⁺ 544.0.

TFA (2 ml) se agregó durante un período de 5 minutos a una solución agitada de *tert*-butil (2*R*,4*R*)-2-(aminocarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-carboxilato (0.13 g, 0.232 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura de la sala y se agitó durante 1 hora, tiempo tras el cual la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se destiló a temperatura fija dos veces con tolueno, y el residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, DCM-NH₃/MeOH 5%) para producir (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-

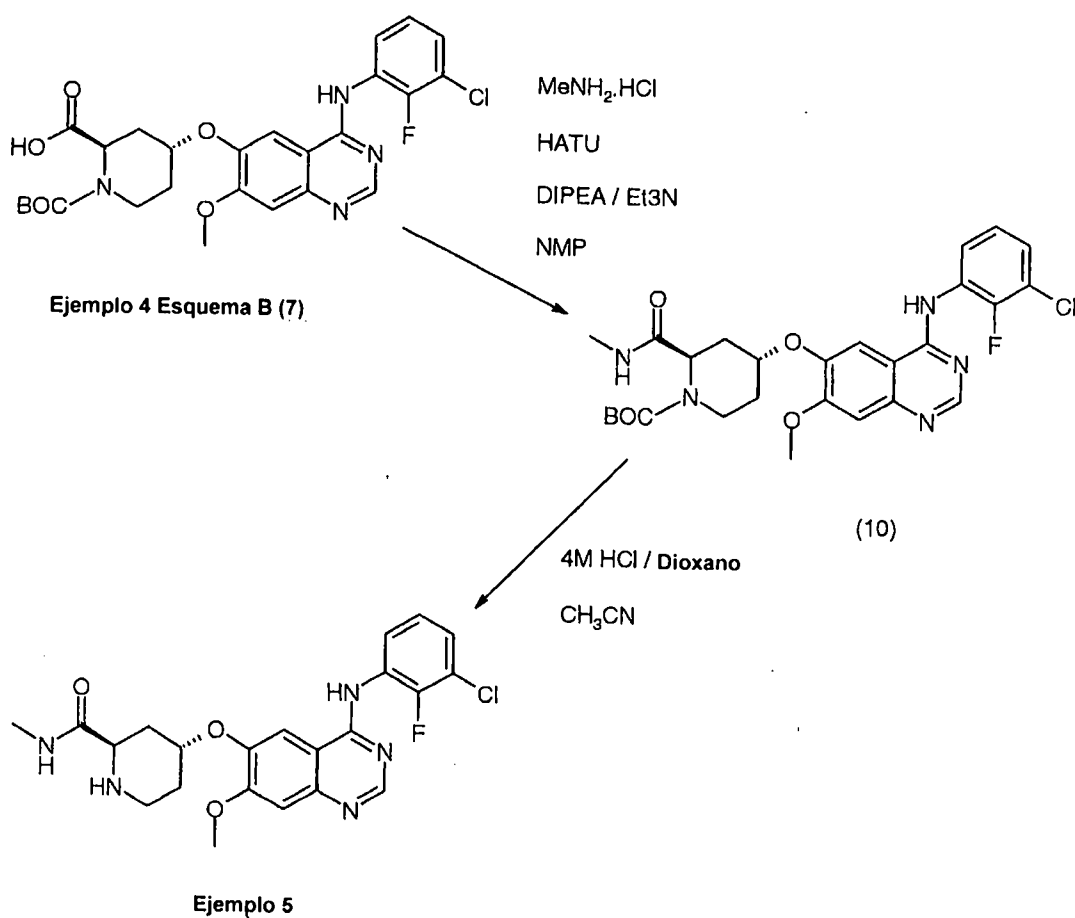
metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxamida (9) (0.102 g, 100%)
como un sólido amarillo0; Espectro de Masa: (M+H)⁺446.1.

Ejemplo 5

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*- metilpiperidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se ilustra en Esquema C:



Esquema C

4M de cloruro de hidrógeno (7.5ml) en dioxano se agregó a una
solución agitada de (1) *tert*-butil (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-

fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato (4.17g) en acetonitrilo (10ml) y se agitó durante 2 horas a temperatura de la sala. Se agregó una segunda porción de 4M cloruro de hidrógeno (3.75ml) en dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 ½ horas más. La mezcla de reacción se repartió en porciones entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio saturado. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (96/4). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron. Los sólidos resultantes se trituraron con iso-hexano/cloruro de metileno, se filtraron y se secaron bajo alto vacío a 50°C para producir el producto del título como un sólido blanco (1.94g, 57%); Espectro ¹H NMR: (DMSO d₆) 1.67-1.82 (m, 2H); 1.83-1.94 (m, 1H); 1.98-2.08 (m, 1H); 2.59 (d, 3H); 2.74-2.83 (m, 1H); 2.90-3.01 (m, 1H); 3.48-3.55 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 4.83 (br s, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.23-7.30 (m, 1H); 7.43-7.57 (m, 2H); 7.75-7.81 (m, 1H); 7.84 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); Espectro de Masa: (M+H)⁺ 460.

El material de partida *terc*-butil (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato (**10**) se preparó en la siguiente forma:

Una solución de ácido (2*R*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxílico (4.73g) (preparado como se describe en Ejemplo 4 Esquema B (7)) en NMP (47ml) se enfrió a 0°C. A continuación se agregaron clorhidrato de metilamina (1.75g), trietilamina (4.8ml) y diisopropiletilamina (1.5ml). Se agregó HATU (4.93g) en porciones de modo que la temperatura interna permaneciera <10°C, y la mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche. Luego se agregaron porciones adicionales de HATU (3.0g) y diisopropiletilamina (1.5ml). Después de 20 minutos la mezcla de reacción se extinguió con solución de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (x2).

Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con cloruro de metileno/metanol (saturado con amoníaco) (98.4/1.6). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para producir *terc*-butil (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-2-[(metilamino) carbonil]piperidin-1-carboxilato (**10**) como un aceite amarillo (4.18g, 86.3%); Espectro ^1H NMR: ($\text{DMSO } d_6$) 1.52 (s, 10H); 1.91-2.16 (m, 3H); 2.33-2.41 (t, 1H); 2.90 (d, 3H); 2.95-3.16 (m, 1H); 3.33-3.41 (t, 1H); 4.02 (s, 3H); 4.28 (br s, 0.5H) 4.81 (br s, 0.5H); 5.07 (br s, 1H); 7.07-7.18 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 8.13-8.34 (m, 3H); 8.66 (s, 1H); Espectro de Masa: (M-H^-) 558.

Ejemplo 6

Sal dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida
(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida (10.0g:21.1 mmol, preparada como se describe en Ejemplo 3) se disolvió en acetonitrilo (500ml) a reflujo. Se agregó una solución 1M de ácido maleico en acetona (43ml, 43.0 mmol). La mezcla se concentró para retirar la acetona, se enfrió a temperatura de la sala, y los sólidos se recogieron por filtración. Este material amorfo se mezcló en acetato de etilo (400ml) y se calentó a 50°C durante el fin de semana (aproximadamente 65 horas). A continuación la mezcla se concentró a la ½ del volumen y se agitó a 50°C durante la noche. Entonces la suspensión resultante se enfrió, se filtró, se lavó con acetato de etilo frío (100ml) y se secó a 50°C durante la noche bajo alto vacío para producirla sal dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida como un sólido cristalino blanco (12.7g, 85.2%); Espectro ^1H NMR: (300MHz DMSO-D_6) δ 2.01- 2.19 (m, 3H); 2.41-2.46 (m, 1H); 2.66-2.70 (d, 3H); 2.78 (s, 3H); 3.23-3.35 (m, 1H); 3.36- 3.45 (m, 1H); 3.91-4.00 (m, 1H);

3.99 (s, 3H); 4.88 (s, 1H); 6.12 (s, 4H); 7.24-7.33 (m, 2H); 7.46-7.55 (m, 2H); 7.90 (s, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.67-8.74 (br q, 1H); 9.46-9.92 (br s, 1H).

