



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 305**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00950930 .8**

86 Fecha de presentación : **02.08.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1202746**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.05.2002**

54

Título: **Composición que contiene un NSAID y un inhibidor de EGFR cinasa para el tratamiento o la inhibición de los pólipos de colon y del cáncer colorrectal.**

30

Prioridad: **12.08.1999 US 373261**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.05.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.05.2007**

73

Titular/es: **Wyeth Holdings Corporation  
Five Giralda Farms  
Madison, New Jersey 07940, US**

72

Inventor/es: **Frost, Philip y  
Discafani-Marro, Carolyn, Mary**

74

Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 272 305 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición que contiene un NSAID y un inhibidor de EGFR cinasa para el tratamiento o la inhibición de los pólipos de colon y del cáncer colorrectal.

5 La presente invención se refiere a la utilización de una combinación de un NSAID y de un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) cinasa para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y la inhibición de los pólipos de colon y del cáncer colorrectal.

10 Los pólipos de colon aparecen tanto en una estructura conocida (pólipos adenomatosos familiares; FAP) como esporádicamente. Los FAP afectan aproximadamente a 25.000 pacientes en los Estados Unidos; aunque se estima que los pólipos adenomatosos esporádicos (SAP) se producen en aproximadamente 2 millones de personas al año solo en los Estados Unidos. Todos estos pacientes están en situación de riesgo de desarrollar adenocarcinoma de colon. En el caso de FAP, este riesgo es prácticamente del 100% y estos pacientes normalmente experimentan una colectomía a temprana edad. Los pacientes con pólipos esporádicos se tratan con polipectomía y requieren examen colonoscópico  
15 periódico debido a su riesgo inherente de desarrollar pólipos recurrentes. De hecho, los padres y hermanos de estos pacientes están también en situación de riesgo aumentada de desarrollar cáncer colorrectal.

20 Las bases genéticas de FAP han estado ligadas a la presencia de las mutaciones en el gen APC. Se han descubierto mutaciones de APC similares en pacientes con pólipos esporádicos. Bioquímicamente, la mutación de APC tiene lugar junto con el aumento de la expresión de las enzimas ciclooxigenasa, particularmente COX-2. Estas enzimas son esenciales para la producción de prostenoides, (de prostaglandina; (de PG)) que median en numerosas funciones en el intestino incluyendo la movilidad, el tono vascular, la angiogénesis y la protección de la mucosa. Se propone asimismo que las PG se oponen a la apoptosis y esto se propone como una explicación para la formación del pólipo.

25 La terapia de FAP y SAP se ha centrado en la inhibición de las enzimas COX. Existen pruebas considerables de la eficacia de los inhibidores COX en la reducción de la formación del pólipo. Estos inhibidores COX son principalmente los NSAID tales como clinoril, sulindac, piroxicam y etodolac, todos los cuales parecen ser equivalentes en su acción. Un problema principal con la terapia de NSAID ha sido el desarrollo de efectos secundarios graves que incluyen la ulceración péptica, la hepatitis colestática y la necrosis papilar renal. Por consiguiente se considera que la terapia de larga duración con los NSAID para el tratamiento de los pólipos no es práctica. Kelloff, G. *et al.*, *J. Cell. Biochem.* (1997), supl. 26, 1-28, describen la eficacia de los NSAID en los pólipos y carcinomas colorrectales.

30 Las proteínas tirosina cinasas son una serie de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato desde ATP o GTP hasta el resto de tirosina situado en los sustratos de proteínas. Las proteínas tirosina cinasas desempeñan evidentemente una función en el crecimiento celular normal. Muchas de las proteínas receptoras del factor de crecimiento funcionan como tirosina cinasas y a causa de este procedimiento efectúan la señalización. La interacción de los factores de crecimiento con estos receptores es un episodio necesario en la regulación normal del crecimiento celular. Sin embargo, en determinadas condiciones, como resultado de la mutación o sobreexpresión, estos receptores pueden llegar a estar desregulados; cuyo resultado es la proliferación celular descontrolada que puede conducir al desarrollo tumoral y finalmente a la enfermedad conocida como cáncer [Wilks A. F., *Adv. Cancer Res.*, 60, 43 (1993) y Parsons, J. T.; Parsons, S. J., *Important Advances in Oncology*, DeVita V. T. ed., J. B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. Entre las cinasas receptoras del factor de crecimiento y sus fotooncogenes que han sido identificados y los cuales son objetivos de los compuestos de la presente invención están la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R cinasa, el producto proteico del oncogén erbB), y el producto producido por el oncogén erbB-2 (denominado también neu o HER2). Dado que el episodio de fosforilación es una señal necesaria para que tenga lugar la división celular y dado que las cinasas sobreexpresadas o mutadas se han relacionado con el cáncer, un inhibidor de este episodio, un inhibidor de la proteína tirosina cinasa, tendrá valor terapéutico para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades caracterizadas por el crecimiento celular incontrolado o anormal. Por ejemplo, la sobreexpresión de la cinasa receptora producto del oncogén erbB-2 ha estado asociada a los cánceres de mama y de ovario humanos [Slamon, D. J., *et al.*, *Science*, 244, 707 (1989) y *Science*, 235, 1146 (1987)]. La desregulación de la EGF-R cinasa ha estado relacionada con los tumores epidermoides [Reiss, M., *et al.*, *Cancer Res.*, 51, 6254 (1991)], tumores de mama [Macias, A., *et al.*, *Anticancer Res.*, 7, 459 (1987)] y con los tumores que implican a otros órganos principales [Gullick, W. J., *Brit. Med. Bull.*, 47, 87 (1991)]. Debido a la importancia de la acción desempeñada por las cinasas receptoras desreguladas en la patogénesis del cáncer, muchos estudios recientes han tratado del desarrollo de los inhibidores específicos de PTK como agentes potenciales terapéuticos anticancerosos [algunos estudios recientes: Burke, T. R., *Drugs Future*, 17, 119 (1992) y Chang, C. J.; Geahlen, R. L., *J. Nat. Prod.*, 55, 1529 (1992)].

60 El documento WO 99/24037 da a conocer la utilidad de los derivados de quinazolina como inhibidores de tirosina cinasa para el tratamiento de los pólipos de colon.

65 Se ha propuesto recientemente que la activación y sobreexpresión de COX-2 en los pólipos adenomatosos es debida a la activación de la EGFR. La estimulación de EGFR por uno de sus ligandos, anfirregulina (AR), produce el direccionamiento nuclear de COX-2, la liberación de las PG y la mitogénesis posterior, en las células epiteliales de colon polarizadas. Los inhibidores de COX-2 se ha demostrado que impiden esta serie de episodios.

El cáncer de colon procede de una acumulación de numerosas anomalías genéticas que tienen lugar durante la vida del tumor en desarrollo. El cambio genético principal es una mutación en el gen denominado APC y esta mutación

génica sucede antes del desarrollo de los adenomas. Los cambios posteriores incluyen mutaciones en los genes K-Ras, DCC y P53 así como otros cambios que no han sido todavía definidos. Lo que se sabe es que existe una evolución clara desde las células displásicas en el colon a través de adenomas (pólipos) precoces hasta adenomas intermedios, adenomas tardíos hasta carcinomas y su metástasis.

5 Existen numerosas enfermedades que comienzan como pólipos y evolucionan hasta el cáncer. La mejor definida de éstas es FAP (poliposis adenomatosa común) que presenta una frecuencia en la población de 1 en 7.000. La mutación del APC, o una mutación en un gen asociada a la función de APC, tiene lugar en cerca del 100% de estos pacientes. Una frecuencia similar de la mutación del APC está presente en los adenomas esporádicos y en los cánceres esporádicos.  
10 Estos adenomas tienen lugar con una población y frecuencia de 1 y 20.

### Descripción de la invención

15 La presente invención proporciona la utilización de un NSAID (que incluye los inhibidores COX-1 y/o COX-2) y de un inhibidor EGFR cinasa para el tratamiento o la inhibición de los pólipos de colon o del cáncer colorrectal en un mamífero necesitado de los mismos.

20 Las estructuras químicas de los NSAID varían. Algunos NSAID, tales como ketoprofeno, flurbiprofeno son ácidos aril propiónicos, mientras que otros son derivados cíclicos de ácidos arilpropiónicos, ácidos arilacéticos, tiazincarboxamidas. Los NSAID preferidas incluyen ibuprofeno, sulindac, ketoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ácido tiaprofenico, suprofeno, etodolac, carprofeno, ketorolac, pirofeno, indoprofeno, celecoxib, rofecoxib, mobicox y benoxaprofeno. Las NSAID de la presente invención están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos habituales de la bibliografía.

25 A fin de definir el alcance de la presente invención, se define un inhibidor de EGFR cinasa como una molécula que inhibe el dominio de la cinasa del EGFR. Los compuestos que son inhibidores de EGFR cinasa pueden ser identificados fácilmente por un experto en la materia utilizando numerosos métodos, que incluyen el siguiente procedimiento de prueba farmacológica normalizada que mide la inhibición de la fosforilación del resto de tirosina de un sustrato peptídico catalizado por EGFR cinasa. En resumen, el sustrato peptídico (RR-SRC) presenta la secuencia arg-  
30 arg-leu-ile-glu-asp-ala-glu-tyr-ala-ala-arg-gly. La enzima se obtiene como un extracto de la membrana de las células A431 (American Type Culture Collection, Rockville, MD). Las células A431 se desarrollan en matraces T175 hasta el 80% de confluencia. Se lavan las células dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) sin  $\text{Ca}^{2+}$ .  
35 Los matraces se agitan por rotación durante 1,5 horas en 20 ml de PBS con ácido etilendiamintetraacético (EDTA) 1,0 mM a temperatura ambiente y se centrifugan a 600 g durante 10 minutos. Las células se solubilizan en 1 ml por cada  $5 \times 10^6$  células de tampón de lisis frío {ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetsulfónico (HEPES) 10 mM, pH 7,6, NaCl 10 mM, EDTA 2 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM, 10 mg/ml de aprotinina, 10 mg/ml de leupeptina, ortovanadato sódico 0,1 mM} en un homogenizador Dounce con 10 emboladas en hielo. El lisado se  
40 centrifuga a 600 g durante 10 minutos en primer lugar para aclarar el residuo celular y el sobrenadante se centrifuga más a 100.000 g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento de membranas se pone en suspensión en 1,5 ml de tampón HNG (HEPES 50 mM, pH 7,6, NaCl 125 mM, glicerol al 10%). El extracto de membranas se divide en alícuotas, se congela inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacena a -70°C.

45 Los compuestos que deben evaluarse se preparan 10 mg/ml de soluciones madre en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100%. Antes del experimento, las soluciones madre se diluyen a 500 mM con tampón (Hepes 30 mM, pH 7,4) y a continuación se diluyen en serie hasta la concentración deseada.

Una alícuota del extracto de membranas A431 (10 mg/ml) se diluye en HEPES 30 mM (pH 7,4) para dar una concentración proteica de 50  $\mu\text{g/ml}$ . A 4  $\mu\text{l}$  de preparación enzimática, se añade EGF (1  $\mu\text{l}$  a 12  $\mu\text{g/ml}$ ) y se incuba durante 10 min en hielo seguido de 4  $\mu\text{l}$  del compuesto de ensayo o de tampón; esta mezcla se incuba en hielo durante  
50 30 min. A ésta se añade el  $^{33}\text{P}$ -ATP (10 mCi/ml) diluido 1:10 en tampón de análisis junto con el péptido del sustrato a una concentración de 0,5 mM (las reacciones de control no proporcionan el compuesto de ensayo) y se deja que continúe la reacción durante 30 min a 30°C. Se interrumpe la reacción con TCA al 10% y se deja en hielo durante por lo menos 10 min después de lo cual se microcentrifugan los tubos a toda velocidad durante 15 min. A continuación se coloca una fracción de los sobrenadantes en discos P81 de fosfo celulosa y se lavan dos veces en ácido acético al  
55 1%, después en agua durante 5 min seguido cada uno de recuento por centelleo. Los resultados obtenidos pueden expresarse en  $\text{IC}_{50}$ . La  $\text{IC}_{50}$  es la concentración del compuesto de ensayo necesaria para reducir la cantidad total de compuesto fosforilado en el 50%. El % de inhibición del compuesto de ensayo se determina por lo menos para tres concentraciones diferentes y el valor  $\text{IC}_{50}$  se evalúa a partir de la curva de respuesta a la dosis. El % de inhibición se evalúa mediante la fórmula siguiente:

$$60 \quad \% \text{ de inhibición} = 100 - [\text{CPM}(\text{fármaco})/\text{CPM}(\text{referencia})] \times 100$$

65 en la que CPM(fármaco) está en unidades de recuentos por minuto y es un número que expresa la cantidad de ATP radiomarcado ( $\text{g-}^{33}\text{P}$ ) incorporado al sustrato del péptido RR-SRC por la enzima después de 30 minutos a 30°C en presencia del compuesto de ensayo medido por recuento en centelleo líquido. CPM(referencia) está en unidades de recuentos por minuto y es un número que expresa la cantidad de ATP radiomarcado ( $\text{g-}^{33}\text{P}$ ) incorporado al sustrato del péptido RR-SRC por la enzima después de 30 minutos a 30°C en ausencia del compuesto de ensayo medido por



# ES 2 272 305 T3

$R_7$  es  $-NR_6R_6$ , o  $-OR_6$ ;

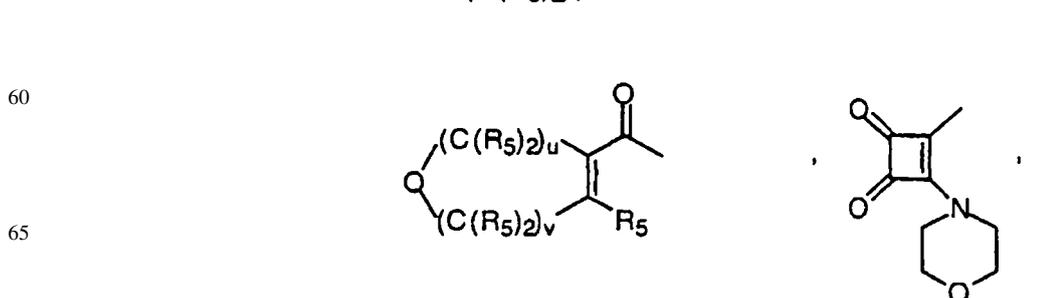
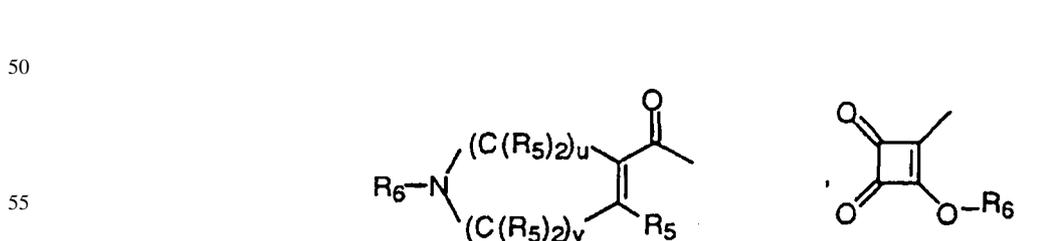
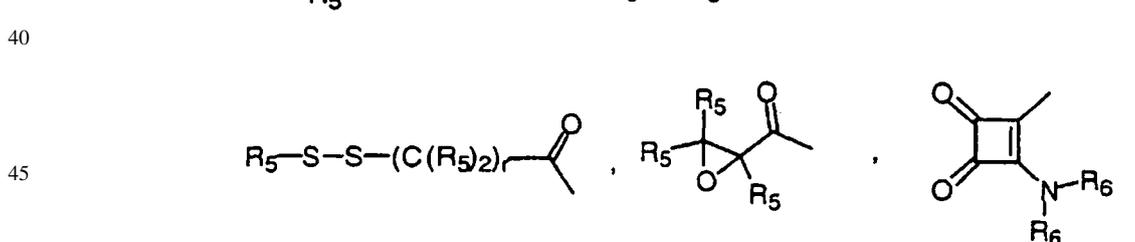
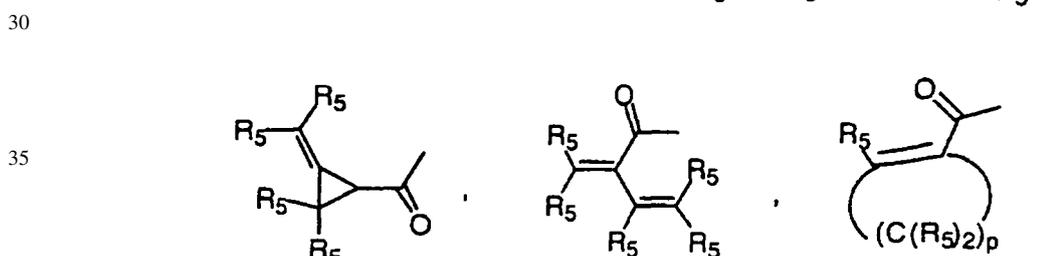
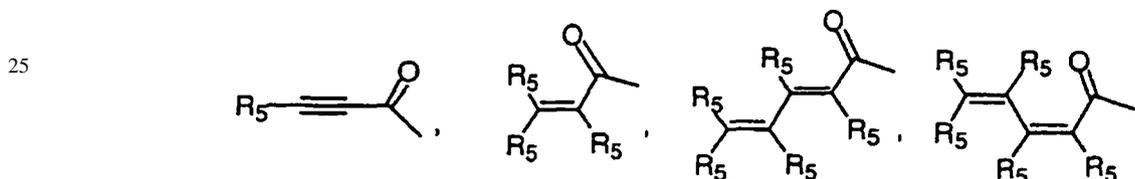
$M$  es  $>NR_6$ ,  $-O-$ ,  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$ , o  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