Los patrones de difracción de rayos X en polvo de la sal dimaleato se determinaron poniendo una muestra de la sal cristalina en monturas de micro-plaqueta de cristal de silicona simple Siemens (SSC) y esparciendo la muestra en una capa fina con la ayuda del porta-objetos de un microscopio. La muestra se giró a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas de conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de cobre de foco largo-fino ("*a copper long-fine focus tube*") operado a 40kV y 40mA con una longitud de onda de 1.5406 angstroms en un difractómetro de rayos X en polvo Bruker D5000. La fuente de rayos X colimados se pasó por un conjunto automático de rendija de divergencia variable a V20 y la radiación reflejada se dirigió a través de una rendija anti-dispersión de 2mm y una rendija de detector de 0.2mm. La muestra se expuso durante 1 segundo con incrementos de 0.02 grados 2-theta (nodo de barrido continuo) en el intervalo de 2 grados a 40 grados 2-theta en el modo theta-theta. El tiempo de operación fue de 31 minutos y 41 segundos. El instrumento estaba equipado con un contador de escintilación como detector. El control y la captura de datos se realizaron por medio de una Dell Optiplex 686 NT 4.0 Workstation que operaba con software Diffract+. Los datos se recogieron en el rango 2-theta 2-40°, en incrementos de 2-theta 0.02° con 4s por incremento.

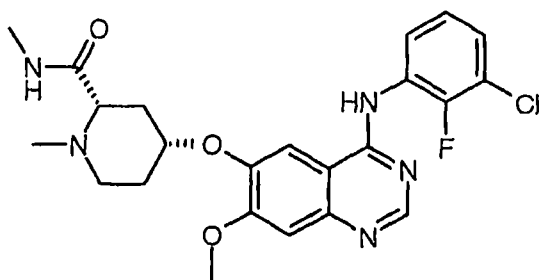
El patrón de difracción de rayos X para la sal dimaleato se muestra en Figura 1.

Se condujo análisis de Calorimetría Diferencia de Barrido (DSC, por sus siglas en inglés) en la sal dimaleato usando un Mettler DSC820e. Muestras de generalmente menos de 5mg de material, contenidas en una cazoleta de aluminio de 40 mml equipada con una tapa perforada, se calentaron sobre el rango de temperatura de 25°C a 325°C con una velocidad de calentamiento constante de 10°C por minuto. Se utilizó una purga de gas que empleaba nitrógeno – caudal 100 ml por minuto.

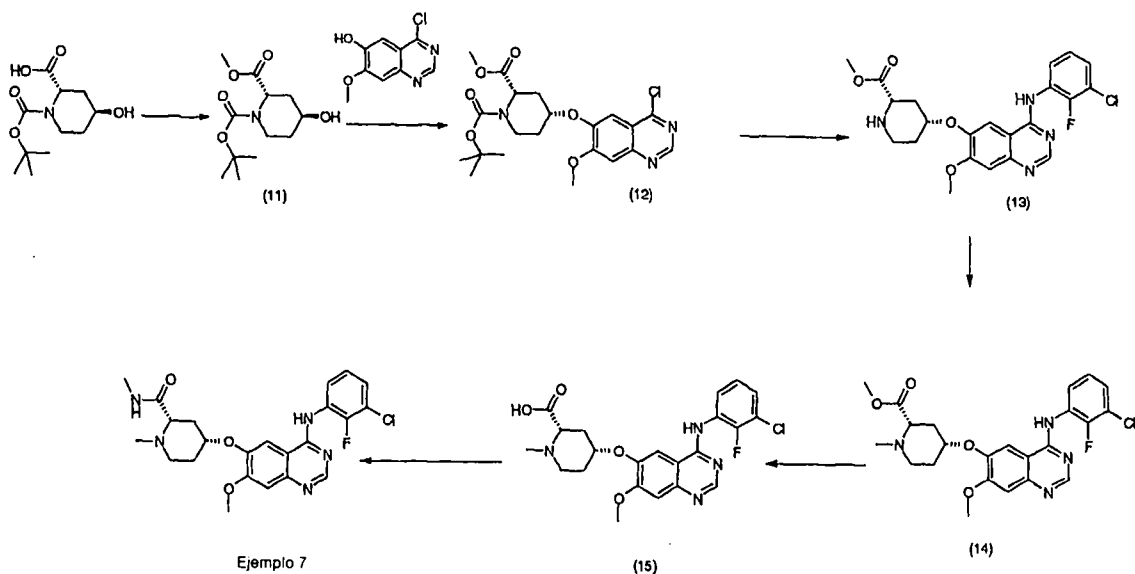
El trazado DSC se muestra en Figura 2. La temperatura de iniciación de la endoterma de fusión estuvo en el rango de 175-182°C. El pico de la endoterma de fusión se situó en el rango de 180- 187°C.

Ejemplo 7

(2S,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-N,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se ilustra en Esquema D



Esquema D

Ácido (2S,4R)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico **(15)** (145mg, 0.32mmol) se disolvió en DMF (10ml) bajo nitrógeno. Se agregó trietilamina (0.13ml, 0.95mmol), seguida por DEPEA (0.055ml, 0.32mmol) y clorhidrato de metilamina (0.043g, 0.63mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/agua y, a continuación, se agregó HATU (180mg, 0.47mmol) en porciones, de modo que la temperatura permaneciera < 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala durante la noche y se evaporó a

sequedad. Los residuos se disolvieron en EtOAc, se lavaron con agua (10ml), salmuera (10ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron. Los crudos se purificaron por cromatografía en columna eluyendo con mezclas crecientemente polares de cloruro de metileno/metanol (100/0-90/10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron. Los sólidos resultantes se disolvieron en metanol, se cargaron en una columna SCX y se eluyeron con MeOH (20ml), seguido por 7N NH_3 en MeOH. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para producir el producto del título como un sólido blanco (69mg, 40%): Espectro ^1H NMR: (DMSO-d_6) δ 1.63 - 1.69 (2H, m), 2.15 - 2.21 (6H, m), 2.55 - 2.62 (4H, m), 2.93 - 2.98 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.43 - 4.51 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.68 - 7.72 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.57 (1H, s); Espectro de Masa: $(\text{M}+\text{H})^+$ 474.

El material de partida ácido (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil) amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico (**15**) se preparó en la siguiente forma:

Sal bencilamina de ácido (2*S*, 4*S*)-N Boc-4-hidroxi piperidin-2-carboxílico (0.5g) se disolvió en metanol y se cargó en una columna SCX. Ésta se eluyó con metanol (20ml). Los filtrados combinados se evaporaron *in vacuo* para producir una goma (405mg). Ésta se disolvió en DMF (5ml). Se agregó yodometano (0.107ml, 1.7mmol), y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se agregó carbonato de cesio (647mg, 1.98mmol) en una porción, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se repartió en porciones entre agua (10ml) y DCM (3x10ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron para producir 1-*terc*-butil 2-metil (2*S*,4*S*)-4- hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato (**11**) como una goma clara (347mg, 81%): Espectro ^1H NMR: (CDCl_3) δ 1.39 - 1.50 (10H, m), 1.60 - 1.66 (1H, m), 1.86 - 1.96 (2H, m), 2.40 - 2.49 (1H, m), 2.96 - 3.10 (1H, m), 3.65 (1H, t), 3.73 (3H, s), 3.95 - 4.18 (1H, m), 4.82 - 5.06 (1H, m).

Una solución de DEAD (0.329ml, 2.08mmol) en DCM (2ml) se agregó a una suspensión agitada de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ol (283mg, 1.74mmol preparado como se describe en Ejemplo 16 de WO03/082831), 1-*terc*-butil 2-metil (2*S*,4*S*)-4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato (**11**) (450mg, 2.08mmol) y trifenilfosfina (547mg, 2.098mmol) en DCM (10ml), de modo que la temperatura interna permaneciera < 30°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se evaporó a sequedad. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna en SiO₂ eluyendo con mezclas crecientemente polares de DCM/metanol (100/0-95/5). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para producir 1-*terc*-butil 2- metil (2*S*,4*R*)-4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1,2-dicarboxilato (**12**) como una goma (478mg, 79%): Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 1.39 - 1.46 (10H, m), 1.73 - 1.84 (1H, m), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.10 - 2.18 (1H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 3.15 - 3.40 (3H, m), 3.74 - 3.85 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.61 - 4.73 (1H, m), 5.06 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.97 (1H, s); Espectro de Masa: (M+H)⁺452.

1-*terc*-Butil 2-metil (2*S*,4*R*)-4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1,2-dicarboxilato (**12**) (0.45g, 1.0mmol) se disolvió en MeCN (11ml) bajo nitrógeno. En seguida se agregó 3-cloro-2-fluoro anilina (153mg, 1.05mmol), seguida por 4M HCl en dioxano (1.2ml). La mezcla resultante se calentó durante la noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió a -8°C y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico. Los sólidos se disolvieron en metanol, se cargaron en una columna SCX y se eluyeron con metanol seguido por 7N NH₃ e MeOH. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron. Los residuos se purificaron por cromatografía en columna en SiO₂ eluyendo con mezclas crecientemente polares de DCM/metanol (100/0-95/5). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para producir metil (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxilato (**13**) como una goma clara (316mg, 69%): Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ

1.45 - 1.58 (2H, m), 2.02 - 2.11 (1H, m), 2.32 - 2.40 (1H, m), 2.57 - 2.67 (1H, m), 3.08 - 3.13 (1H, m), 3.42 - 3.48 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.54 - 4.64 (1H, m), 7.05 - 7.10 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.48 - 7.57 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.56 (1H, s); Espectro de Masa: (M+H)⁺ 461.

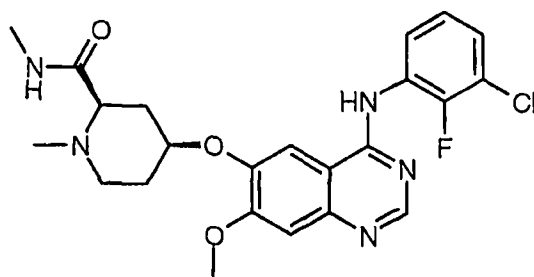
Metil (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxilato (**13**) (0.35g, 0.76mmol) se disolvió en una solución de 15% ácido acético/cloruro de metileno (6.1ml). A esto se agregaron entonces mallas moleculares de 4Å en polvo (0.63g), y la suspensión resultante se agitó durante 5 minutos. Se agregó 37% formaldehído en agua (0.56ml) gota a gota, y la mezcla se agitó durante 2 minutos más. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.29g) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura de la sala, se filtró y se evaporó. Los residuos se repartieron en porciones entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Los crudos se purificaron por cromatografía en columna en SiO₂ eluyendo con mezclas crecientemente polares de DCM/metanol (100/0-95/5). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron para producir metil (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxilato (**14**) como una espuma (252mg, 70%): Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 1.72 - 1.78 (2H, m), 2.05 - 2.35 (6H, m), 2.95 - 3.04 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.51 - 4.59 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.29 - 7.31 (1H, m), 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.84 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.55 (1H, s); Espectro de Masa: (M+H)⁺ 475.

2N NaOH (1.3ml, 2.66mmol) se agregó a una solución de metil (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxilato (**14**) (0.252g, 0.53mmol) en THF (5ml) y metanol (1ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura de la sala y se evaporó a sequedad. Los residuos se disolvieron en agua (10ml), y la solución se acidificó a pH6 con 2N HCl. Los sólidos

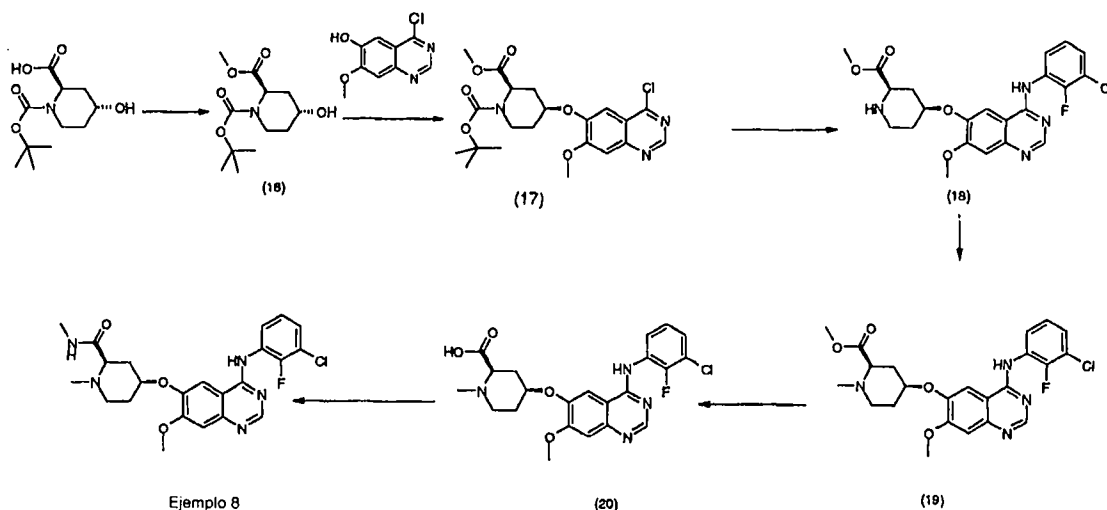
resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (5ml), seguida por éter dietílico (5ml) y se secaron sobre vacío para producir ácido (2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico (15) como un sólido color crema (145mg, 59%): Espectro ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ 1.72 - 1.90 (2H, m), 2.20 - 2.31 (1H, m), 2.40 - 2.55 (1H + DMSO, m), 2.66 (3H, s), 2.84 - 2.94 (1H, m), 3.10 - 4.10 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.56 - 4.60 (1H, m), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.48 - 7.55 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.40 (1H, s); Espectro de Masa: (M+H) $^+$ 461.

Ejemplo 8

(2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida



El compuesto del título se preparó como se ilustra en Esquema E



Esquema E

Ácido (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico (20) se acopló con clorhidrato de metilamina en forma análoga al paso equivalente en

Ejemplo 7 para producir el compuesto del título (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida: Espectro ¹H NMR: (DMSO *d*₆) δ 1.63 - 1.72 (2H, m), 2.15 - 2.21 (6H, m), 2.55 - 2.62 (4H, m), 2.93 - 2.98 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.43 - 4.51 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.28 - 7.33 (1H, m), 7.49 - 7.56 (2H, m), 7.68 - 7.72 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.57 (1H, s); Espectro de Masa: (M+H)⁺ 474.