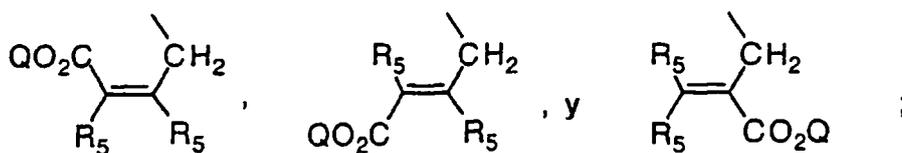
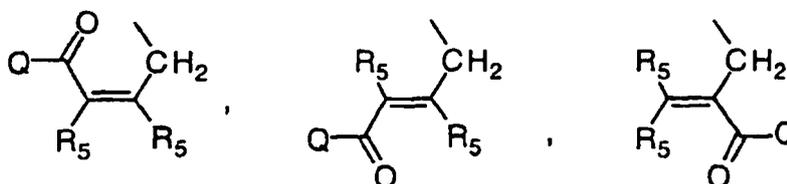
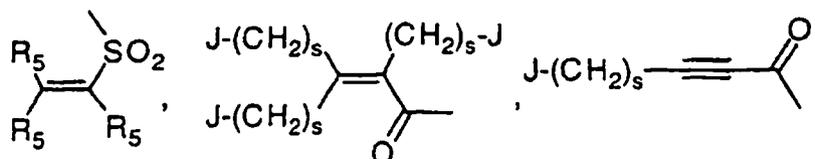
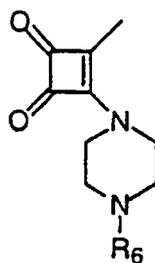
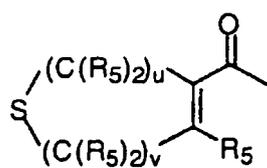
5  $W$  es  $>NR_6$ ,  $-O-$  o es un enlace;

Het es un heterociclo, opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono o nitrógeno con  $R_6$  y opcionalmente mono-sustituido en el carbono con  $-CH_2OR_6$ ; en el que el heterociclo se selecciona de entre el grupo constituido por morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, aziridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piperazina, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

$R_6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboxialquilo (2 a 7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

20  $R_2$ , se selecciona de entre el grupo constituido por





40  $R_5$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,

$R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ ,

45  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$ , o  $Het-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

$R_8$  y  $R_9$  son cada uno, independientemente,  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  o  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

50 Q es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidrógeno;

a = 0 ó 1;

55 g = 1 a 6;

k = 0 a 4;

n es de 0 a 1;

60 p = 2 a 4;

q = 0 a 4;

65 r = 1 a 4;

s = 1 a 6;

## ES 2 272 305 T3

u = 0 a 4 y v = 0 a 4, en la que la suma de u+v es de 2 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

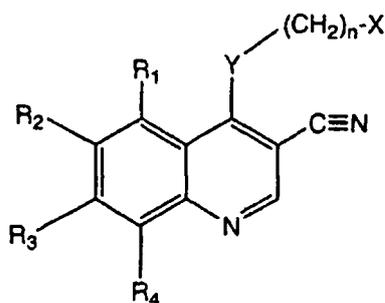
- 5 Con respecto a las quinazolininas de Fórmula 1, las sales farmacéuticamente aceptables son las derivadas de dichos ácidos orgánicos e inorgánicos tales como: acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico y ácidos aceptables igualmente conocidos.

10 La parte alquílica de los sustituyentes alquilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, carboalcoxi, carboalquilo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, alcanoilamino, N-alquilcarbamoylo y N,N-dialquilcarbamoylo incluye tanto la cadena lineal como las cadenas de carbono ramificadas. La parte alquénica de los sustituyentes alquenoilo, alquenoiloximetilo, alquenoiloxi, alquenoilsulfonamido, incluye tanto las cadenas lineales como las cadenas de carbono ramificadas y una o más zonas de insaturación. La parte alquínica de los sustituyentes alquínilo, alquíniloiloximetilo, alquíniloiloxi, alquínilsulfonamido, incluye tanto las cadenas lineales como las cadenas de carbono ramificadas y una o más zonas de insaturación. Carboxi se define como un radical -CO<sub>2</sub>H. Carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono se define como un radical -CO<sub>2</sub>R'', donde R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Carboxialquilo se define como un radical HO<sub>2</sub>C-R''', donde R''' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Carboalcoxialquilo se define como un radical R''O<sub>2</sub>C-R''', donde R'' es un radical alquilo divalente y donde R'' y R''' conjuntamente tienen 2 a 7 átomos de carbono. Carboalquilo se define como un radical COR'', donde R'' es un radical alquilo divalente de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloxi se define como un radical -OCOR'', en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloximetilo se define como un radical R''CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoximetilo se define como un radical R''OCH<sub>2</sub>-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfínilo se define como un radical R''SO-, donde R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonilo se define como un radical R''SO<sub>2</sub>-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonamido, alquenoilsulfonamido, alquínilsulfonamido se definen como un radical R''SO<sub>2</sub>NH-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente. N-alquilcarbamoylo se define como un radical R''NHCO-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. N,N-dialquilcarbamoylo se define como un radical R''R'NHCO-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, R' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R' y R'' pueden ser iguales o diferentes. Cuando X está sustituido, se prefiere que esté mono-, di- o tri-sustituido, siendo el monosustituido el más preferido. Se prefiere que de los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, por lo menos uno sea hidrógeno y lo más preferido es que dos o tres sean hidrógeno. Se prefiere asimismo que X sea un anillo fenilo, Z sea -NH- y n = 0.

35 Het es un heterociclo, como se definió anteriormente que puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con R<sub>6</sub> en el carbono o nitrógeno y opcionalmente mono-sustituido en el carbono con -CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>; Het puede estar unido a W mediante un átomo de carbono en el anillo heterocíclico, o cuando Het es un heterociclo que contiene nitrógeno que también contiene un enlace carbono-nitrógeno saturado, dicho heterociclo puede estar unido a W, mediante el nitrógeno cuando W es un enlace. Cuando Het se sustituye por R<sub>6</sub>, dichas sustituciones pueden estar en el carbono del anillo, o en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que también contiene un enlace carbono-nitrógeno saturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido por R<sub>6</sub>. Los heterociclos sustituidos preferidos incluyen 2,6-morfolina disustituida, 2,5-tiomorfolina disustituida, 2-imidazol sustituido, N-1,4-piperazina sustituida, N-piperadina sustituida y N-pirrolidina sustituida.

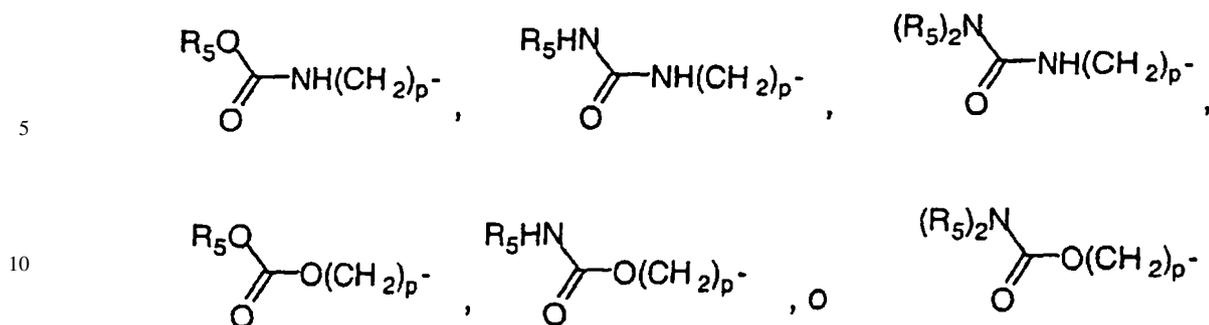
45 Los compuestos de Fórmula 1 pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, en tales casos, los compuestos de Fórmula 1 comprenden los diastereómeros aislados, los racematos y los enantiómeros R y S aislados de los mismos.

50 B. Las cianoquinolininas de Fórmula 2, que se dan a conocer en la patente US n° 6.002.008, y la publicación de la solicitud de patente PCT WO 98/43960. Estos compuestos pueden prepararse según la metodología descrita en la patente US n° 6.002.008. La estructura de los inhibidores de EGFR cinasa de Fórmula 2 es la siguiente:



65





$R_5$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógenos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, nitro, ciano o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R_6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;

$R_7$  es cloro o bromo

$R_8$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquilo de 4 a 12 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo de 5 a 18 átomos de carbono, N,N-dicicloalquilaminoalquilo de 7 a 18 átomos de carbono, morfolino-N-alquilo en el que el grupo alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, piperidino-N-alquilo en el que el grupo alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, N-alquil-piperidino-N-alquilo en el que ambos grupos alquilo son de 1 a 6 átomos de carbono, azacicloalquil-N-alquilo de 3 a 11 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxialquilo de 2 a 8 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, cloro, flúor o bromo;

Z es amino, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino en el que la fracción alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada una de las fracciones alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, morfolino, piperazino, N-alquilpiperazino en el que la fracción alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono o pirrolidino;

$m = 1$  a  $4$ ,  $q = 1$  a  $3$  y  $p = 0$  a  $3$ ;

cualquiera de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  o  $R_4$  que están situados en átomos de carbono contiguos pueden conjuntamente ser el radical divalente  $-O-C(R_8)_2-O-$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con la condición de que cuando Y sea  $-NH-$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno, y n sea 0, X no es 2-metilfenilo.

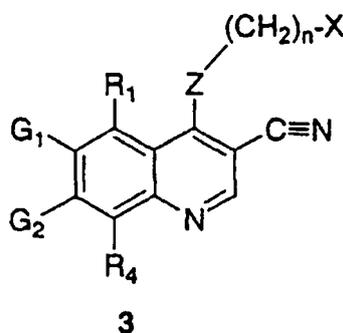
Con respecto a las coinquilinas de Fórmula 2, las sales farmacéuticamente aceptables son las derivadas de dichos ácidos orgánicos e inorgánicos tales como: acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico y ácidos aceptables asimismo conocidos.

La parte alquílica de los sustituyentes alquilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, carboalcoxi, carboalquilo, alcanoilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N,N-dicicloalquilaminoalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo incluye tanto cadena lineal como cadenas de carbono ramificadas. Las partes cicloalquílicas de los sustituyentes N-cicloalquil-N-alquilamino-alquilo y N,N-dicicloalquilaminoalquilo incluyen tanto carbocíclicos simples como carbocíclicos que contienen sustituyentes alquilo. La parte alquénica de los sustituyentes alqueno, alquenoiloximetilo, alquenoiloxi, alqueniilsulfonamido, incluye tanto las cadenas lineales como las cadenas de carbono ramificadas y una o más zonas de insaturación. La parte alquínica de los sustituyentes alquino, alquinoiloximetilo, alquiniilsulfonamido, alquiniiloxi, incluye tanto las cadenas lineales como las cadenas de carbono ramificadas y una o más zonas de insaturación. Carboxi se define como un radical  $-CO_2H$ . Carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono se define como un radical  $-CO_2R''$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Carboalquilo se define como un radical  $-COR''$  donde  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloxi se define como un radical  $-OCOR''$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloximetilo se define como un radical  $R''CO_2CH_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoximetilo se define como un radical  $R''OCH_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonilo se define como un radical  $R''SO-$ , donde  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonamido se define como un radical  $R''SO_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alqueniilsulfonamido, alquiniilsulfonamido se definen como un radical  $R''SO_2NH-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o un radical alquino de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente. N-alquilcarbamoilo se define como un radical  $R''NHCO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. N,N-dialquilcarbamoilo se define como un radical  $R''R'NCO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $R'$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y

R' y R'' pueden ser iguales o diferentes. Cuando X está sustituido, se prefiere que esté mono-, di- o tri-sustituido, siendo el monosustituido el más preferido. Se prefiere que de los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, por lo menos uno sea hidrógeno y se prefiere que dos o tres sean hidrógeno. Un sustituyente azaciccloalquil-N-alquilo se refiere a un heterociclo monocíclico que contiene un átomo de nitrógeno en el que está sustituido un radical alquilo de cadena lineal o ramificada. Un sustituyente morfolino-N-alquilo es un anillo de morfolina sustituido en el átomo de nitrógeno con un radical alquilo de cadena lineal o ramificada. Un sustituyente piperidino-N-alquilo es un anillo de piperidina sustituido en uno de los átomos de nitrógeno con un radical alquilo de cadena lineal o ramificada. Un sustituyente N-alquil-piperidino-N-alquilo es un anillo de piperidina sustituido en un nitrógeno de los átomos de nitrógeno con un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada y el otro átomo de nitrógeno con un radical alquilo de cadena lineal o ramificada.

Los compuestos de Fórmula 2 pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, en tales casos, los compuestos de Fórmula 2 comprenden el racemato y los enantiómeros R y S, y en caso de que exista más de un carbono asimétrico, los diastereómeros individuales, sus racematos y los enantiómeros individuales.

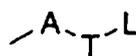
C. Las cianoquinolinas de Fórmula 3, que se dan a conocer en la publicación de la solicitud de la patente PCT WO 00/18761. Estos compuestos pueden prepararse según la metodología descrita en la patente US n° 6.002.008 y en la publicación de solicitud de patente WO 00/18761. La estructura de los inhibidores de EGFR cinasa de Fórmula 3 es la siguiente:



en la que:

X es un sistema con anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8 a 12 átomos en el que el anillo heteroarilo bicíclico contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S con la condición de que el anillo heteroarilo bicíclico no contenga los enlaces O-O, S-S o S-O y en el que el anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoil-oximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxilquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino; o

X es un radical que presenta la fórmula:



en la que A es un anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo; en la que el anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxilquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2

## ES 2 272 305 T3

a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

T está unido a un carbono de A y es:

-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -NR(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR-;

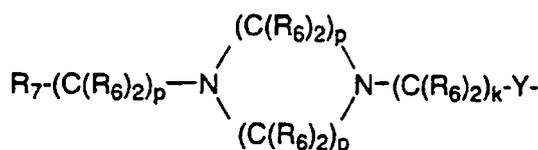
L es un anillo fenilo insustituido o un anillo fenilo mono-, di- o tri-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzofilo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino; con la condición de que L pueda ser un anillo fenilo insustituido solamente cuando m>0 y T no sea -CH<sub>2</sub>NH- o -CH<sub>2</sub>O-; o

L es un anillo heteroarilo de 5 a 6 elementos en el que el anillo heteroarilo contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, con la condición de que el anillo heteroarilo bicíclico no contenga los enlaces O-O, S-S o S-O y en el que el anillo heteroarilo está opcionalmente mono-, di-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzofilo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

Z es -NH-, -O-, -S- o -NR-;

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquiniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,

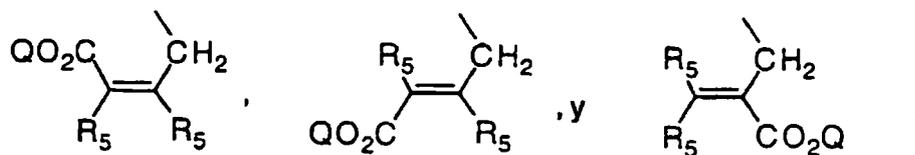
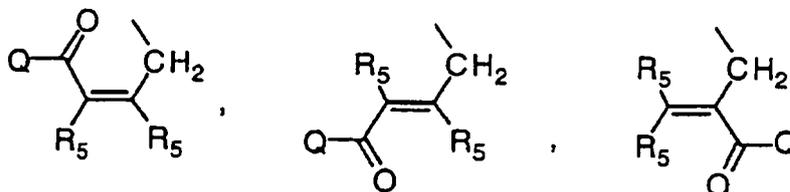
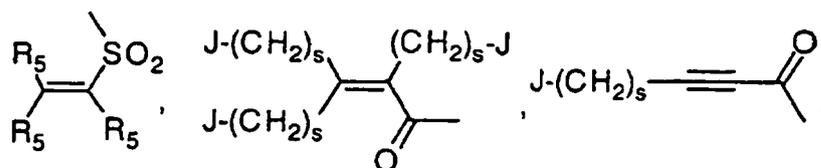
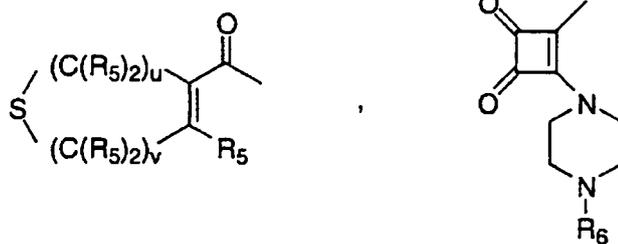
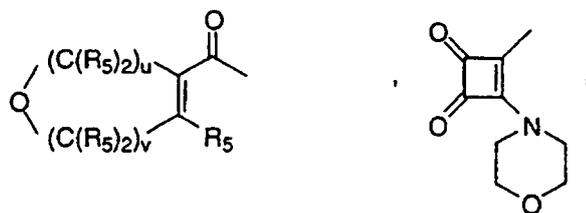
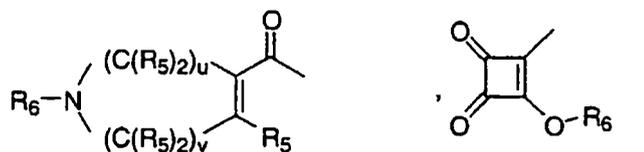
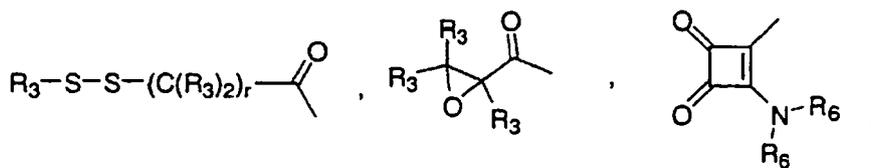