El material de partida ácido (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico (**20**) se preparó en la siguiente forma:

Sal bencilamina de ácido (2*R*, 4*R*)-*N* Boc-4-hidroxi piperidin-2-carboxílico se hizo reaccionar análogamente al paso equivalente en Ejemplo 7 para producir 1-*terc*-butil 2-metil (2*R*,4*R*)-4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato (**16**): Espectro ¹H NMR: (CDCl₃) δ 1.30 - 1.50 (10H, m), 1.60 - 1.65 (2H, m), 1.89 - 1.94 (1H, m), 2.40 - 2.49 (1H, m), 2.95 - 3.05 (1H, m), 3.63 - 3.70 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.96 - 4.18 (1H, m), 4.84 - 5.02 (1H, m).

1-*terc*-butil 2-metil (2*R*,4*R*)-4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato (**16**) se acopló a 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ol en forma análoga al paso equivalente en Ejemplo 7 para producir 1-*terc*-butil 2-metil (2*R*,4*S*)-4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1,2-dicarboxilato (**17**): Espectro ¹H NMR: (DMSO *d*₆) δ 1.39 - 1.46 (10H, m), 1.73 - 1.84 (1H, m), 1.92 - 2.03 (1H, m), 2.10 - 2.18 (1H, m), 2.60 - 2.69 (1H, m), 3.15 - 3.40 (3H, m), 3.74 - 3.85 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.61 - 4.73 (1H, m), 5.06 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.97 (1H, s); Espectro de Masa: (M+H)⁺ 452.

1-*terc*-Butil 2-metil (2*R*,4*S*)-4-[(4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1,2-dicarboxilato (**17**) se hizo reaccionar con 3-cloro-2-fluoroanilina en forma análoga al paso equivalente en Ejemplo 7 para producir metil (2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxilato (**18**). Espectro ¹H NMR: (DMSO- *d*₆) δ 1.45 - 1.56 (2H, m), 2.03 - 2.12 (1H, m), 2.31 - 2.38 (1H, m),

2.60 - 2.67 (1H, m), 3.08 - 3.15 (1H, m), 3.44 - 3.48 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.55 - 4.63 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.26 - 7.32 (1H, m), 7.48 - 7.58 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.56 (1H, s); Espectro de Masa: (M+H)⁺ 461.

Metil (2R,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-2-carboxilato (**18**) se hizo reaccionar en forma análoga al paso equivalente en Ejemplo 7 para producir metil (2R,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxilat (**19**): Espectro ¹H NMR: (DMSO d₆) δ 1.68 - 1.77 (2H, m), 2.07 - 2.14 (1H, m), 2.17 - 2.21 (5H, m), 2.91 - 3.03 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.50 - 4.59 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.48 - 7.57 (2H, m), 7.83 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.54 (1H, s); Espectro de Masa: (M+H)⁺ 475.

Metil (2R,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxilato (**19**) se hidrolizó en forma análoga al paso equivalente en Ejemplo 6 para producir ácido (2R,4S)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxílico (**20**): Espectro ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 1.72 - 1.90 (2H, m), 2.20 - 2.31 (1H, m), 2.45 - 2.55 (1H + DMSO, m), 2.66 (3H, s), 2.84 - 2.94 (1H, m), 3.27 - 3.34 (1H, m), 3.48 - 3.49 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.56 - 4.60 (1H, m), 7.18 - 7.25 (2H, m), 7.48 - 7.55 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.40 (1H, s); Espectro de Masa: (M+H)⁺ 461.

Composiciones Farmacéuticas Proféticas

Lo siguiente ilustra formulaciones farmacéuticas representativas de la invención como se define aquí (designándose el ingrediente activo "Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)	Tableta I	mg/tableta
	Compuesto X.....	100

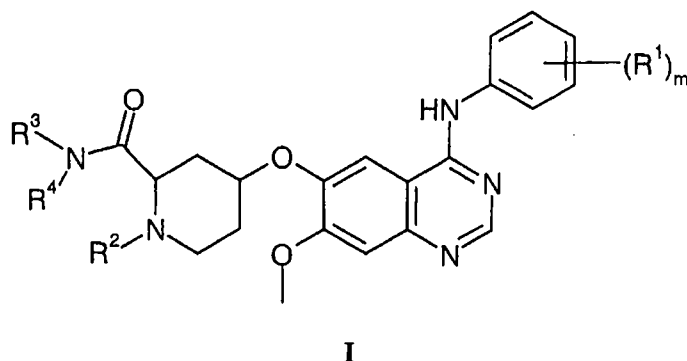
208

Lactosa Ph.Eur.....	182.75
Croscarmelosa sódica.....	12.0
Pasta de almidón de maíz (5% p/v).....	2.25
Estearato de magnesio.....	3.0
(b) Inyección I (50 mg/ml)	
Compuesto X.....	5.0% p/v
1M solución de hidróxido de sodio	15.0% v/v
0.1M ácido clorhídrico (para ajustar pH a 7.6)	
Polietilen glicol 400.....	4.5% p/v
Agua para inyección a 100%.	

Las composiciones anteriores pueden prepararse por procedimientos tradicionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Por ejemplo, la tableta puede prepararse combinando los componentes y comprimiendo la mezcla en una tableta.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de quinazolina de la fórmula I:



en donde:

m es 1, 2 ó 3;

cada R^1 , que puede ser el mismo o diferente, es halógeno;

R^2 se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alquilo;

R^3 es hidrógeno; y

R^4 se selecciona de hidrógeno y (1-4C)alquilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^2 es (1-4C)alquilo.

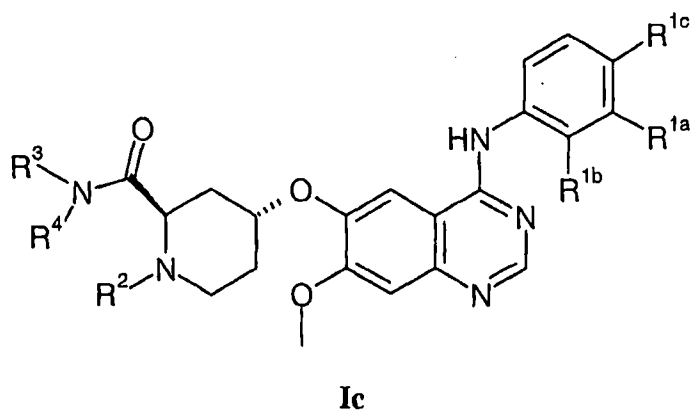
3. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^2 y R^4 son metilo.

4. Un derivado de quinazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I se selecciona de 3-cloro-2-fluoroanilino, 3-cloro-4-fluoro anilino y 3-bromo-2-fluoro anilino.

5. Un derivado de quinazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o su sal farmacéuticamente aceptable, en

donde el grupo anilino en la posición 4 en el anillo de quinazolina en fórmula I es 3-cloro-2-fluoroanilino.

6. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula Ic:



en donde:

R^{1a} es cloro o bromo;

R^{1b} es hidrógeno y R^{1c} es fluoro; o

R^{1c} es hidrógeno y R^{1b} es fluoro;

R^2 es hidrógeno o (1-3C)alquilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno o metilo;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

7. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la reivindicación 6, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^2 es metilo.

8. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^4 es metilo.

9. Un derivado de quinazolina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde R^{1a} es cloro, R^{1b} es fluoro y R^{1c} es hidrógeno.

10. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida, o su sal farmacéuticamente aceptable.

11. Un derivado de quinazolina de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

(2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;

(2*S*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida;

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-1-metilpiperidin-2-carboxamida;

(2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida;

(2*S*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida; y

(2*R*,4*S*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

12. Una sal de un derivado de quinazolina de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, formado con ácido maleico.

13. Una sal de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida, formada con ácido maleico.

14. Una sal de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, sal que es una sal dimaleato.



15. Una sal cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14.
16. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en asociación con un diluyente o sustancia portadora, farmacéuticamente aceptable.
17. Un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso como un medicamento.
18. Uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.
19. Uso de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o sus sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para uso en prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de tirosina cinasas de receptor EGF que están involucradas en los pasos de transducción de señales que llevan a la proliferación de células tumorales.
20. Un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.



21. Un método para la prevención o tratamiento de un tumour que es sensible a la inhibición de tirosina cinasas de receptor EGF, que se encuentran involucradas en los pasos de transducción de señales, las cuales llevan a la proliferación y/o supervivencia de células tumorales, en un animal de sangre caliente necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

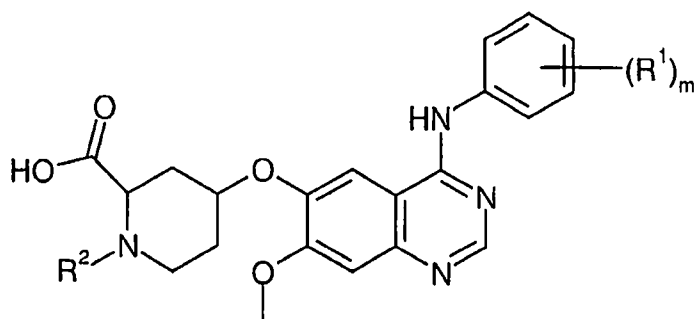
22. Un método para proporcionar un efecto inhibidor selectivo de tirosina cinasas EGFR en un animal de sangre caliente, necesitado de ello, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

23. Un método de tratar un trastorno hiperproliferativo en un animal de sangre caliente, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

24. Un proceso para preparar un derivado de quinazolina de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en la reivindicación 1, proceso que comprende:

Proceso (a):

La reacción de un compuesto de la fórmula II, o su derivado reactivo:

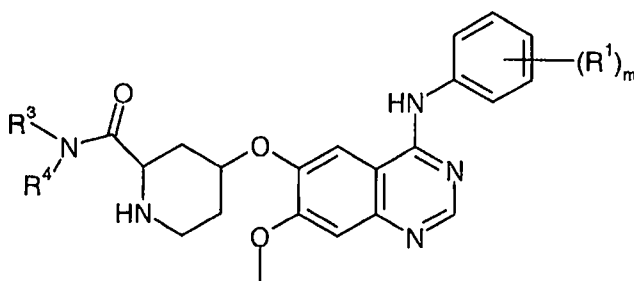
**II**

en donde R^1 , R^2 y m son como se definen en la reivindicación 1 y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **II** se protege, si es necesario,

con un compuesto de la fórmula NH_2R^4 , o su sal apropiada, en donde R^4 como se define en la reivindicación 1; o

Proceso (b)

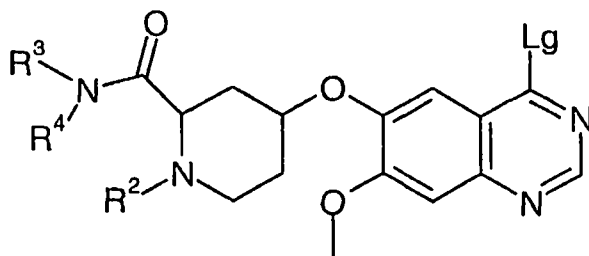
La alquilación de un compuesto de la fórmula **I'**:

**I'**

en donde R^1 , R^3 , R^4 y m son como se definen en la reivindicación 1, y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **I'** se protege, si es necesario; o

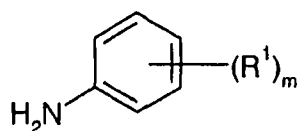
Proceso (c)

Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **III**:

**III**

en donde R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, Lg es un grupo desplazable, y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **III** se protege, si es necesario,

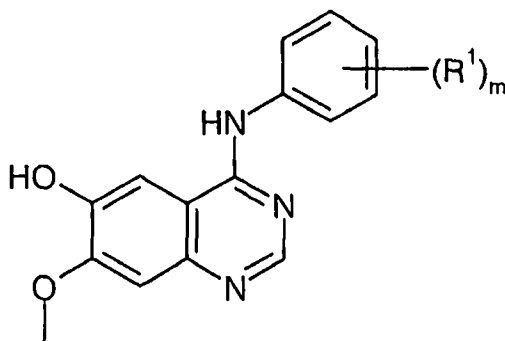
con un compuesto de la fórmula **IV**:

**IV**

en donde R^1 y m son como se definen en la reivindicación 1; o

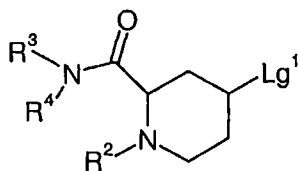
Proceso (d)

Hacer reaccionar un compuesto de la fórmula **V**:

**V**

en donde R^1 y m son como se definen en la reivindicación 1, y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **V** se protege, si es necesario,

con un compuesto de la fórmula **VI**:

**VI**

en donde Lg^1 es un grupo desplazable y R^2 , R^3 y R^4 son como se definen en la reivindicación 1, y en donde cualquier grupo funcional en el compuesto de fórmula **VI** se protege, si es necesario; y, posteriormente, si es necesario (en cualquier orden):

(i) retirar cualesquiera grupos protectores; y



(ii) formar una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de quinazolina de fórmula I.

Figura 1

Patrón XRPD de sal dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidina-2-carboxamida