R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-CH-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-, R<sub>7</sub>-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Y-, R<sub>7</sub>-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-, o Het-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-W-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-;

o R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son como se definieron anteriormente y G<sub>1</sub> o G<sub>2</sub> o ambos son R<sub>2</sub>-NH-;

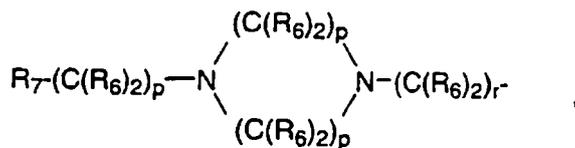


ES 2 272 305 T3



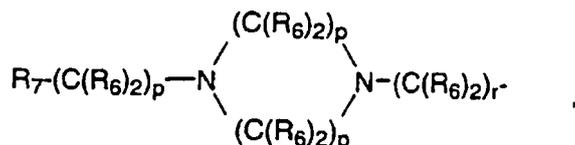
65  $R_3$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,

ES 2 272 305 T3



$R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ ,  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$ , o  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$

$R_5$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,



$R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7-(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ ,  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$ , o  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$

$R_8$  y  $R_9$  son cada uno, independientemente,  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  o  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

Q es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidrógeno;

$a = 0$  ó  $1$ ;

$g = 1$  a  $6$ ;

$k = 0$  a  $4$ ;

$n$  es de  $0$  a  $1$ ;

$m$  es de  $0$  a  $3$ ;

$p = 2$  a  $4$ ;

$q = 0$  a  $4$ ;

$r = 1$  a  $4$ ;

$s = 1$  a  $6$ ;

$u = 0$  a  $4$  y  $v = 0$  a  $4$ , en la que la suma de  $u+v$  es de  $2$  a  $4$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

con la condición de que

cuando  $R_6$  sea alqueno de 2 a 7 átomos de carbono o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, dicha fracción alqueno o alquino está unida a un átomo de nitrógeno u oxígeno mediante un átomo de carbono saturado;

y además con la condición que

cuando Y es  $-NR_6-$  y  $R_7$  es  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , o  $-NR_6(OR_6)$ , entonces  $g = 2$  a  $6$ ;

cuando M es  $-O-$  y  $R_7$  es  $-OR_6$  entonces  $p = 1$  a  $4$ ;

cuando Y es  $-NR_6-$  entonces  $k = 2$  a  $4$ ;

cuando Y es  $-O-$  y M o W es  $-O-$  entonces  $k = 1$  a  $4$

cuando W no es un enlace con Het unido mediante un átomo de nitrógeno entonces  $q = 2$  a  $4$

y cuando W es un enlace con Het unido mediante un átomo de nitrógeno e Y es  $-O-$  o  $-NR_6-$  entonces  $k = 2$  a  $4$ .

## ES 2 272 305 T3

Con respecto a las cianoquinolinas de Fórmula 3, las sales farmacéuticamente aceptables son las derivadas de dichos ácidos orgánicos e inorgánicos tales como: acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico y ácidos aceptables asimismo conocidos.

5

Los sistemas de anillo de arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico preferidos comprenden naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, indano, 1-oxo-indano, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, naftiridina, benzofurano, 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofurano, benzotiafeno, 1,1-dioxobenzo-tiafeno, indol, 2,3-dihidroindol, 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol, benzotriazol, 1H-indazol, indolina, benzopirazol, 1,3-benzodioxol, benzooxazol, purina, ftalimida, cumarina, cromona, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, bencimidazol, quinazolina, pirido[2,3-b]piridina, pirido[3,4-b]pirazina, pirido[3,2-c]piridazina, pirido[3,4-b]piridina, 1H-pirazol-[3,4-d]pirimidina, 1,4-benzodioxano, pteridina, 2(1H)-quinolona, 1(2H)-isoquinolona, 2-oxo-2,3-dihidrobenzo-tiazol, 1,2-metilendioxibenceno, 2-oxindol, 1,4-bencisoxazina, benzotiazol, quinoxalina, N-óxido de quinolina, N-óxido de isoquinolina, N-óxido de quinoxalina, N-óxido de quinazolina, benzoazina, ftalazina, 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazina, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolina, 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina, 2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]-diazepina o cinnolina.

15

Cuando L es un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 elementos, los anillos de heteroarilo preferidos comprenden piridina, pirimidina, imidazol, tiazol, tiazolidina, pirrol, furano, tiofeno, oxazol o 1,2,4-triazol.

20

Uno o ambos anillos del grupo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico pueden estar totalmente insaturados, parcialmente saturados o totalmente saturados. Un sustituyente oxo en la fracción arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo carbonilo. Un sustituyente tio en la fracción arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo tiocarbonilo.

25

Cuando L es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 elementos puede estar completamente insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado. El anillo heteroarilo puede estar unido a A mediante carbono o nitrógeno. Un sustituyente oxo en el anillo de heteroarilo significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo carbonilo. Un sustituyente tio en el anillo heteroarilo significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo tiocarbonilo.

30

La parte alquílica de los sustituyentes alquilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, carboalcoxi, carboalquilo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, alcanoilamino, N-alquilcarbamoilo y N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquilaminoalcoxi, N,N-dialquilaminoalcoxi, incluyen tanto la cadena lineal como las cadenas de carbono ramificadas. La parte alquénica de los sustituyentes alquenoilo, alquenoiloximetilo, alquenoiloxi, alquénilsulfonamido, incluye tanto las cadenas de carbono lineales como las cadenas ramificadas y una o más zonas de insaturación y todos los posibles isómeros configuracionales. La parte alquínica de los sustituyentes alquínilo, alquínioximetilo, alquínilsulfonamido, alquíniloxi, incluye tanto las cadenas de carbono lineales como las cadenas ramificadas y una o más zonas de insaturación. Carboxi se define como un radical  $-CO_2H$ . Carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono se define como un radical  $-CO_2R''$ , donde  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Carboxialquilo se define como un radical  $HO_2C-R'''$  donde  $R'''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Carboalcoxialquilo se define como un radical  $R''O_2C-R'''$  donde  $R''$  es un radical alquilo divalente y donde  $R'''$  y  $R''''$  conjuntamente tienen 2 a 7 átomos de carbono. Carboalquilo se define como un radical  $-COR''$  donde  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloxi se define como un radical  $-OCOR''$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloximetilo se define como un radical  $R''CO_2CH_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoximetilo se define como un radical  $R''OCH_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfínilo se define como un radical  $R''SO-$ , donde  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonilo se define como un radical  $R''SO_2-$ , donde  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonamido, alquénilsulfonamido, alquínilsulfonamido se definen como un radical  $R''SO_2NH-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente. N-alquilcarbamoilo se define como un radical  $R''NHCO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. N,N-dialquilcarbamoilo se define como un radical  $R''R'NCO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $R'$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y  $R''$  y  $R'$  pueden ser iguales o diferentes. Cuando X está sustituido, es preferible que por lo menos uno de los sustituyentes  $R_1$  y  $R_4$ , sea hidrógeno y lo más preferido es que ambos sean hidrógeno. Se prefiere asimismo que X sea un anillo fenilo, Z sea  $-NH-$  y  $n = 0$ .

55

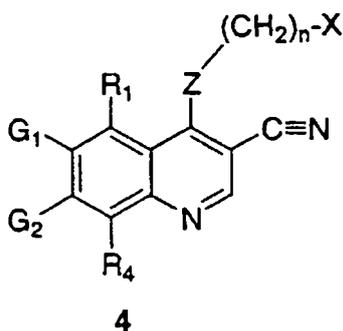
Het es un heterociclo, tal como se definió anteriormente que puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con  $R_6$  en el carbono o nitrógeno, opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con hidroxilo,  $-N(R_6)_2$  o  $-OR_6$ , opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono con  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  o  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ , y opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con los grupos divalentes  $-O-$  u  $-O(C(R_6)_2)_sO-$  (grupos carbonilo y cetal, respectivamente); en algunos casos cuando Het se sustituye con  $-O-$  (carbonilo), el grupo carbonilo puede estar hidratado. Het puede unirse a W cuando  $q = 0$  mediante un átomo de carbono en el anillo heterocíclico, o cuando Het sea un heterociclo que contiene nitrógeno que contiene también un enlace carbono-nitrógeno saturado, dicho heterociclo puede estar unido al carbono, mediante el nitrógeno cuando W es un enlace. Cuando  $q = 0$  y Het es un heterociclo que contiene nitrógeno que contiene también un enlace carbono-nitrógeno insaturado, este átomo de nitrógeno del heterociclo puede estar unido al carbono cuando W es un enlace y el heterociclo resultante lleve una carga positiva. Cuando Het está sustituido con  $R_6$ , dicha sustitución puede estar en un carbono del anillo, o en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que contiene también un carbono-nitrógeno saturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido por  $R_6$  o en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que contiene también un carbono nitrógeno insaturado, dicho

65

nitrógeno puede estar sustituido con  $R_6$  en cuyo caso el heterociclo llevará una carga positiva. Los heterociclos preferidos incluyen piridina, morfolina 2,6-disustituída, tiomorfolina 2,5-disustituída, imidazol 2-sustituido, tiazol sustituido, imidazol N-sustituido, 1,4-piperazina N-sustituída, piperadina N-sustituída y pirrolidina N-sustituída.

5 Los compuestos de Fórmula 3 pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, en tales casos, los compuestos de Fórmula 3 comprenden los diastereómeros individuales, los racematos y los enantiómeros R y S individuales de los mismos. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más dobles enlaces; en tales casos, los compuestos de la presente invención incluyen cada uno de los posibles isómeros configura-  
10 racionales así como las mezclas de estos isómeros.

D. Cianoquinolinas de Fórmula 4, que se dan a conocer en la publicación de la solicitud de la patente PCT WO 00/18740. Estos compuestos pueden prepararse según la metodología descrita en la patente US nº 6.002.008 y en la publicación de la solicitud de la patente PCT WO 00/18740. La estructura de los inhibidores de EGFR cinasa de  
15 Fórmula 4 es la siguiente:



30 en la que:

X es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o es un anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo en el que el anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre  
35 el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a  
40 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono,  
45 mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

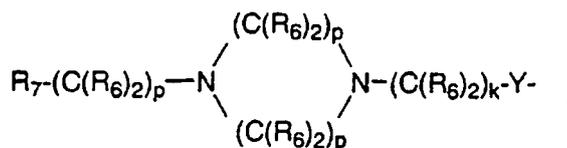
Z es -NH-, -O-, -S- o -NR-;

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

50  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $R_1$ , y  $R_4$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a  
60 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoílo, N,N-dialquil-carbamoílo, N-alquil-N-alquenoilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenoilamino de 6 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,

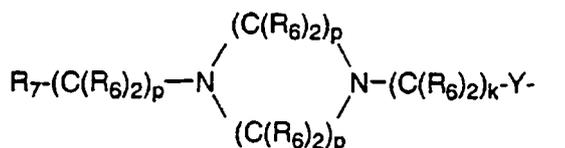
65

ES 2 272 305 T3



$R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_k-Y$ ,  $R_7-(C(R_6)_2)_g-Y$ ,  $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y$ , o  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-Y$

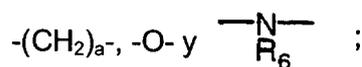
con la condición de que  $G_1$  o  $G_2$  o ambos  $G_1$  y  $G_2$  deben ser un radical seleccionado de entre el grupo



$R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_k-Y$ ,  $R'_7-(C(R_6)_2)_g-Y$ ,  $R_7(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y$ ,  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-Y$  o

$R_2 - \overset{H}{N} -$ ;

Y es un radical divalente seleccionado de entre el grupo constituido por



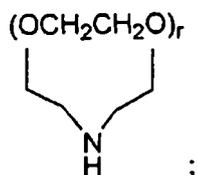
$R_7$  es  $-NR_6R_6$ ,  $-J$ ,  $-OR_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$  o  $-NR_6(OR_6)$ ;

$R'_7$  es  $-NR_6(OR_6)$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , alquenoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquinoxio de 1 a 6 átomos de carbono, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenil-amino de 6 a 12 átomos de carbono, N-alquil-N-alquilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N-alquenil-N-alquinilamino de 4 a 12 átomos de carbono o N,N-dialquinilamino de 6 a 12 átomos de carbono con la condición de que la fracción alquenilo o alquinilo esté unida a un átomo de nitrógeno o de oxígeno mediante un átomo de carbono saturado;

M es  $>NR_6$ ,  $-O-$ ,  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  o  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W es  $>NR_6$ ,  $-O-$  o es un enlace;

Het es un heterociclo seleccionado de entre el grupo constituido por morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano, y



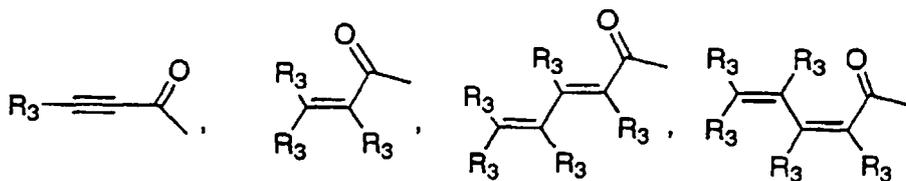
en la que el heterociclo está opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono o nitrógeno con  $R_6$ , opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con hidroxilo,  $-N(R_6)_2$ , o  $-OR_6$ , opcionalmente mono o di-sustituido en el carbono con los radicales monovalentes  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  o  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ , u opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con los radicales divalentes  $-O-$  u  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

$R_6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboxialquilo (2 a 7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos;

ES 2 272 305 T3

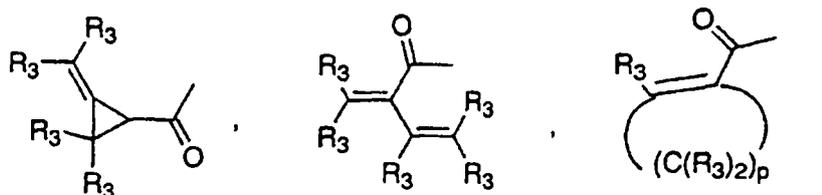
R<sub>2</sub>, se selecciona de entre el grupo constituido por

5



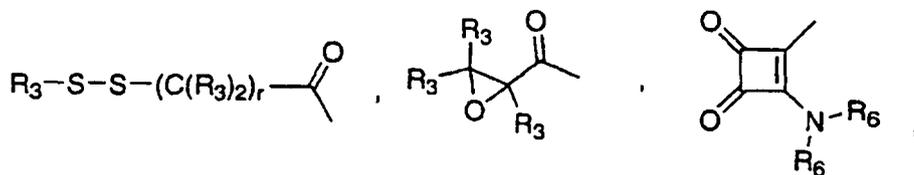
10

15



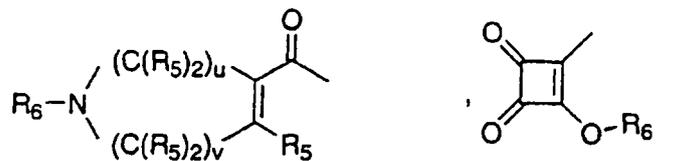
20

25



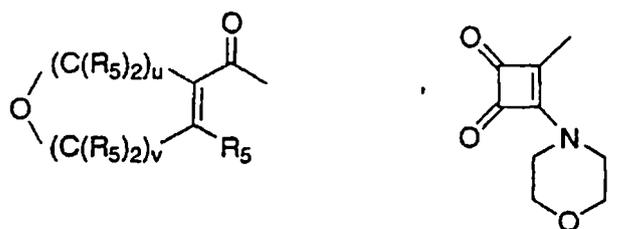
30

35



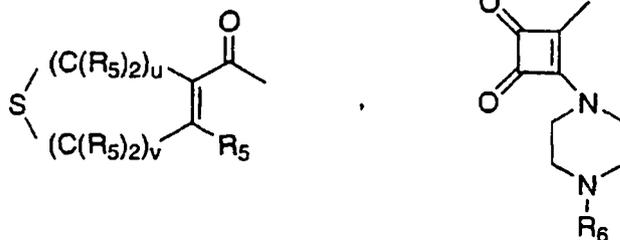
40

45



50

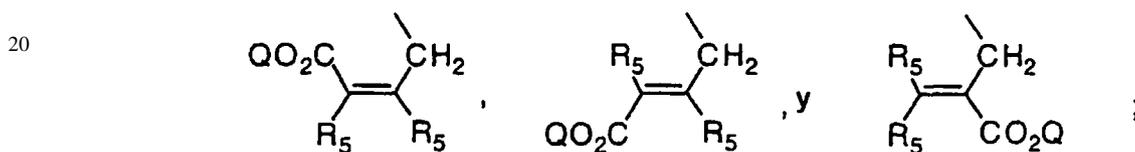
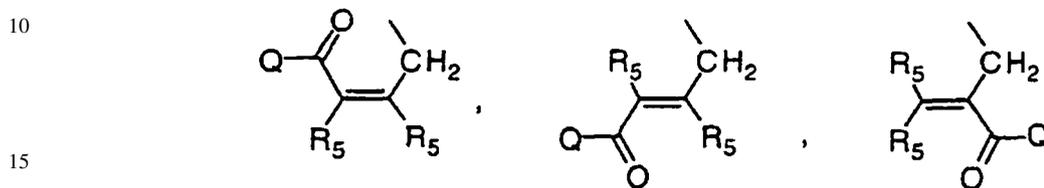
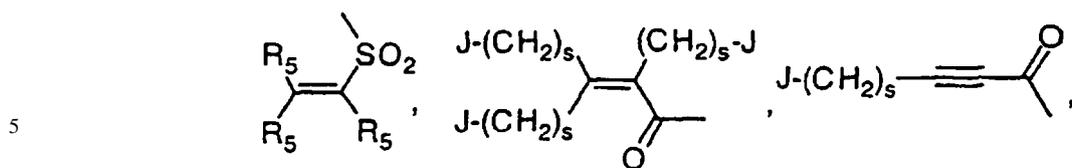
55