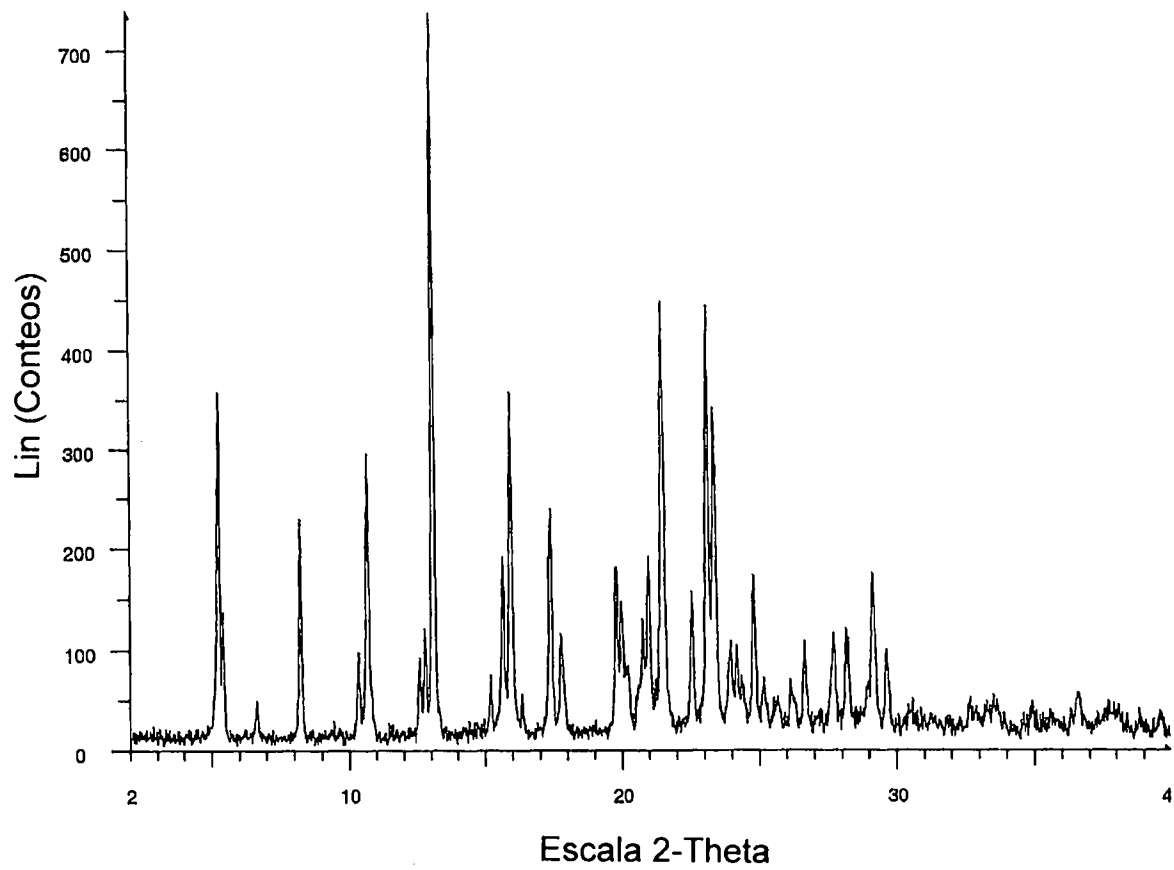
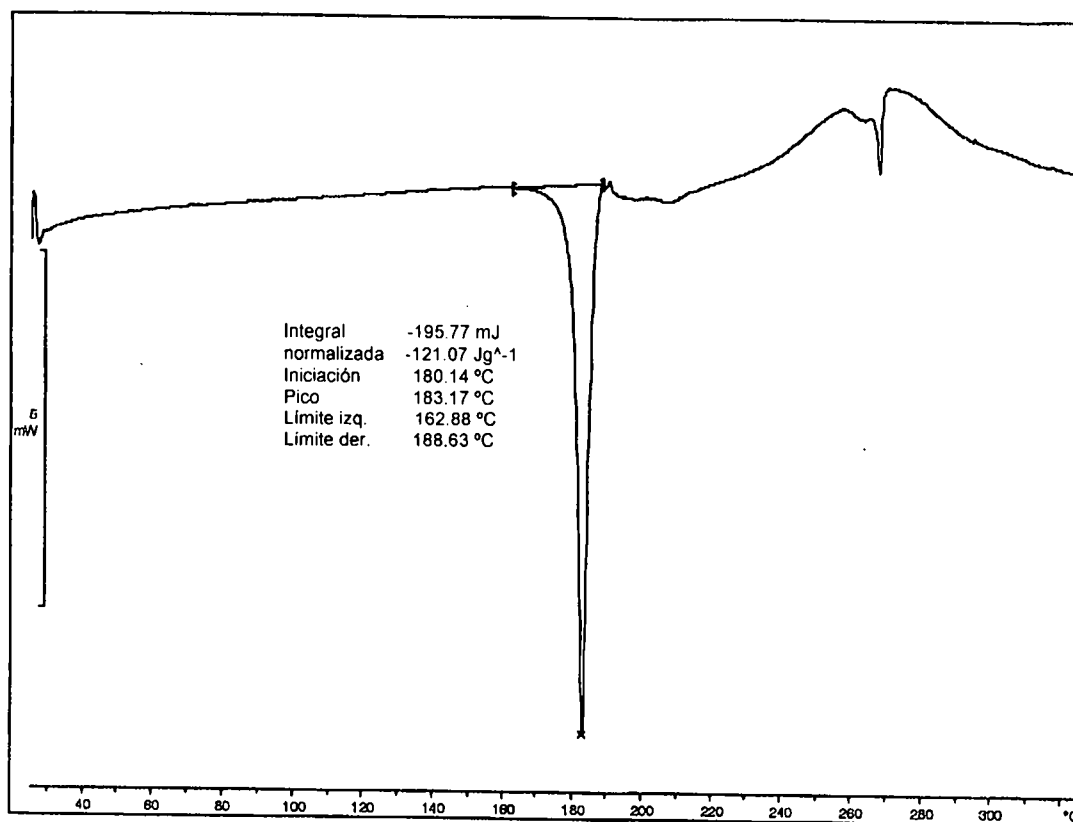


Figura 2

Trazado DSC de la sal dimaleato de (2*R*,4*R*)-4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)-*N*,1-dimetilpiperidin-2-carboxamida



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

AstraZeneca

2007 -05- 10

GIP - Patents
ALDERLEY

PCT

To:

GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
SUEDE

CODE	DATE	NTD
ANKOM	08 MAY 2007	GIPS
DATA		
ENTERED		
FINAL		
CHECK		

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(day/month/year)

04.05.2007

Applicant's or agent's file reference
101766-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2006/000656

International filing date (day/month/year)
24.02.2006

Priority date (day/month/year)
26.02.2005

Applicant

AstraZeneca AB

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 inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Stark, Saskia

Tel. +49 89 2399-4764



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 101766-1 WO		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416 ENTERED	
International application No. PCT/GB2006/000656		International filing date (day/month/year) 24.02.2006		Final priority date (day/month/year) 26.02.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/12					
Applicant AstraZeneca AB					
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 <u>7</u> 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 2006-11-15			Date of completion of this report 04.05.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465			Authorized officer SAMSAM BAKHTIARY, M Telephone No. +49 89 2399-8556		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

221

International application No.
PCT/GB2006/000656

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
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

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

1-85 as originally filed

Claims, Numbers

1-24 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/GB2006/000656

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
 - ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

27

International application No.
PCT/GB2006/000656

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. :

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 20-23 only regarding industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*);
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. :
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

221

International application No.
PCT/GB2006/000656

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	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-19,24</u>
	No: Claims	<u>20-23</u>

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the International application

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

see separate sheet

Re Item III

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

Claims 20-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 03/082831 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; HENNEQ) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application
- D2: WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; JUNG, B) 9 October 2003 (2003-10-09) cited in the application
- D3: WO 2005/012290 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; HENNEQ) 10 February 2005 (2005-02-10)

2. Novelty

Documents D1-D3 disclose quinazoline derivatives, however none of the specific compounds disclosed in these documents affect novelty of the claimed subject matter.

D2 and D 3 also disclose relevant compounds however the piperidine group contains only one substituent on the nitrogen.

The compounds of D1 (closest prior art) may contain 2 substituents on the piperidine group (as is the case in the claimed compounds of this application).

The claimed subject matter of this application can be considered as novel.

3. Inventive step

The subject-matter of claim 1 consists in the selection of a sub-family of compounds from a larger family described in document D1 (see claim 1). The most relevant compounds are disclosed in examples 2, 4, 24,25 and 46; the closest ones are those in examples 24,25 and 46.

Such a selection can only be regarded as inventive, if the sub-family presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the broader family.

In his letter of 24.11.2006, the Applicant provided comparative test; namely the compound of example 3 of the invention vs the compounds of examples 24,25 and 46 of D1.

The tests shows that the compound of the invention has improved EGF tyrosine kinase inhibitors activities (see annexed table).

Such biological improvement was not predictable from the technical teachings of the prior art, therefore inventivity may be recognised for the subject matter of claims 1-24.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

For the assessment of the present claims 20-23 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

A:

GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB
SE- 151 85 Södertälje
SUECIA

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

04.05.2007

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado

101766-1 WO

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

PCT/GB2006/000656

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)

24.02.2006

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

26.02.2005

Solicitante

ASTRAZENECA AB

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial descritos en Artículo 33(2) a (4) sirven meramente los propósitos del examen preliminar internacional y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no" (véase también Artículo 27 (5)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, si se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del
Examen Preliminar Internacional



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

Empleado Autorizado

Stark, Saskia

Tel.: +49 89 2399-4764



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 101766-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase formulario PCT/IPEA/416	
No. Solicitud Internacional PCT/GB2006/000656	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 24.02.2006	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 26.02.2005
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC INV. C07D01/12		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

- El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo Artículo 35 y transmitido a solicitante de acuerdo con el Artículo 36.
- El presente INFORME comprende un total de 7 hojas, inclusive esta portada
- Este importe se acompaña igualmente por ANEXOS, que comprenden:
 - ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue:
 - ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se han corregido y constituyen la base de el presente informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que esta Oficina considera que contienen una corrección que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó, como se indica en el ítem 4 de Cuadro No. I y el Cuadro Adicional.
 - ☐ (enviado a la Oficina Internacional únicamente) un total de (indicar tipo y número de medios electrónicos) , que contiene un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con este asunto, en formato de lectura por computador únicamente, como se indica en el Cuadro Adicional Relativo al Listado de Secuencias (véase Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

- El presente informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:
 - ☒ Cuadro No. I Base del Informe
 - ☒ Cuadro No. II Prioridad
 - ☒ Cuadro No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
 - ☐ Cuadro No. IV Uniformidad deficiente de la invención
 - ☒ Cuadro No. V Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
 - ☐ Cuadro No. VI Ciertos documentos enumerados
 - ☐ Cuadro No. VII Ciertas deficiencias del registro internacional
 - ☒ Cuadro No. VIII Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 2006-11-15	Fecha de la preparación del presente informe 04.05.2007
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Empleado Autorizado SAMSAM BAKHTIARY, M Teléfono No.: +49 89 2399-8556 

Cuadro No. I Base del Informe

1. En lo concerniente al **idioma**, el presente informe se basa

- ☒ en la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó.
- ☐ en una traducción de la solicitud internacional al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción suministrada para los efectos de:
- ☐ la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ la publicación de la solicitud internacional (según la regla 12.4(a)).
 - ☐ el examen preliminar internacional (según las reglas 55.2(a) y/o 55.3(a)).

2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en (*hojas intercambiables que se han suministrado a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se tienen en este informe por "presentadas originalmente" y no se anexan a este informe*):

Descripción, páginas

1-85 versión original

Reivindicaciones, No.

1-24 versión original

- ☐ Un listado de secuencias y/o cualquier tabla(s) relacionada(s) – véase Cuadro Adicional relativo al Listado de Secuencias

3. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas/figs.
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*):
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada con el listado de secuencias (*especificar*)

4. ☐ El presente informe se preparó como si no se hubieran hecho (algunas de) las correcciones anexadas a este informe y enumeradas a continuación ya que éstas, por las razones aducidas, en concepto de la oficina van más allá del contenido de divulgación en la versión presentada originalmente (Regla 70.2 (c)).

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas/figs.
- ☐ el listado de secuencias (*especificar*)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionada con el listado de secuencias (*especificar*)

* Si se aplica el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar marcadas como "reemplazadas."

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**



Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/000656

Cuadro No. II Prioridad

1. ☐ El presente informe se ha establecido como si no se hubiera reivindicado prioridad debido a la no presentación, dentro del límite de tiempo prescrito, la solicitada:
☒ copia de la anterior solicitud cuya prioridad de había reivindicado (Regla 66.7(a)).
☐ traducción de la anterior solicitud cuya prioridad de había reivindicado (Regla 66.7(b)).
2. ☐ El presente informe se ha establecido como si no se hubiera reivindicado prioridad debido al hecho que se ha encontrado nula la reivindicación de prioridad (Regla 64.1). En consecuencia, para los efectos del presente informe, se considera la fecha relevante la fecha de presentación internacional indicada anteriormente.
3. Observaciones adicionales, si es necesario:

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/000656

Cuadro No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

1. Los interrogantes en cuanto a si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva (no ser obvia), o tener posibilidad de aplicación industrial no se han examinado con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional en su totalidad,
☒ reivindicaciones, No. -

porque:

- ☒ la citada solicitud internacional, o las reivindicaciones citadas No. 20-23, únicamente con respecto a la posibilidad de aplicación industrial, se refieren al siguiente asunto que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*).

véase hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indicar los elementos particulares más abajo*) o dichas reivindicaciones No. son tan confusas que no pudo formarse un dictamen significativo (*especificar*).
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones citadas No. están tan inadecuadamente sustentadas que no pudo formarse un dictamen significativo (*especificar*).
- ☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para las reivindicaciones citadas No. -
- ☐ no pudo formarse un dictamen significativo sin el listado de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
- ☐ suministró un listado de secuencias por escrito en cumplimiento de la norma dispuesta en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estuvo a disposición de la Oficina de Examen Preliminar Internacional en un formato y en una manera aceptable para ella.
 - ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico en cumplimiento de la norma dispuesta en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estuvo a disposición de la Oficina de Examen Preliminar Internacional en un formato y en una manera aceptable para ella.
 - ☐ pagó las tasas requeridas por presentación tardía de un listado de secuencias en respuesta a la invitación bajo Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.
- ☐ no pudo formarse un dictamen significativo sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró tales tablas en formato electrónico en cumplimiento de los requerimientos técnicos dispuestos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y tales tablas no estuvieron a disposición de la Oficina de Examen Preliminar Internacional en un formato y en una manera aceptable para ella.
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o listado de secuencias de aminoácidos, si únicamente en formato electrónico, no cumplen los requerimientos técnicos estipulados en Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Véase Hoja Separada para más detalles

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**



Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/000656

Cuadro No. V Declaración justificada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	<u>1-24</u>
	No: Reivindicaciones	
Actividad Inventiva (IS)	Sí: Reivindicaciones	<u>1-24</u>
	No: Reivindicaciones	
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones	<u>1-19,24</u>
	No: Reivindicaciones	<u>20-23</u>

2. Documentos y explicaciones (Regla 70.7)

Véase hoja separada

Cuadro No. VIII Ciertas observaciones con respecto a la solicitud internacional

Las siguientes observaciones se expresan con respecto a la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o con respecto a la cuestión de si las reivindicaciones están completamente sustentadas por la descripción:

Véase Hoja Separada

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

13)

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/000656

Ref. Cuadro III

Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

Las reivindicaciones 20-23 se refieren a un asunto que esta Oficina considera que está cubierto por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará un dictamen con respecto a la posibilidad de aplicación industrial del asunto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Ref. Cuadro V

Declaración justificada en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 03/082831 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; HENNEQ) 9 de octubre de 2003 (2003-10-09) citado en la solicitud
- D2: WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; JUNG, B) 9 de octubre de 2003 (2003-10-09) citado en la solicitud
- D3: WO 2005/012290 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BRADBURY, ROBERT, HUGH; HENNEQ) 10 de febrero de 2005 (2005-02-10)

2. Novedad

Documentos D1-D3 divulgan derivados de quinazolina; sin embargo, ninguno de los compuestos específicos divulgados en estos documentos afecta la novedad del asunto reivindicado.

D2 y D3 divulgan asimismo compuestos relevantes; sin embargo el grupo piperidina contiene únicamente un sustituyente en el nitrógeno.

Los compuestos de D1 (arte previo más próximo) pueden contener 2 sustituyentes en el grupo piperidina (como es el caso en los compuestos reivindicados de esta solicitud).

El asunto reivindicado de esta solicitud puede considerarse novedoso.

3. Actividad Inventiva

El asunto de la reivindicación 1 consiste en la selección de una subfamilia de compuestos, de una familia más grande descrita en documento D1 (véase reivindicación 1). Los compuestos más relevantes se divulgan en los ejemplos 2, 4, 24, 25 y 46; los más próximos son los divulgados en los ejemplos 24, 25 y 46. Tal selección sólo puede considerarse inventiva si la subfamilia presenta efectos o propiedades inesperados en relación con el resto de la familia más amplia.