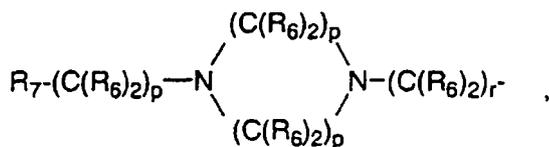
60

65

ES 2 272 305 T3

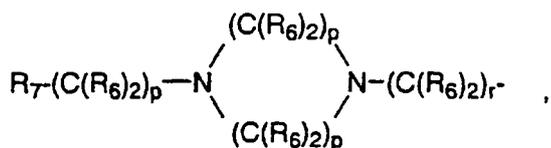


25  $R_3$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,



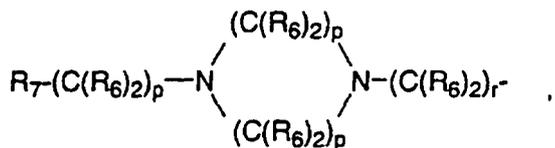
35  $R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ ,  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$ , o  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

con la condición de que por lo menos uno de los grupos  $R_3$  se selecciona de entre el grupo



45  $R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$   $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$  o  $Het-(C(R_6)_2)_p-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

50  $R_5$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,



60  $R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$   $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$  o  $Het-(C(R_6)_2)_p-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

$R_8$  y  $R_9$  son cada uno, independientemente,  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  o  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

65 Q es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidrógeno;

a = 0 ó 1;

## ES 2 272 305 T3

g = 1 a 6;

k = 0 a 4;

5 n es de 0 a 1;

p = 2 a 4;

q = 0 a 4;

10

r = 1 a 4;

s = 1 a 6;

15

u = 0 a 4 y v = 0 a 4, en la que la suma de u+v es de 2 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

con la condición de que

20

cuando R<sub>6</sub> sea alqueno de 2 a 7 átomos de carbono o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, dicha fracción alqueno o alquino está unida a un átomo de nitrógeno u oxígeno mediante un átomo de carbono saturado;

y además con la condición que

25

cuando Y es -NR<sub>6</sub>- y R<sub>7</sub> es -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>-, -N(R<sub>6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, o -NR<sub>6</sub>(OR<sub>6</sub>), entonces g = 2 a 6;

cuando M es -O- y R<sub>7</sub> es -OR<sub>6</sub> entonces p = 1 a 4;

30

cuando Y es -NR<sub>6</sub>- entonces k = 2 a 4;

cuando Y es -O- y M o W es -O- entonces k = 1 a 4

cuando W no es un enlace con Het unido mediante un átomo de nitrógeno entonces q = 2 a 4

35

y cuando W es un enlace con el Het unido mediante un átomo de nitrógeno e Y es -O- o -NR<sub>6</sub>- entonces k = 2 a 4.

Con respecto a las cianoquinolinas de Fórmula 4, las sales farmacéuticamente aceptables son las derivadas de dichos ácidos orgánicos e inorgánicos tales como: acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico y asimismo los ácidos aceptables conocidos.

40

La parte alquímica de los sustituyentes alquilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, aminoalquilo, N-alquilaminoalquilo, N,N-dialquil-aminoalquilo, N-alquilaminoalcoxi, N,N-dialquilaminoalcoxi, alquilsulfonamido, carboalcoxi, carboalquilo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, alcanoilamino, N-alquilcarbamoilo y N,N-dialquilcarbamoilo, incluyen tanto la cadena de carbono lineales como las cadenas ramificadas. La parte alquímica de los sustituyentes alqueno, alquenoiloximetilo, alquenoiloxi, alquenoilsulfonamido, incluye tanto las cadenas de carbono lineales así como las cadenas ramificadas y una o más zonas de insaturación y todos los posibles isómeros configuracionales. La parte alquímica de los sustituyentes alquino, alquinoiloximetilo, alquinoilsulfonamido, alquinoiloxi, incluye tanto las cadenas de carbono lineales como las cadenas ramificadas y una o más zonas de insaturación. Carboxi se define como un radical -CO<sub>2</sub>H. Carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono se define como un radical -CO<sub>2</sub>R'', en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Carboxialquilo se define como un radical HO<sub>2</sub>C-R''' donde R''' es un radical alquilo divalente de 1 a 6 átomos de carbono. Carboalcoxialquilo se define como un radical R''O<sub>2</sub>C-R''' donde R'' es un radical alquilo divalente y donde R'' y R''' conjuntamente tienen 2 a 7 átomos de carbono. Carboalquilo se define como un radical COR'' en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloxi se define como un radical -OCOR'', en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloximetilo se define como un radical R''CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoximetilo se define como un radical R''OCH<sub>2</sub>-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfino se define como un radical R''SO-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonilo se define como un radical R''SO<sub>2</sub>-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonamido, alquenoilsulfonamido, alquinoilsulfonamido se definen como un radical R''SO<sub>2</sub>NH-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o un radical alquino de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente. N-alquilcarbamoilo se define como un radical R''NHCO-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. N,N-dialquilcarbamoilo se define como un radical R''R'NCO-, en el que R'' es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R' y R'' pueden ser iguales o diferentes. Cuando X está sustituido, es preferible que esté mono-, di- o tri-sustituido, siendo el monosustituido el más preferido. Es preferible que de los sustituyentes R1 y R4, por lo menos uno sea hidrógeno y lo más preferible ambos sean hidrógeno. Se prefiere asimismo que X sea un anillo fenilo, Z sea -NH- y n = 0.

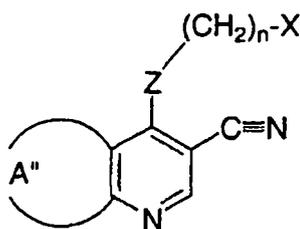
65

## ES 2 272 305 T3

Het es un heterociclo, tal como se definió anteriormente que puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con  $R_6$  en el carbono o nitrógeno, opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con hidroxilo,  $-N(R_6)_2$  o  $-OR_6$ , opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono con  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  o  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ , y opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con los grupos divalentes  $-O-$  u  $-O(C(R_6)_2)_sO-$  (grupos carbonilo y cetal, respectivamente); en algunos casos cuando Het está sustituido con  $-O$ -(carbonilo), el grupo carbonilo puede estar hidratado. Het puede unirse a W cuando  $q = 0$  mediante un átomo de carbono en el anillo heterocíclico, o cuando Het sea un heterociclo que contiene nitrógeno que contiene también un enlace carbono-nitrógeno saturado, dicho heterociclo puede estar unido al carbono, mediante el nitrógeno cuando W es un enlace. Cuando  $q = 0$  y Het es un heterociclo que contiene nitrógeno que contiene también un enlace carbono-nitrógeno insaturado, este átomo de nitrógeno del heterociclo puede estar unido al carbono cuando W es un enlace y el heterociclo resultante lleve una carga positiva. Cuando Het está sustituido con  $R_6$ , dicha sustitución puede estar en un carbono del anillo, o en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que contiene también un carbono-nitrógeno saturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido por  $R_6$  o en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que contiene también un carbono nitrógeno insaturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido con  $R_6$  en cuyo caso el heterociclo llevará una carga positiva. Los heterociclos preferidos incluyen piridina, morfolina 2,6-disustituida, tiomorfolina 2,5-disustituida, imidazol 2-sustituido, tiazol sustituido, tiazolidina, imidazol N-sustituido, 1,4-piperazina N-sustituida, piperadina N-sustituida, dioxano, 1,3-dioxolano y pirrolidina N-sustituida.

Los compuestos de Fórmula 4 pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, en tales casos, los compuestos de Fórmula 4 comprenden los diastereómeros individuales, los racematos y los enantiómeros R y S individuales de los mismos. Algunos de los compuestos de Fórmula 4 pueden contener uno o más enlaces dobles; en dicho casos, los compuestos de Fórmula 4 incluyen cada uno de los posibles isómeros configuracionales así como las mezclas de estos isómeros.

E. Naftiridinas de Fórmula 5, que se dan a conocer en la solicitud de patente US SN 09/295.507. Estos compuestos pueden prepararse según la metodología descrita en la solicitud de patente US SN 09/295.507. La estructura de los inhibidores de EGFR cinasa de Fórmula 5 es la siguiente:



**5**

en la que:

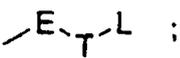
X es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

X es piridinilo, pirimidinilo o Ph; o

X es un sistema con anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8 a 12 átomos, en el que el anillo heteroarilo bicíclico contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; en el que el anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzofilo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilamino-alcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino; o

65

## ES 2 272 305 T3

X es el radical  ;

E es piridinilo, pirimidinilo o Ph;

T está sustituido en E en el carbono y es

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ , o  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$ ;

L es un Ph; o

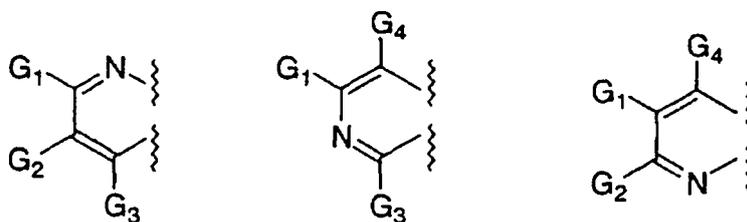
L es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 elementos en el que el anillo de heteroarilo contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; en el que el anillo de heteroarilo puede estar mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilamino-alquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilamino-alcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

Piridinilo, pirimidinilo o Ph son los radicales piridinilo, pirimidinilo o fenilo, respectivamente, que pueden estar opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, benzoílo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

Z es  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{NR}-$ ;

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

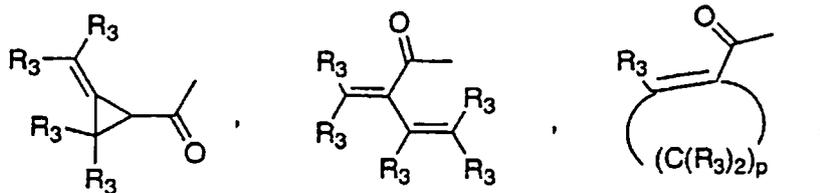
A'' es una fracción divalente seleccionada de entre el grupo



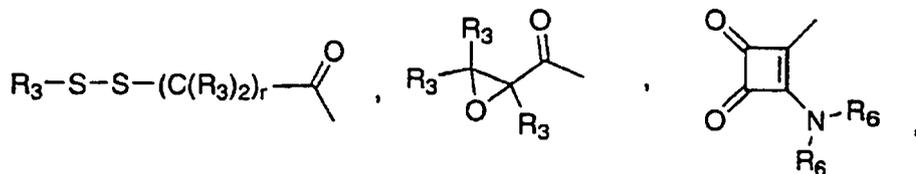
$G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  y  $G_4$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquiniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcoxi-amino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoílo, N,N-dialquilcarbamoílo, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,  $R_2\text{NH}$ ,



5

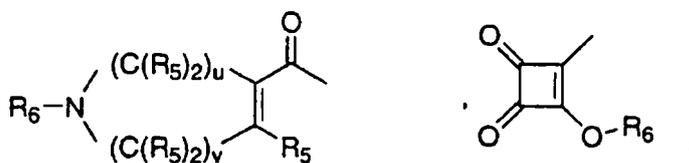


10



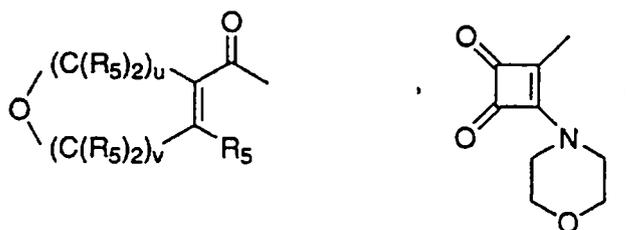
15

20



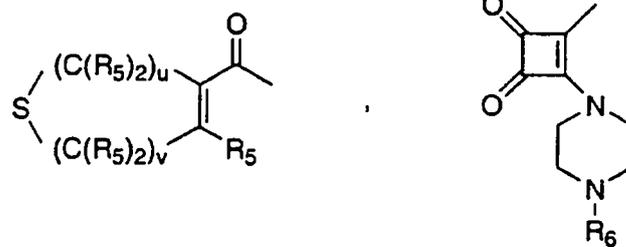
25

30



35

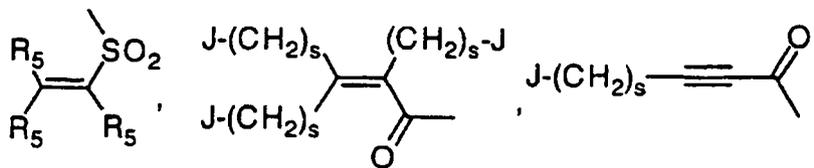
40



45

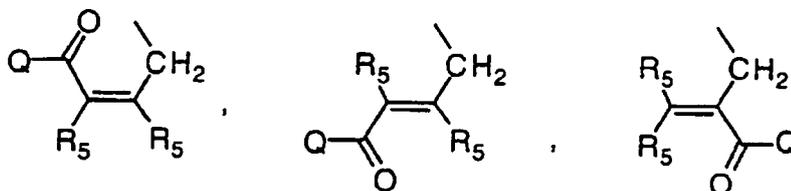
50

55

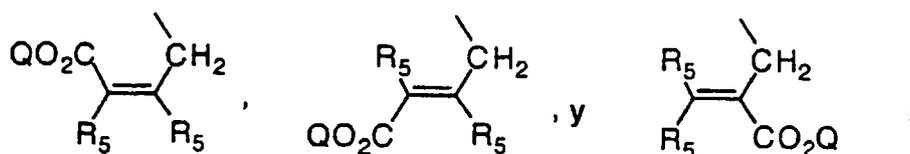


60

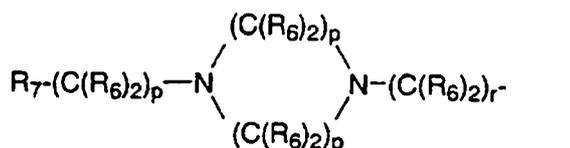
65



ES 2 272 305 T3

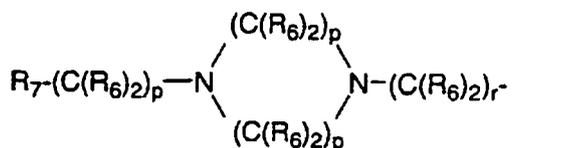


10  $R_3$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,



20  $R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ ,  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$ , o  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

25  $R_5$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,



35  $R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ ,  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$  o  $Het-(C(R_6)_2)_p-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

40  $R_8$  y  $R_9$  son cada uno, independientemente,  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  o  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

45 J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

Q es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidrógeno;

40 a = 0 ó 1;

g = 1 a 6;

k = 0 a 4;

45 n es de 0 a 1;

m es de 0 a 3;

p = 2 a 4;

50 q = 0 a 4;

r = 1 a 4;

55 s = 1 a 6;

u = 0 a 4 y v = 0 a 4, en la que la suma de u+v es de 2 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

60 con la condición de que

cuando  $R_6$  sea alquenoilo de 2 a 7 átomos de carbono o alquinoilo de 2 a 7 átomos de carbono, dicha fracción alquenoilo o alquinoilo está unida a un átomo de nitrógeno u oxígeno mediante un átomo de carbono saturado;

65 y con la condición de que

cuando  $R_3$  está unido al azufre no puede ser hidrógeno, carboxi, carboalcoxi o carboalquilo;

## ES 2 272 305 T3

y con la condición de que

cuando Y es  $-NR_6-$  y  $R_7$  es  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , o  $-NR_6(OR_6)$ , entonces  $g = 2$  a  $6$ ;

5 cuando M es  $-O-$  y  $R_7$  es  $-OR_6$  entonces  $p = 1$  a  $4$ ;

cuando Y es  $-NR_6-$  entonces  $k = 2$  a  $4$ ;

cuando Y es  $-O-$  y M o W es  $-O-$  entonces  $k = 1$  a  $4$

10

cuando W no es un enlace con Het unido mediante un átomo de nitrógeno entonces  $q = 2$  a  $4$

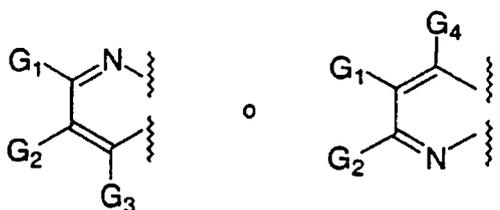
y cuando W es un enlace con el Het unido mediante un átomo de nitrógeno e Y es  $-O-$  o  $-NR_6-$  entonces  $k = 2$  a  $4$ ;

15

y por último con la condición de que

cuando A'' sea la fracción

20



25

$n = 0$ ,

30

Z es NH,

$G_1$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono o fenoxi, y

35

$G_2$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, hidroxialquilo, alcoxi, halometilo, carboxilo, carboalcoxi, alcanoilamino o alquenoilamino,

40

entonces X puede no ser un grupo piridinilo, pirimidinilo o un anillo fenilo que está sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi.

Con respecto a las naftiridinas de Fórmula 5, las sales farmacéuticamente aceptables son las derivadas de dichos ácidos orgánicos e inorgánicos tales como: acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico y ácidos aceptables asimismo conocidos.

45

Los sistemas de anillo de arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico preferidos comprenden naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, tetralina, indano, 1-oxo-indano, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, naftiridina, benzofurano, 3-oxo-1,3-dihidro-isobenzofurano, benzotiafeno, 1,1-dioxo-benzotiafeno, indol, 2,3-dihidroindol, 1,3-dioxo-2, 3-dihidro-1H-isoindol, benzotriazol, 1H-indazol, indolina, benzopirazol, 1,3-benzodioxol, benzoaxazol, purina, ftalimida, cumarina, cromona, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, bencimidazol, quinazolina, pirido[2,3-b]-piridina, pirido[3,4-b]pirazina, pirido[3,2-c]piridazina, pirido[3,4-b]piridina, 1H-pirazol-[3,4-d]-pirimidina, 1,4-benzodioxano, pteridina, 2(1H)-quinolona, 1(2H)-isoquinolona, 2-oxo-2,3-dihidrobenzotiazol, 1,2-metilendioxibenceno, 2-oxindol, 1,4-bencisoxazina, benzotiazol, quinoxalina, N-óxido de quinolina, N-óxido de isoquinolina, N-óxido de quinoxalina, N-óxido de quinazolina, benzoazina, ftalazina, 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-ftalazina, 2-oxo-1,2-dihidro-quinolina, 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-benzo[d][1,3]oxazina, 2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina o cinnolina.

55

Cuando L es un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 elementos, los anillos de heteroarilo preferidos comprenden piridina, pirimidina, imidazol, tiazol, tiazolidina, pirrol, furano, tiofeno, oxazol o 1,2,4-triazol.

60

Uno o ambos anillos del grupo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico pueden estar totalmente insaturados, parcialmente saturados o totalmente saturados. Un sustituyente oxo en la fracción arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo carbonilo. Un sustituyente tio en la fracción arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo tiocarbonilo. Cuando un compuesto de Fórmula 5 contiene una fracción que contiene un anillo heteroarilo, dicho anillo heteroarilo no contiene enlaces O-O, S-S o S-O en el anillo.

65

Cuando L es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 elementos puede estar completamente insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado. El anillo heteroarilo puede estar unido a T mediante carbono o nitrógeno. Un sustituyente oxo

en el anillo de heteroarilo significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo carbonilo. Un sustituyente tio en el anillo heteroarilo significa que uno de los átomos de carbono tiene un grupo tiocarbonilo.

La parte alquímica de los sustituyentes alquilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, carboalcoxi, carboalquilo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, alcanoilamino, N-alquilcarbamoilo y N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquilaminoalcoxi, N,N-dialquilaminoalcoxi, incluyen tanto la cadena lineal como las cadenas de carbono ramificadas. La parte alquénica de los sustituyentes alquenilo, alquenoiloximetilo, alquenoiloxi, alquenoilsulfonamido, incluye tanto las cadenas de carbono lineales como las cadenas ramificadas y una o más zonas de insaturación y todos los posibles isómeros configuracionales. La parte alquinílica de los sustituyentes alquinilo, alquinoiloximetilo, alquinilsulfonamido, alquiniloxi, incluye tanto las cadenas de carbono lineales como las cadenas ramificadas y una o más zonas de insaturación. Carboxi se define como un radical  $-CO_2H$ . Carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono se define como un radical  $-CO_2R''$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Carboxialquilo se define como un radical  $HO_2C-R'''$  donde  $R'''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Carboalcoxialquilo se define como un radical  $R''O_2C-R'''$  en el que  $R''$  es un radical alquilo divalente y en el que  $R'''$  y  $R'''$  conjuntamente tienen 2 a 7 átomos de carbono. Carboalquilo se define como un radical  $-COR''$  en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloxi se define como un radical  $-OCOR''$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcanoiloximetilo se define como un radical  $R''CO_2CH_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alcoximetilo se define como un radical  $R''OCH_2-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfínilo se define como un radical  $R''SO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonilo se define como un radical  $R''SO_2$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Alquilsulfonamido, alquenoilsulfonamido, alquinilsulfonamido se definen como un radical  $R''SO_2NH-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono o un radical alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, respectivamente. N-alquilcarbamoilo se define como un radical  $R''NHCO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. N,N-dialquilcarbamoilo se define como un radical  $R''R'NCO-$ , en el que  $R''$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,  $R'$  es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y  $R'$  y  $R''$  pueden ser iguales o diferentes. Cuando X está sustituido, es preferible que esté mono-, di- o tri-sustituido, siendo mono- y di-sustituido lo más preferido. Se prefiere que de los sustituyentes  $G_3$  y  $G_4$ , por lo menos uno sea hidrógeno y lo más preferido es que ambos sean hidrógeno. Se prefiere asimismo que X sea un anillo fenilo, Z sea  $-NH-$  y  $n = 0$ .

Het es un heterociclo, tal como se definió anteriormente que puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con  $R_6$  en el carbono, opcionalmente mono- o di-sustituido en el nitrógeno con  $R_6$ , opcionalmente mono o di-sustituido en el carbono con hidroxilo,  $-N(R_6)_2$ , o  $-OR_6$ , opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con  $-(C(R_6)_2)_nOR_6$  o  $-(C(R_6)_2)_nN(R_6)_2$ , y opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con los grupos divalentes  $-O-$  u  $-O(C(R_6)_2)_nO-$  (grupos carbonilo y cetal, respectivamente); en algunos casos cuando Het se sustituye con  $-O-$  (carbonilo), el grupo carbonilo puede estar hidratado. Het puede unirse a W cuando  $q = 0$  mediante un átomo de carbono en el anillo heterocíclico, o cuando Het es un heterociclo que contiene nitrógeno que contiene también un enlace carbono-nitrógeno saturado, dicho heterociclo puede estar unido al carbono, mediante el nitrógeno cuando W es un enlace. Cuando  $q = 0$  y Het es un heterociclo que contiene nitrógeno que contiene también un enlace carbono-nitrógeno insaturado, este átomo de nitrógeno del heterociclo puede estar unido al carbono cuando W es un enlace y el heterociclo resultante lleve una carga positiva. Cuando Het está sustituido con  $R_6$ , dicha sustitución puede estar en un carbono del anillo, o en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que contiene también un carbono-nitrógeno saturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido por  $R_6$  o en el caso de un heterociclo que contiene nitrógeno, que contiene también un carbono-nitrógeno insaturado, dicho nitrógeno puede estar sustituido con  $R_6$  en cuyo caso el heterociclo llevará una carga positiva. Los heterociclos preferidos incluyen piridina, morfolina 2,6-disustituida, tiomorfolina 2,5-disustituida, imidazol 2-sustituido, tiazol sustituido, imidazol N-sustituido, 1,4-piperazina N-sustituida, piperadina N-sustituida y pirrolidina N-sustituida.

Los compuestos de Fórmula 5 pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, en tales casos, los compuestos de Fórmula 5 incluyen los diastereómeros individuales, los racematos y los enantiómeros R y S individuales de los mismos. Algunos de los compuestos de Fórmula 5 pueden contener uno o más dobles enlaces; en tales casos, los compuestos de Fórmula 5 incluyen cada uno de los posibles isómeros configuracionales así como las mezclas de estos isómeros. Cuando un compuesto de Fórmula 5 contiene una fracción con el mismo sustituyente más de una vez (por ejemplo, cuando  $R_7$  es  $NR_6R_6$ ), cada sustituyente ( $R_6$ , en ese ejemplo) puede ser el mismo o diferente.

F. Las fenilamino quinazolinas se dan a conocer en el documento WO 97/38983; las 4-anilino quinolininas se dan a conocer en los documentos WO 96/09294 y WO 98/13350; las quinolininas se dan a conocer en la patente US nº 5.480.333, y en los WO 98/02434 y WO 98/02438; las quinazolinas se dan a conocer en las patentes EP 520722, EP 566226, WO 96/09294, WO 95/24190, WO 95/21613, WO 95/15758, EP 602851, EP 635498, WO 95/19774, WO 95/19970, EP 635507, WO 95/157581, WO 95/23141, WO 96/33977, WO 96/33978, WO 96/33979, WO 96/33980, WO 96/33981; los inhibidores de EGFR tricíclicos se dan a conocer en el documento WO 96/19970; las pirrolopirimidinas se dan a conocer en la patente EP 682027; las bencilidina-1,3-dihidro-indol-2-onas se dan a conocer en el documento WO 99/10325; las quinoxalinas tricíclicas se dan a conocer en el documento WO 99/07701; las pirrolo [2,3d]pirimidinas se dan a conocer en el documento WO 98/41525; las 2-pirimidinaminas se dan a conocer en los documentos WO 98/18782 y WO 98/11095; las 2-anilino pirimidinas se dan a conocer en el documento WO 97/19065; las pirimidinas condensadas con el anillo heterocíclico se dan a conocer en el documento WO 96/40142; la bencilidina y los cinamilidina-malononitrilos se dan a conocer en la patente EP 614661; las quinazolinas sustituidas en 4-hetero-

## ES 2 272 305 T3

ciclilo se dan a conocer en la patente US nº 5.736.534; las quinazolininas (fenilamino 4-sustituido) se dan a conocer en la patente US nº 5.747.498.

La capacidad de una combinación de un NSAID y un inhibidor de EGFR cinasa para tratar o inhibir los pólipos de colon se demostró en un procedimiento de ensayo farmacológico normalizado *in vivo* como se describe a continuación, utilizando sulindac como un NSAID representativo y N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida (un miembro de los inhibidores de EGFR cinasa de Fórmula 1) y la [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico (un miembro de los inhibidores de EGFR cinasa de Fórmula 2) como inhibidores representativos de EGFR cinasa. La preparación y la actividad de N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida como inhibidor de EGFR cinasa se describe en la patente US nº 5.760.041. La preparación y actividad de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico como inhibidor de EGFR cinasa se describen en la patente US nº 6.002.008.

El procedimiento descrito a continuación emula los pólipos edematosos comunes (FAP) en seres humanos utilizando el ratón Min (C57BL/6J-Min/+) que es una cepa que ha perdido ambas copias del gen APC. Estos animales desarrollan múltiples pólipos intestinales (adenomas) que evolucionan finalmente para formar adenocarcinomas. Los pólipos que se desarrollan en ratones Min expresan a EGFR y poseen COX-2 activada. Los NSAID tales como sulindac y etodolac pueden reducir (pero no erradicar) la formación de pólipos intestinales en estos animales indicando que COX-2 y la producción final de las PG es responsable probablemente de estos efectos. A continuación se describe brevemente el procedimiento utilizado y los resultados obtenidos en este procedimiento de ensayo farmacológico normalizado.

Los animales de ensayo se dividieron en cuatro grupos de tratamiento: Grupo I, referencia; Grupo II, N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida; Grupo III, sulindac; y Grupo IV, combinación de sulindac y N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida (en adelante denominado combinación inhibidora NSAID/EGFR cinasa). El compuesto de ensayo se mezcló con un pienso murino habitual y se proporcionó a los animales acceso a discreción al pienso, en cantidades correspondientes a las dosis diarias aproximadas siguientes: Grupo II - 40 mg/kg/día de N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida; Grupo III - 20 mg/kg/día de sulindac; y Grupo IV - 40 mg/kg/día de N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida y 20 mg/kg/día de sulindac. Se trataron los animales durante 60 días. Se pesó el pienso una vez a la semana para determinar el consumo, y los animales se pesaron también una vez a la semana. El día 61, se practicó la eutanasia a los animales con inhalación de CO<sub>2</sub>, y se extrajo el tubo digestivo completo desde el estómago al ano. Se inyectó fijador de Bouins en el tubo digestivo, y se dejó fijar durante varios días. Los tubos digestivos se abrieron a continuación y se hizo el recuento del número de pólipos. Se realizó análisis estadístico utilizando la prueba t de Student; un valor p de  $\leq 0,05$  se considera estadísticamente significativo.

La tabla siguiente resume los resultados que se obtuvieron con N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida.

Grupo de tratamiento	Número de pólipos	Valor P
Grupo I	32,3 ± 20,7	
Grupo II	15,6 ± 10,6	<0,001
Grupo III	10,0 ± 6,6	<0,001
Grupo IV	1,0 ± 0,96	<0,001

Los resultados obtenidos en este procedimiento de ensayo farmacológico normalizado demostraron que el tratamiento con sulindac o N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida sola reducían el número de pólipos entre el 50 y el 68 por ciento. La combinación de NSAID/inhibidor de EGFR cinasa redujo el número de pólipos prácticamente a cero, demostrando claramente una interacción sinérgica entre el NSAID y el inhibidor de EGFR cinasa.

El procedimiento de ensayo farmacológico normalizado anterior se realizó de nuevo utilizando dosis menores de sulindac en combinación con un inhibidor de EGFR cinasa, de la forma siguiente: Grupo I - referencia; Grupo II - 40 mg/kg/día de N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida y 10 mg/kg/día de sulindac; y Grupo III - 5 mg/kg/día de N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida y 20 mg/kg/día de sulindac. Se obtuvieron los resultados siguientes.

## ES 2 272 305 T3

Grupo de tratamiento	Número de pólipos	Valor P
Grupo I	37,0 ± 27,9	
Grupo II	0,83 ± 1,33	<0,001
Grupo III	0,07 ± 0,26	<0,001

El procedimiento de ensayo farmacológico normalizado anterior se realizó otra vez utilizando [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amina del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico como inhibidor de EGFR cinasa representativo, de la forma siguiente. Los animales de ensayo se dividieron en cuatro grupos de tratamiento: Grupo I, referencia; Grupo II, [4-(3-cloro-4-flúor-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico; Grupo III, sulindac; y Grupo IV, combinación de sulindac y [4-(3-cloro-4-flúor-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico. El compuesto de ensayo se mezcló con un pienso murino habitual y se proporcionó a los animales acceso a discreción al pienso, en cantidades correspondientes a las dosis diarias aproximadas siguientes: Grupo II - 20 mg/kg/día de [4-(3-cloro-4-flúor-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico; Grupo III - 5 mg/kg/día de sulindac; y Grupo IV - 20 mg/kg/día de [4-(3-cloro-4-flúor-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico y 5 mg/kg/día de sulindac. Se trataron los animales durante 60 días. Se pesó el pienso una vez a la semana para determinar el consumo, y los animales se pesaron también una vez a la semana. El día 61, se practicó la eutanasia a los animales con inhalación de CO<sub>2</sub>, y se extrajo el tubo digestivo completo desde el estómago al ano. Se inyectó fijador de Bouins en el tubo digestivo, y se dejó fijar durante varios días. Los tubos digestivos se abrieron a continuación y se hizo el recuento del número de pólipos. Se realizó el análisis estadístico utilizando la prueba t de Student; un valor p de ≤ 0,05 se considera estadísticamente significativo.

La tabla siguiente resume los resultados que se obtuvieron

Grupo de tratamiento	Número de pólipos	Valor P
Grupo I	19,5 ± 14,5	
Grupo II	2,6 ± 1,6	<0,001
Grupo III	20,6 ± 11,8	<0,0001
Grupo IV	0,87 ± 1,1	<0,001

Los resultados obtenidos en este procedimiento de ensayo farmacológico normalizado demostraron que el tratamiento con la [4-(3-cloro-4-flúor-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico sola reducía el número de pólipos el 87 por ciento mientras que sulindac solo a una dosis de 5 mg/kg no reducía el número de pólipos en absoluto. La combinación de sulindac más [4-(3-cloro-4-flúor-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida redujo el número de pólipos prácticamente a cero, demostrando de nuevo una interacción sinérgica entre el NSAID y el inhibidor de EGFR cinasa.

Los resultados obtenidos en este procedimiento de ensayo farmacológico normalizado demostraron que la combinación de NSAID /inhibidor de EGFR cinasa reducía el número de pólipos prácticamente a cero, a dosis incluso inferiores de sulindac. Basándose en los resultados obtenidos en el procedimiento de ensayo farmacológico normalizado descrito anteriormente, las combinaciones de un NSAID con un inhibidor de EGFR cinasa sirve para el tratamiento o la inhibición de los pólipos de colon y también sirve para el tratamiento o la inhibición del cáncer colorrectal. Se prevé también que la utilización de la combinación de un NSAID con un inhibidor de EGFR cinasa reducirá de forma significativa la dosis de NSAID utilizada para tratar o inhibir los pólipos de colon o el cáncer colorrectal, y de este modo reducir los inconvenientes terapéuticos asociados al tratamiento con NSAID.

La combinación NSAID/inhibidor de EGFR cinasa de la presente invención puede formularse sola o puede combinarse con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para su administración. Por ejemplo disolventes, diluyentes, y puede administrarse por vía oral en formas tales como comprimidos, cápsulas, polvos dispersables, gránulos o suspensiones que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 a 5% de agente de suspensión, jarabes que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 10 a 50% de azúcar, y elixires que contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 20 a 50% de etanol, o por vía parenteral en forma de solución o suspensión inyectable esterilizada que contiene desde aproximadamente 0,05 al 5% de agente de suspensión en un medio isotónico. Dichas preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 90% de ingrediente activo en combinación con el portador, más habitualmente entre aproximadamente el 5% y el 60% en peso.

## ES 2 272 305 T3

La dosis eficaz de cada ingrediente activo empleado puede oscilar dependiendo del compuesto concreto empleado, del modo de administración y de la gravedad de la enfermedad en tratamiento. La dosis diaria programada del inhibidor de EGFR cinasa dependerá de su potencia. A título de comparación la N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butinamida presenta una  $IC_{50}$  de 2 nM en el procedimiento de ensayo que medía la inhibición de la fosforilación del resto de tirosina de un sustrato peptídico catalizado por EGFR cinasa. Asimismo, la dosis programada de NSAID utilizada depende de la potencia relativa del NSAID, comparada por ejemplo con sulindac. Numerosos métodos para la evaluación y comparación de la potencia de NSAID son conocidos en la bibliografía. Basándose en los resultados obtenidos en el procedimiento de ensayo farmacológico normalizado que utiliza el ratón Min, la dosis diaria oral programada del NSAID estaría comprendida en el intervalo entre 2 y 30 mg/kg, y la dosis diaria programada del inhibidor de EGFR cinasa estaría comprendida en el intervalo entre 1 y 50 mg/kg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, puede administrarse diariamente varias dosis divididas o puede reducirse proporcionalmente la dosis como se indica mediante las exigencias de la situación terapéutica. El NSAID y el inhibidor de EGFR cinasa pueden administrarse también como unidad de dosificación combinada, en componentes por separado. Cuando se administra en forma de componentes separados, cada componente puede administrarse al mismo tiempo, o en momentos diferentes durante el periodo de tratamiento.

La combinación de NSAID/inhibidor de EGFR cinasa puede administrarse por vía oral así como por las vías intravenosa, intramuscular o subcutánea. Los vehículos sólidos comprenden almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los vehículos líquidos comprenden agua esterilizada, polietilenglicoles, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como los aceites de maíz, cacahuete y sésamo, en cuanto que sean apropiados para la naturaleza del ingrediente activo y la forma especial de administración deseada. Los adyuvantes habituales empleados en la preparación de composiciones farmacéuticas pueden ser incluidos de manera ventajosa, tales como los agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes conservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de la facilidad de preparación y administración son composiciones sólidas, especialmente comprimidos y cápsulas duras rellenas o rellenas de líquido. Se prefiere la administración oral de la combinación NSAID/inhibidor de EGFR cinasa.

En algunos casos puede ser deseable administrar la combinación NSAID/inhibidor de EGFR cinasa directamente a las vías respiratorias en forma de aerosol.

Esta combinación de NSAID/inhibidor de EGFR puede asimismo administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos en forma de base libre o de sal farmacológicamente aceptable pueden prepararse en agua mezclada de manera adecuada con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones pueden asimismo prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En las condiciones ordinarias de almacenamiento y utilización, esta preparación contiene un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para su utilización de manera inyectable incluyen las soluciones o dispersiones acuosas esterilizadas y los polvos esterilizados para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables esterilizadas. En todos los casos, la forma debe estar esterilizada y debe ser fluida hasta el punto de que exista fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de preparación y almacenaje y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

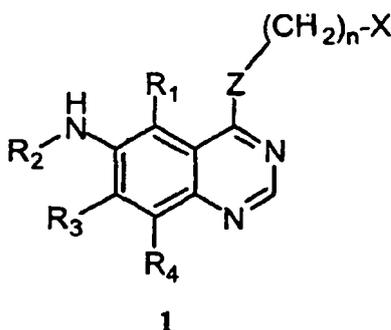
## REIVINDICACIONES

1. Utilización de un NSAID y un inhibidor de EGFR cinasa para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la inhibición de pólipos de colon o cáncer colorrectal en un mamífero que lo necesita.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que el NSAID se selecciona de entre el grupo constituido por ibuprofeno, sulindac, ketoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, etodolac, carprofeno, ketorolac, pirofeno, indoprofeno, celecoxib, rofecoxib, mobicox y benoxaprofeno.

3. Utilización según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de EGFR cinasa inhibe de manera irreversible la EGFR cinasa.

4. Utilización según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto de Fórmula 1, que presenta la estructura



en la que:

X es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o es un anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo en el que el anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinoilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminometilo, N-alquilaminometilo de 2 a 7 átomos de carbono, N,N-dialquilaminometilo de 3 a 7 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

Z es -NH-, -O-, -S- o -NR-;

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinoilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoílo, N,N-dialquil-carbamoílo, N-alquil-N-alquenoilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenoilamino de 6 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,

R<sub>7</sub>-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Y-, R<sub>7</sub>-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y- o Het-W-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-

Y es un radical divalente seleccionado de entre el grupo constituido por -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-, —N—, R<sub>6</sub>

# ES 2 272 305 T3

-O-, y

R<sub>7</sub> es -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, o -OR<sub>6</sub>;

5 M es >NR<sub>6</sub>, -O-, >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, o >N-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR<sub>6</sub>;

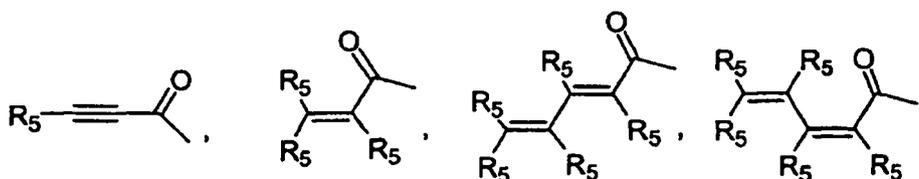
W es >NR<sub>6</sub>, -O- o es un enlace;

10 Het es un heterociclo, opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono o nitrógeno con R<sub>6</sub> y opcionalmente mono-sustituido en el carbono con -CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>; en el que el heterociclo se selecciona de entre el grupo constituido por morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, aziridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, piperazina, tetrahidrofurano y tetrahidropirano;

15 R<sub>6</sub> es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboxialquilo (2 a 7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, 20 tiofenoxi, benzoilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

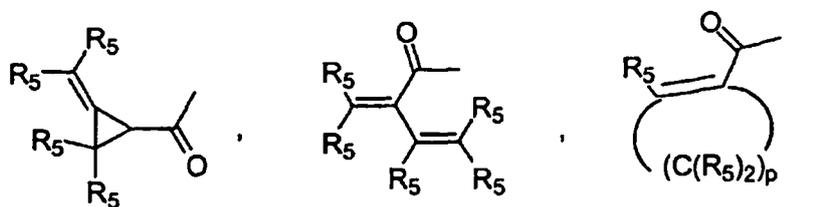
R<sub>2</sub>, se selecciona de entre el grupo constituido por

25



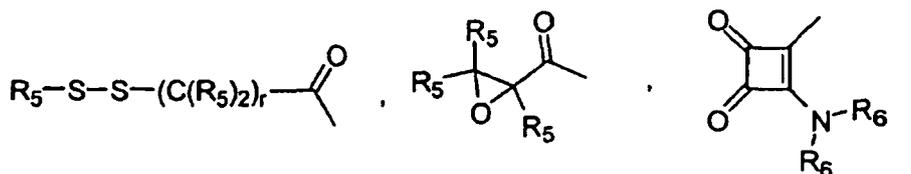
30

35



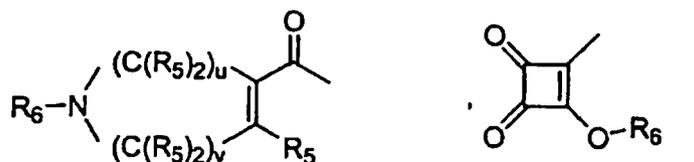
40

45



50

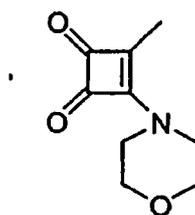
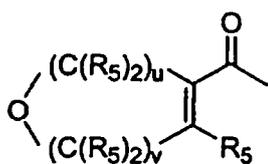
55



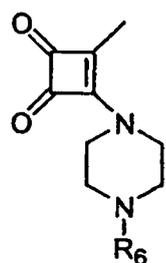
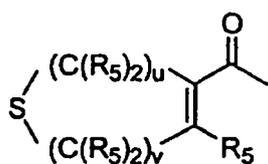
60

65

5



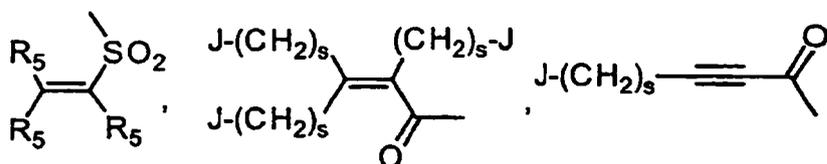
10



15

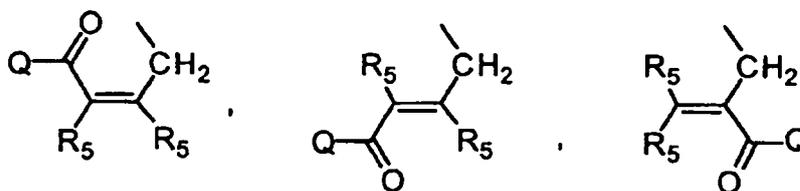
20

25



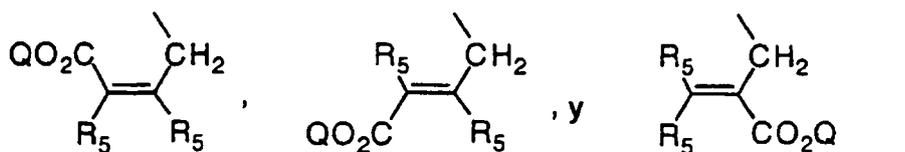
30

35



40

45



50

$R_5$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,

$R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$   $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$  o  $Het-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

55

$R_8$  y  $R_9$  son cada uno, independientemente,  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  o  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

Q es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidrógeno;

60

$a = 0$  ó  $1$ ;

$g = 1$  a  $6$ ;

65

$k = 0$  a  $4$ ;

$n$  es de  $0$  a  $1$ ;

## ES 2 272 305 T3

p = 2 a 4;

q = 0 a 4;

5 r = 1 a 4;

s = 1 a 6;

u = 0 a 4 y v = 0 a 4, en la que la suma de u+v es de 2 a 4 ;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

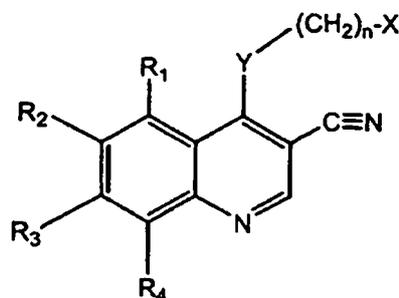
5. Utilización según la reivindicación 4, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15

6. Utilización según la reivindicación 5, en la que el NSAID es sulindac.

7. Utilización según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto de fórmula 2, que presenta la estructura

20



25

30

2

35

en la que:

X es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o es un anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo; en el que el anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoilo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono y benzoilamino;

45

n es de 0 a 1;

50

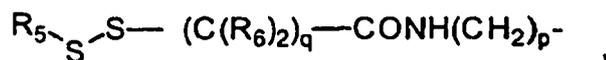
Y es -NH-, -O-, -S- o -NR-;

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

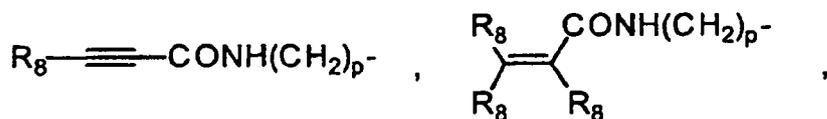
55

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, alquilinsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcóxiamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 14 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,

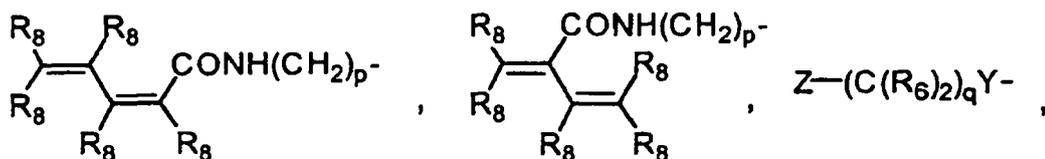
65



5

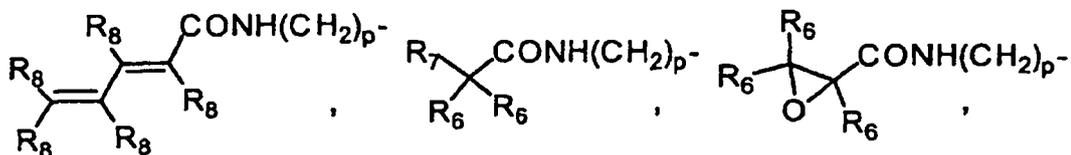


10



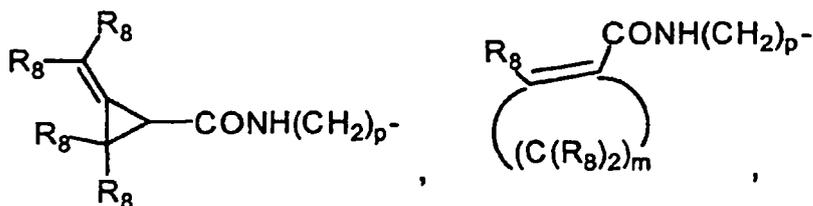
15

20



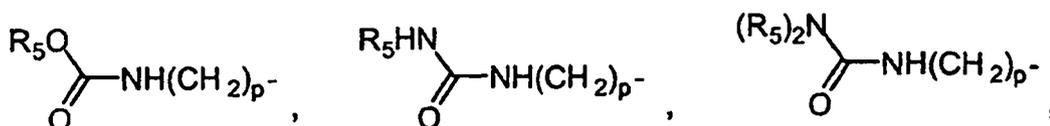
25

30



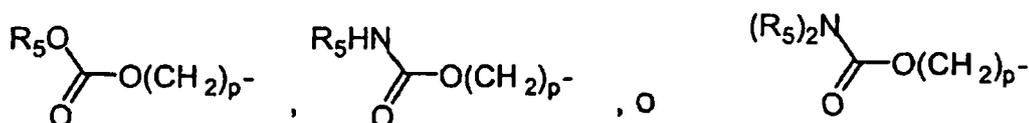
35

40



45

50



55  $R_5$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, nitro, ciano, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R_6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono;

$R_7$  es cloro o bromo

60

65  $R_8$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquilo de 4 a 12 átomos de carbono, N-cicloalquil-N-alquilaminoalquilo de 5 a 18 átomos de carbono, N,N-dicicloalquilaminoalquilo de 7 a 18 átomos de carbono, morfolino-N-alquilo en el que el grupo alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, piperidino-N-alquilo en el que el grupo alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, N-alquil-piperidino-N-alquilo en el que ambos grupos alquilo son de 1 a 6 átomos de carbono, azacicloalquil-N-alquilo de 3 a 11 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcóxialquilo de 2 a 8 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, cloro, flúor o bromo;

## ES 2 272 305 T3

Z es amino, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino en el que la fracción alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada una de las fracciones alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, morfolino, piperazino, N-alquilpiperazino en el que la fracción alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono o pirrolidino;

5  $m = 1$  a 4,  $q = 1$  a 3 y  $p = 0$  a 3;

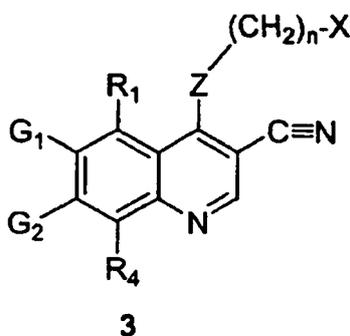
cualquiera de los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  o  $R_4$  que están situados en átomos de carbono contiguos pueden conjuntamente ser el radical divalente-O-C( $R_8$ )<sub>2</sub>-O-;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con la condición de que cuando Y sea -NH-,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno, y n sea 0, X no es 2-metilfenilo.

8. Utilización según la reivindicación 7, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es la [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

9. Utilización según la reivindicación 8, en la que NSAID es el sulindac.

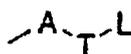
10. Utilización según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto de fórmula 3, que presenta la estructura



35 en la que:

X es un sistema con anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8 a 12 átomos en el que el anillo heteroarilo bicíclico contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S con la condición de que el anillo heteroarilo bicíclico no contenga los enlaces O-O, S-S o S-O y en el que el anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino; o

X es un radical que presenta la fórmula:



60 en la que A es un anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo; en la que el anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2

## ES 2 272 305 T3

a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

T está unido a un carbono de A y es:

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ , o  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$ ;

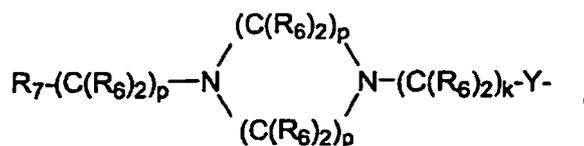
L es un anillo fenilo insustituido o un anillo fenilo mono-, di- o tri-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzofilo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino; con la condición de que L pueda ser un anillo fenilo insustituido únicamente cuando  $m > 0$  y T no sea  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  o  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ; o

L es un anillo heteroarilo de 5 ó 6 elementos en el que el anillo heteroarilo contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, con la condición de que el anillo heteroarilo no contenga los enlaces O-O, S-S o S-O y en el que el anillo heteroarilo está opcionalmente mono-, di-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzofilo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

Z es  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ , o  $-\text{NR}-$ ;

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

$G_1$ ,  $G_2$ ,  $R_1$  y  $R_4$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquiniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,



$\text{R}_8\text{R}_9-\text{CH}-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{Y}-$ ,  $\text{R}_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_g-\text{Y}-$ ,  $\text{R}_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{Y}-$ , o  $\text{Het}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q-\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{Y}-$ ;

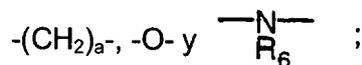
o  $R_1$  y  $R_4$  son como se definieron anteriormente y  $G_1$  o  $G_2$  o ambos son

$\text{R}_2-\text{NH}-$ ;

## ES 2 272 305 T3

o si cualquiera de los sustituyentes  $R_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  o  $R_4$  están situados en átomos de carbono contiguos pueden entonces considerarse conjuntamente como el radical divalente  $-O-C(R_6)_2-O-$ ;

Y es un radical divalente seleccionado de entre el grupo constituido por

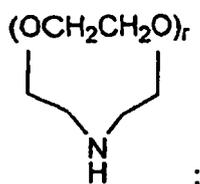


$R_7$  es  $-NR_6R_6$ ,  $-OR_6$ ,  $-J$ ,  $-N(R_6)_3^+$  o  $-NR_6(OR_6)$ ;

M es  $>NR_6$ ,  $-O-$ ,  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  o  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W es  $>NR_6$ ,  $-O-$  o es un enlace;

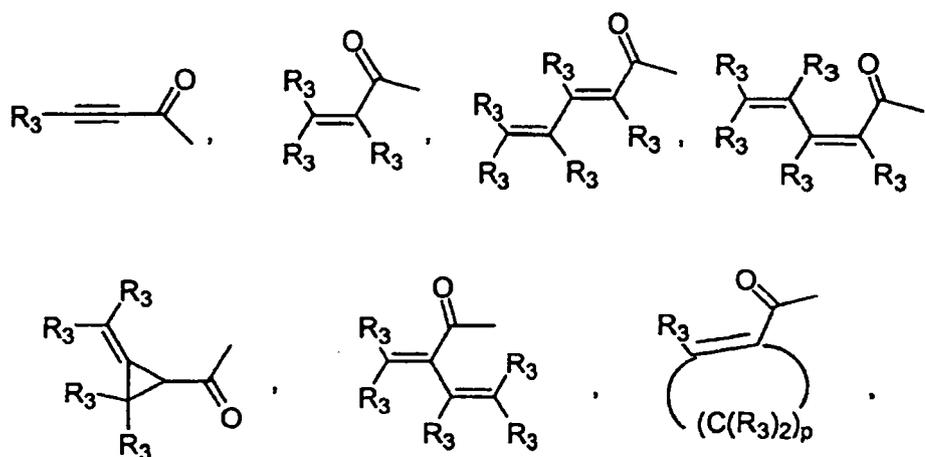
Het se selecciona de entre el grupo constituido por morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahydrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano, y

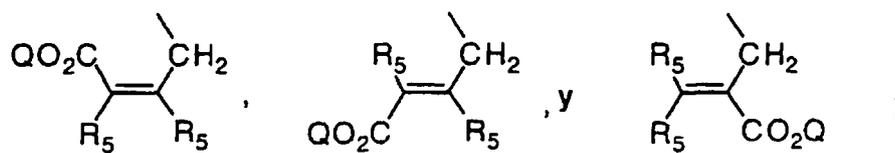
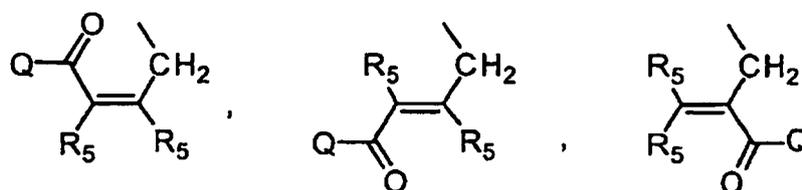
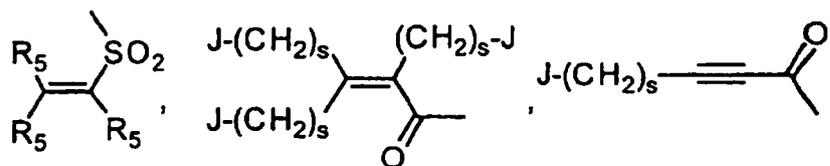
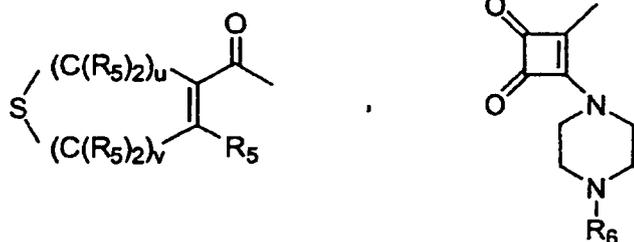
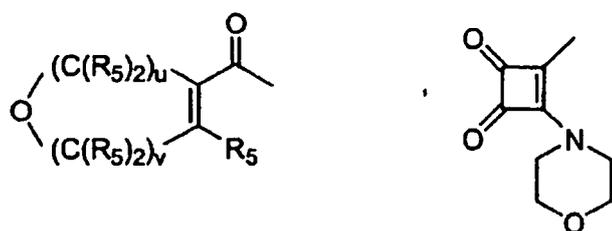
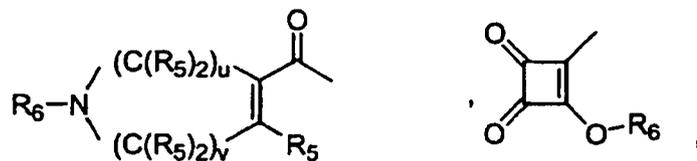
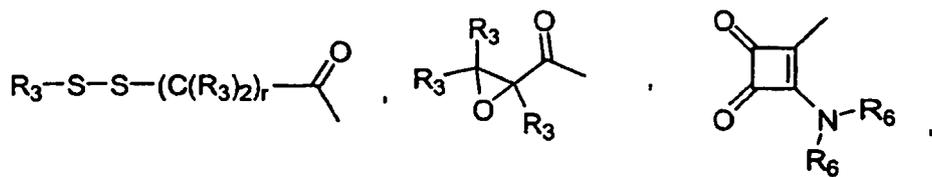


en la que Het está opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono o nitrógeno con  $R_6$ , opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con hidroxilo,  $-N(R_6)_2$ , o  $-OR_6$ , opcionalmente mono o di-sustituido en el carbono con los radicales monovalentes  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  o  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ , y opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con los radicales divalentes  $-O-$  u  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

$R_6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboxialquilo (2 a 7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; con la condición de que la fracción alqueniilo o alquinilo se una a un átomo de nitrógeno o de oxígeno mediante un átomo de carbono saturado;

$R_2$ , se selecciona de entre el grupo constituido por

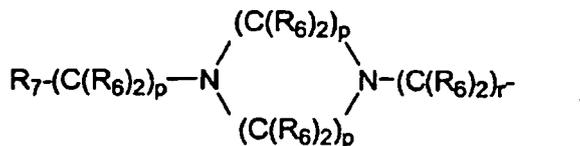




## ES 2 272 305 T3

R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,

5

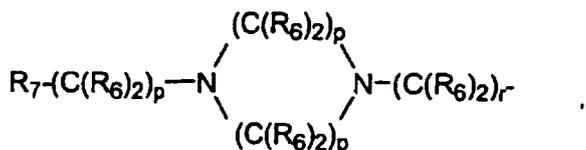


10

R<sub>7</sub>-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, R<sub>7</sub>-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-CH-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- o Het-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-W-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-;

R<sub>5</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,

15



20

R<sub>7</sub>-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, R<sub>7</sub>(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-, R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-CH-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>- o Het-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-W-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-;

25

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son cada uno, independientemente, -(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub> o -(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>6</sub>;

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

30

Q es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidrógeno;

a = 0 ó 1;

g = 1 a 6;

35

k = 0 a 4;

n es de 0 a 1;

40

m es de 0 a 3;

p = 2 a 4;

q = 0 a 4;

45

r = 1 a 4;

s = 1 a 6;

50

u = 0 a 4 y v = 0 a 4, en la que la suma de u+v es de 2 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

con la condición de que

55

cuando R<sub>6</sub> sea alqueno de 2 a 7 átomos de carbono o alquino de 2 a 7 átomos de carbono, dicha fracción alqueno o alquino está unida a un átomo de nitrógeno u oxígeno mediante un átomo de carbono saturado;

y además con la condición que

60

cuando Y es -NR<sub>6</sub>- y R<sub>7</sub> es -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, o -NR<sub>6</sub>(OR<sub>6</sub>), entonces g = 2 a 6;

cuando M es -O- y R<sub>7</sub> es -OR<sub>6</sub> entonces p = 1 a 4;

cuando Y es -NR<sub>6</sub>- entonces k = 2 a 4;

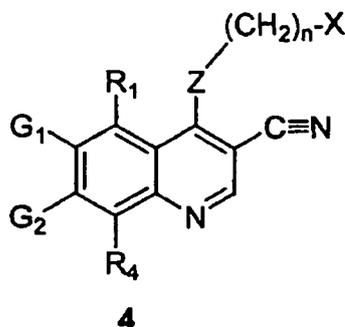
65

cuando Y es -O- y M o W es -O- entonces k = 1 a 4

## ES 2 272 305 T3

cuando W no es un enlace con Het unido mediante un átomo de nitrógeno entonces q = 2 a 4 y cuando W es un enlace con Het unido mediante un átomo de nitrógeno e Y es -O- o -NR<sub>6</sub>- entonces k = 2 a 4.

11. Utilización según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto de fórmula 4, que presenta la estructura



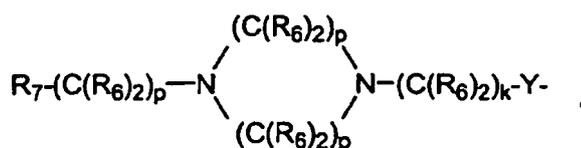
en la que:

X es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o es un anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo en el que el anillo de piridinilo, pirimidinilo o fenilo puede estar opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzofilo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoi lamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

Z es -NH-, -O-, -S- o -NR-;

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

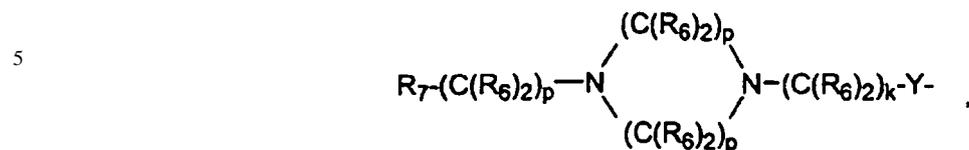
G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>, y R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquiniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoi loxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alcanoi loximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcóxiamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquil-N-alquencilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquencilamino de 6 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,



R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-CH-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-, R<sub>7</sub>-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-Y-, R<sub>7</sub>-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-M-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y- o Het-W-(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Y-

## ES 2 272 305 T3

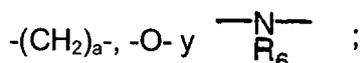
con la condición de que  $G_1$  o  $G_2$  o tanto  $G_1$  como  $G_2$  deben ser un radical seleccionado de entre el grupo



10  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$ ,  $R'_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$ ,  $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$ ,  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-Y-$ , o



Y es un radical divalente seleccionado de entre el grupo constituido por



$R_7$  es  $-NR_6R_6$ ,  $-OR_6$ ,  $-J$ ,  $-N(R_6)_3^+$  o  $-NR_6(OR_6)$ ;

25  $R'_7$  es  $-NR_6(OR_6)$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , alquenoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquinoxio de 1 a 6 átomos de carbono, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6 a 12 átomos de carbono, N-alquil-N-alquinilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N-alquenil-N-alquinilamino de 4 a 12 átomos de carbono o N,N-dialquinilamino de 6 a 12 átomos de carbono con la condición de que la fracción alquenilo o alquinilo esté unida a un átomo de nitrógeno o de oxígeno mediante un átomo de carbono saturado;

30 M es  $>NR_6$ ,  $-O-$ ,  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  o  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W es  $>NR_6$ ,  $-O-$  o es un enlace;

35 Het es un heterociclo seleccionado de entre el grupo constituido por morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano, y

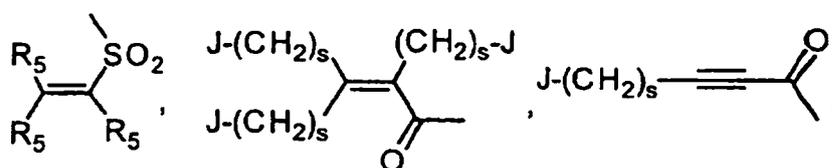
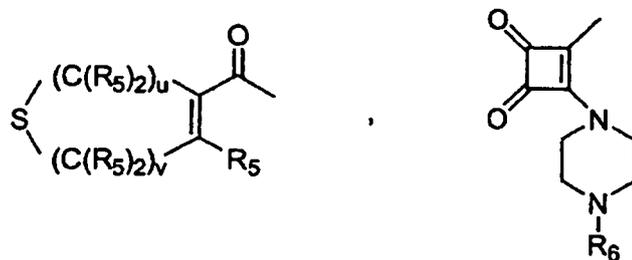
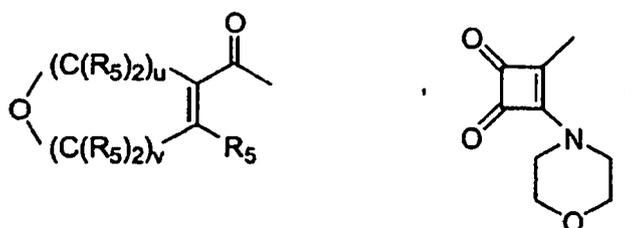
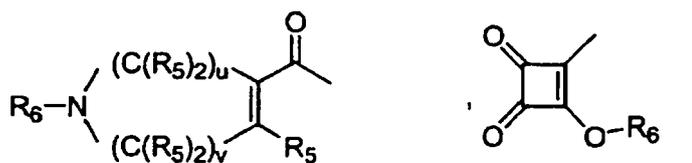
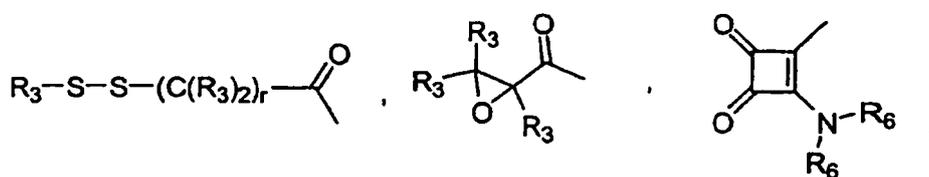
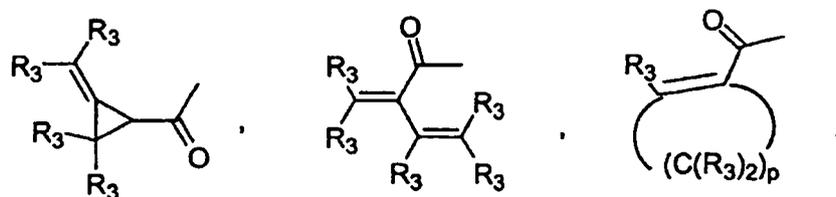
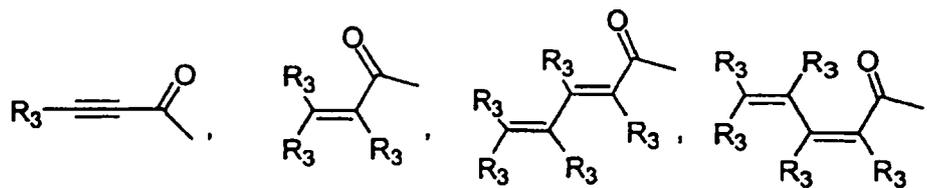


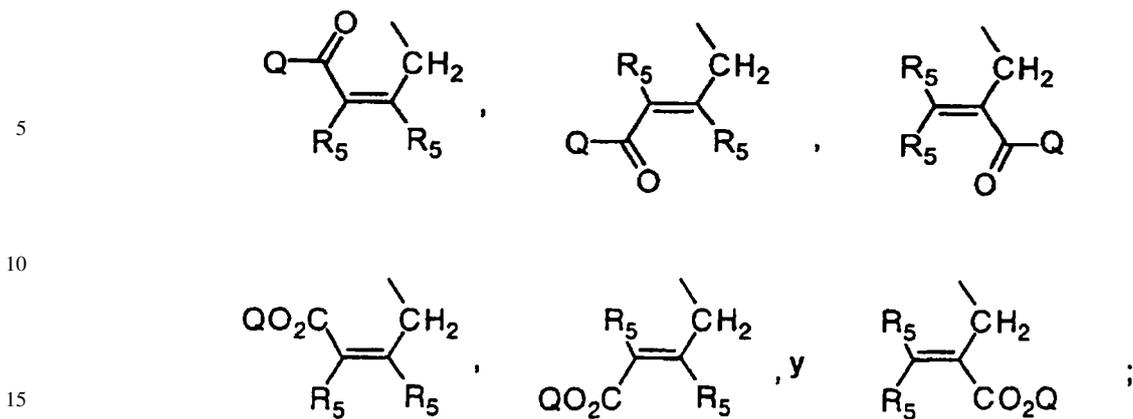
en la que el heterociclo está opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono o nitrógeno con  $R_6$ , opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con hidroxilo,  $-N(R_6)_2$ , o  $-OR_6$ , opcionalmente mono o di-sustituido en el carbono con los radicales monovalentes  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  o  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ , u opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con los radicales divalentes  $-O-$  u  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

55  $R_6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboxialquilo (2 a 7 átomos de carbono), fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoilo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

60  $R_2$ , se selecciona de entre el grupo constituido por

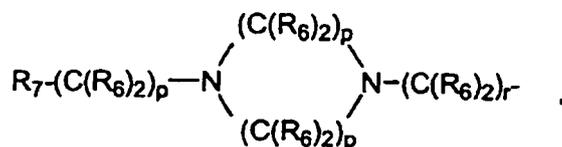
65





$R_3$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,

20

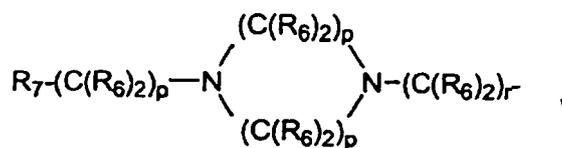


$R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ ,  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$  o  $Het-(C(R_6)_2)_p-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

30

con la condición de que por lo menos uno de los grupos  $R_3$  se selecciona de entre el grupo

35

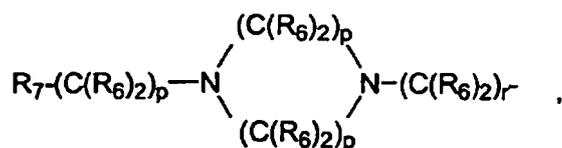


$R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ ,  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$  o  $Het-(C(R_6)_2)_p-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

40

$R_5$  es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono,

45



50

$R_7-(C(R_6)_2)_s-$ ,  $R_7(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ ,  $R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$  o  $Het-(C(R_6)_2)_p-W-(C(R_6)_2)_r-$ ;

$R_8$  y  $R_9$  son cada uno, independientemente,  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$  o  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ;

55

J es independientemente hidrógeno, cloro, flúor o bromo;

Q es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidrógeno;

a = 0 ó 1;

60

g = 1 a 6;

k = 0 a 4;

65

n es de 0 a 1;

p = 2 a 4;

## ES 2 272 305 T3

q = 0 a 4;

r = 1 a 4;

5 s = 1 a 6;

u = 0 a 4 y v = 0 a 4, en la que la suma de u+v es de 2 a 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

10

con la condición de que

cuando R<sub>6</sub> sea alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono o alquinilo de 2 a 7 átomos de carbono, dicha fracción alquenilo o alquinilo está unida a un átomo de nitrógeno u oxígeno mediante un átomo de carbono saturado;

15

y además con la condición que

cuando Y es -NR<sub>6</sub>- y R<sub>7</sub> es -NR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>, -N(R<sub>6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>, o -NR<sub>6</sub>(OR<sub>6</sub>), entonces g = 2 a 6;

20

cuando M es -O- y R<sub>7</sub> es -OR<sub>6</sub> entonces p = 1 a 4;

cuando Y es -NR<sub>6</sub>- entonces k = 2 a 4;

25

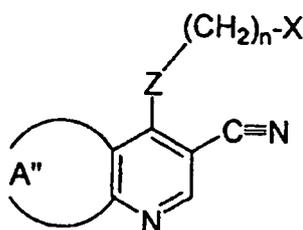
cuando Y es -O- y M o W es -O- entonces k = 1 a 4

cuando W no es un enlace con Het unido mediante un átomo de nitrógeno entonces q = 2 a 4 y cuando W es un enlace con el Het unido mediante un átomo de nitrógeno e Y es -O- o -NR<sub>6</sub>- entonces k = 2 a 4.

30

12. Utilización según la reivindicación 1, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto de fórmula 5, que presenta la estructura

35



40

**5**

45

en la que:

X es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o

50

X es piridinilo, pirimidinilo o Ph; o

55

X es un sistema con anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8 a 12 átomos, en el que el anillo heteroarilo bicíclico contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; en el que el anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico puede estar opcionalmente mono-, di-, tri- o tetra-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcaniloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoilo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilamino-alcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino; o

65

X es el radical  $\text{---E---T---L}$  ;

E es piridinilo, pirimidinilo o Ph;

T está sustituido en E en el carbono y es

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ , o  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$ ;

L es un Ph; o

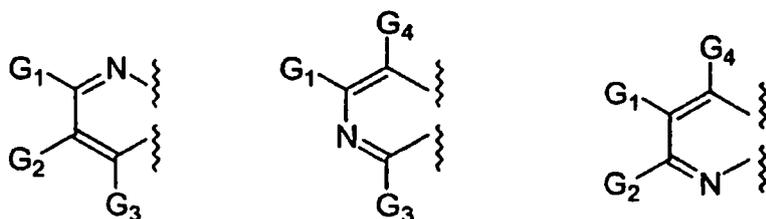
L es un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 elementos en el que el anillo de heteroarilo contiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; en el que el anillo de heteroarilo puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, oxo, tio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoilo, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

Piridinilo, pirimidinilo o Ph son los radicales piridinilo, pirimidinilo o fenilo, respectivamente, que pueden estar opcionalmente mono-, di-, o tri-sustituidos con un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halometilo, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, bencilo, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3 a 8 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboalcoxialquilo de 3 a 8 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 5 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, N-alquilaminoalcoxi de 2 a 9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalcoxi de 3 a 10 átomos de carbono, mercapto, metilmercapto y benzoilamino;

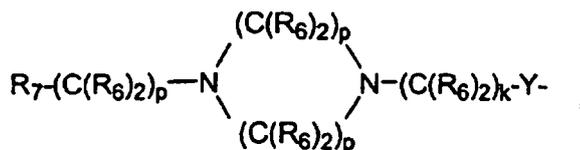
Z es  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{NR}-$ ;

R es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono;

A'' es una fracción divalente seleccionada de entre el grupo



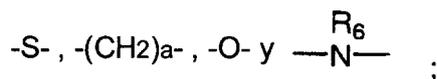
$G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  y  $G_4$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, alquiniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3 a 8 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4 a 9 átomos de carbono, alcóximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltío de 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfínilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcóxiamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoilo, N-alquil-N-alquenilamino de 4 a 12 átomos de carbono, N,N-dialquenilamino de 6 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,  $R_2\text{NH}$ ,



$R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_k-Y$ ,  $R_7-(C(R_6)_2)_g-Y$ ,  $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y$ ,  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_k-Y$

con la condición de que  $G_3$  y  $G_4$  no sean  $R_2NH$ ;

Y es un radical divalente seleccionado de entre el grupo constituido por

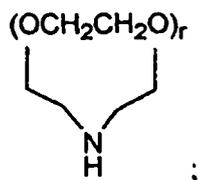


$R_6$  es  $-NR_6R_6$ ,  $-OR_6$ ,  $-J$ ,  $-N(R_6)_3^+$  o  $-NR_6(OR_6)$ ;

M es  $>NR_6$ ,  $-O-$ ,  $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$  o  $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ;

W es  $>NR_6$ ,  $-O-$  o es un enlace;

Het es un radical heterocíclico seleccionado de entre el grupo constituido por morfolina, tiomorfolina, S-óxido de tiomorfolina, S,S-dióxido de tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, aziridina, piridina, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tiazol, tiazolidina, tetrazol, piperazina, furano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dioxolano, tetrahidropirano y



que puede estar opcionalmente mono- o di-sustituido en el carbono con  $R_6$ , hidroxilo,

$-N(R_6)_2$ ,  $-OR_6$ ,  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  o  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$ ;

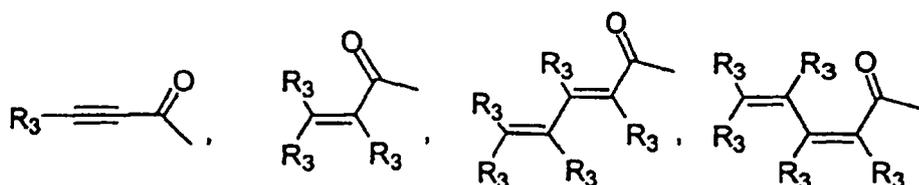
opcionalmente mono o di-sustituido en el nitrógeno con  $R_6$ ; y

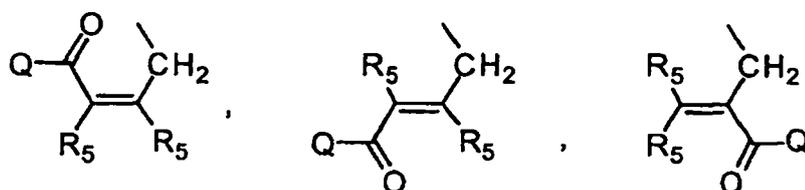
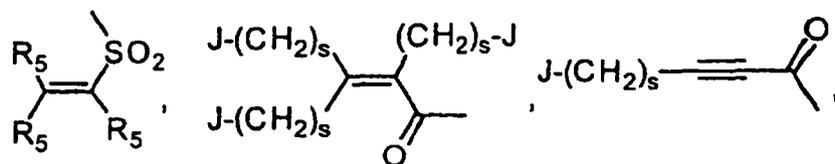
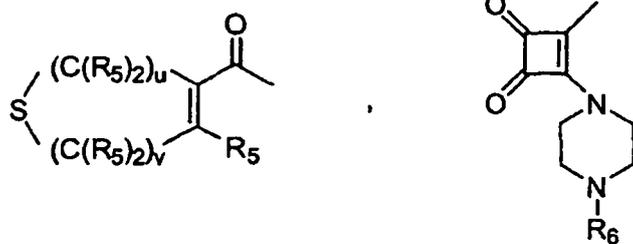
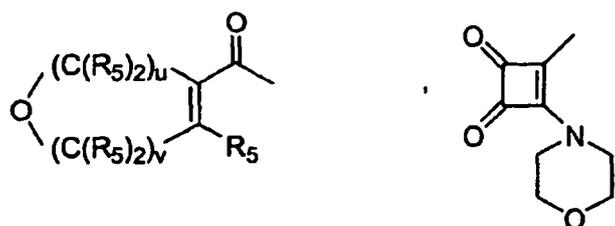
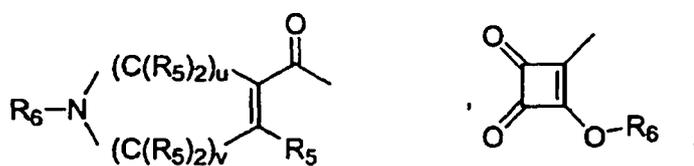
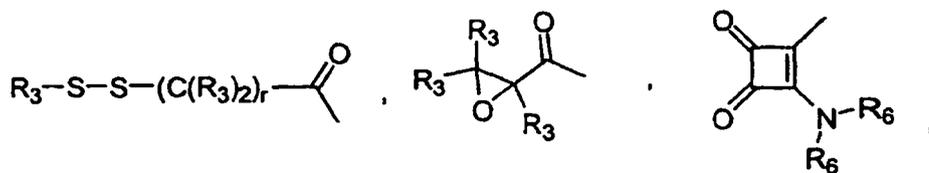
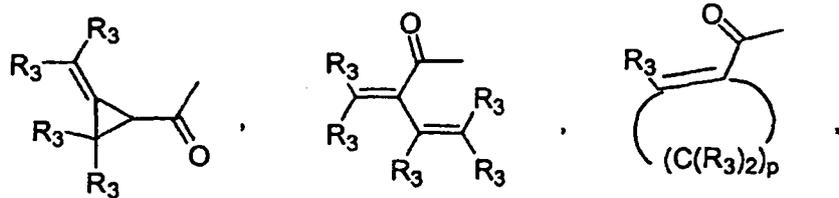
opcionalmente mono o di-sustituido en un carbono saturado con los radicales divalentes

$-O-$  u  $-O(C(R_6)_2)_sO-$ ;

$R_6$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, carboalquilo de 2 a 7 átomos de carbono, carboxialquilo de 2 a 7 átomos de carbono, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, alquilamino de 1 a 3 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 6 átomos de carbono, nitro, ciano, azido, halometilo, alcoximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2 a 7 átomos de carbono, alquiltío de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoílo, bencilo, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; con la condición de que la fracción alquenilo o alquinilo se una a un átomo de nitrógeno o de oxígeno mediante un átomo de carbono saturado;

$R_2$ , se selecciona de entre el grupo constituido por







## ES 2 272 305 T3

y con la condición de que

cuando Y es  $-NR_6-$  y  $R_7$  es  $-NR_6R_6$ ,  $-N(R_6)_3^+$ , o  $-NR_6(OR_6)$ , entonces  $g = 2$  a  $6$ ;

5 cuando M es  $-O-$  y  $R_7$  es  $-OR_6$  entonces  $p = 1$  a  $4$ ;

cuando Y es  $-NR_6-$  entonces  $k = 2$  a  $4$ ;

cuando Y es  $-O-$  y M o W es  $-O-$  entonces  $k = 1$  a  $4$

10

cuando W no es un enlace con Het unido mediante un átomo de nitrógeno entonces  $q = 2$  a  $4$

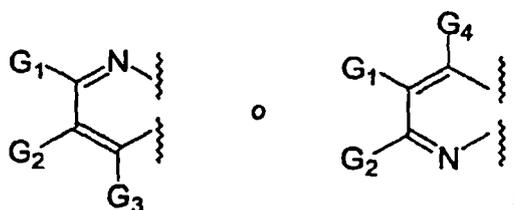
y cuando W es un enlace con Het unido mediante un átomo de nitrógeno e Y es  $-O-$  o  $-NR_6-$  entonces  $k = 2$  a  $4$ ;

15

y finalmente con la condición de que

cuando A'' es la fracción

20



25

$n = 0$ ,

30

Z es NH,

$G_1$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono o fenoxi, y

35

$G_2$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxilo, carboxialquilo, carboalcoxialquilo, hidroxialquilo, alcoxi, halometilo, carboxilo, carboalcoxi, alcanoilamino o alquenoilamino,

entonces X puede no ser un anillo piridinilo, pirimidinilo o fenilo que está sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi.

40

13. Utilización de un NSAID y de un inhibidor de EGFR cinasa para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la inhibición del cáncer colorrectal en un mamífero que lo necesita.

45

14. Utilización según la reivindicación 13, en la que el NSAID se selecciona de entre el grupo constituido por ibuprofeno, sulindac, ketoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico, suprofeno, etodolac, carprofeno, ketorolac, pirofeno, indoprofeno y benoxaprofeno.

15. Utilización según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de EGFR cinasa inhibe de manera irreversible la EGFR cinasa.

50

16. Utilización según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto definido en la reivindicación 4.

17. Utilización según la reivindicación 14, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es la N-[4-[(3-bromofenil)amino]-6-quinazolinil]-2-butanamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

55

18. Utilización según la reivindicación 15, en la que el NSAID es el sulindac.

19. Utilización según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto definido en la reivindicación 7.

60

20. Utilización según la reivindicación 19, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es la [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

65

21. Utilización según la reivindicación 19, en la que el NSAID es el sulindac.

22. Utilización según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto definido en la reivindicación 10.

## ES 2 272 305 T3

23. Utilización según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto definido en la reivindicación 11.

5 24. Utilización según la reivindicación 13, en la que