En su carta del 24.11.2006, el solicitante aportó una prueba comparativa; es decir el compuesto de ejemplo 3 de la invención vs los compuestos de ejemplos 24, 25 y 46 de D1.

Las pruebas muestran que el compuesto de la invención posee actividades mejoradas inhibitoras de tirosina cinasa EGF (véase tabla adjunta).

Tal mejora biológica no era predecible a partir de las enseñanzas técnicas del arte previo; en consecuencia puede reconocerse actividad inventiva al asunto de las reivindicaciones 1-24.

Ref. Cuadro VIII

Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 20-23, relacionada con la cuestión de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Países Firmantes del PCT. La patentabilidad puede depender igualmente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones del uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, no obstante, reivindicaciones de un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

101766-1 WO

1/7

23

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.001.176 MT/FOP 20060101/0.20.4rc.2.7
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101766-1 WO
1	Title of Invention	QUINAZOLINE DERIVATIVES

230

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KM KN KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV LY MA MD MK MN MW MX MZ NA NG NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SM SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	SE-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
II-10	e-mail	patents@astrazeneca.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB

238

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	HALSALL, Christopher, Thomas
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	GB
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre
III-3-5	Address	AstraZeneca Z.I. la Pompelle BP 150 Cedex 2 Reims France
III-3-6	State of nationality	FR
III-3-7	State of residence	FR
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	PLOWRIGHT, Alleyn, Thomas
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-4-6	State of nationality	GB
III-4-7	State of residence	GB

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	STOREY, Richard
III-5-5	Address	AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom
III-5-6	State of nationality	GB
III-5-7	State of residence	GB
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	LENNON, Kieran
III-6-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-6-6	State of nationality	GB
III-6-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
IV-1-5	e-mail	patents@astrazeneca.com

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	26 February 2005 (26.02.2005)
VI-1-2	Number	0504018.3
VI-1-3	Country	GB
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	31 March 2005 (31.03.2005)
VI-2-2	Number	0506657.6
VI-2-3	Country	GB
VI-3	Priority claim of earlier national application	
VI-3-1	Filing date	25 November 2005 (25.11.2005)
VI-3-2	Number	0524001.5
VI-3-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description	85	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	2	-
IX-7	TOTAL	102	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZAB/ JAN06/010	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. AZUK/ JAN06/010	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1 VI-2 VI-3	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	BRYANT, Tracey	
X-1-3	Capacity	Agent	

101766-1 WO

7/7

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

242

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 101766-1 WO	
International application No. PCT/GB2006/000656	International filing date (day/month/year) 24 February 2006 (24.02.2006)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 26 February 2005 (26.02.2005)	
Title of invention QUINAZOLINE DERIVATIVES AS TYROSINE KINASE INHIBITORS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden		Telephone No. +46 8 553 260 00	
		Facsimile No. +46 8 553 288 20	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) AstraZeneca UK Limited 15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) HALSALL, Christopher, Thomas AstraZeneca R & D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Sheet No. . 2

International application No.
PCT/GB2006/000656

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

HENNEQUIN, Laurent, Francois, Andre
AstraZeneca
Z.I. la Pompelle BP 150
Cedex 2 Reims
France

State (that is, country) of nationality:
FR

State (that is, country) of residence:
FR

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

PLOWRIGHT, Alleyn, Thomas
AstraZeneca R & D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 4TG
United Kingdom

State (that is, country) of nationality:
GB

State (that is, country) of residence:
GB

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

STOREY, Richard
AstraZeneca
Charter Way
Macclesfield
Cheshire
SK10 2NA
United Kingdom

State (that is, country) of nationality:
GB

State (that is, country) of residence:
GB

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

LENNON, Kieran
AstraZeneca R & D Alderley
Alderley Park
Macclesfield
Cheshire
SK10 4TG
United Kingdom

State (that is, country) of nationality:
GB

State (that is, country) of residence:
GB

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)AstraZeneca
Global Intellectual Property
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.

+46 8 553 260 00

Facsimile No.

+46 8 553 288 20

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34the drawings ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.
3. ☐ Where the IPEA wishes to start the international preliminary examination at the same time as the international search in accordance with Rule 69.1(b), the applicant requests the IPEA to postpone the start of the international preliminary examination until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).
4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

- ☒ which is the language in which the international application was filed.
- ☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
- ☐ which is the language of publication of the international application.
- ☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (<i>specify</i>) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only
received not received

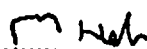
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in electronic form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in electronic form related to a sequence listing |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: GA 19489 and 41518 | 8. ☐ other (<i>specify</i>): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).


NELSON, Michael Andrew et al
AstraZeneca, Global Intellectual Property

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciled in SE-151 30dortalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

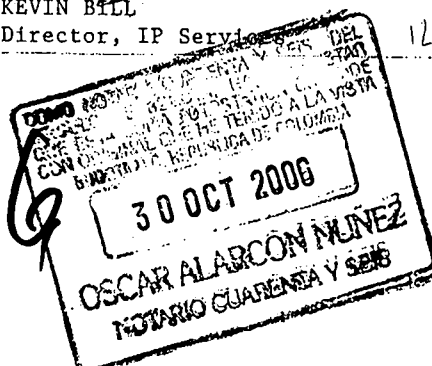
Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

this 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, IP Services



24X
2

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 17 February 2004

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

8. Number/sous No

G348987

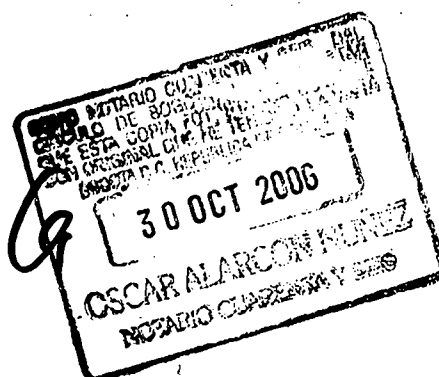
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland



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

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



248

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el **Poder** concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a **Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S**, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.



REPUBLICA DE COLOMBIA



GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo 5562241

Clase de oficina:		Registraduria	Notaria	☒	Consulado	Corregimiento	Inap. de Policía	Código	9795
Municipio: BOGOTA D.C.									

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32

Apellido y nombre completo: CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.

Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año: 2004	Mes: 10	Día: 30 04:10 PM	Nº: 2094375

Lugar de la defunción	Procedimiento de muerte

Documento presentado	Año	Mes	Día

Autorización judicial	Certificado Médico	Nombre y cargo del funcionario
	☒	ANDRES DIAZ CAMPOS

R.M.N. No. 79982662

Apellido y nombre completo: EDGAR DAVID REGINO H.

Documento de identificación (Clase y número)
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA CORDOBA

Primer testigo

Apellido y nombre completo:

Documento de identificación (Clase y número)

Segundo testigo

Apellido y nombre completo:

Documento de identificación (Clase y número)

Fecha de inscripción	
Año: 2004	Mes: 10

Día: 02	BLANCA
---------	--------

PADRE: ALFONSO CASTRO ESPACIO PARA NOTAS

MERCEDES DUQUE

NOTARIA 32

NEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Elázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DEL LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32), DEL
CIRCULO DE BOGOTA

IDENTIFICACION:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562209
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 03 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO

NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO PARA ACTUAR
DECRETO 1134 DE 1998



No. 07-087124-00000-0000

Fecha: 2007-08-24 16:53:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 249



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 ☐

Claudia M. Neva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia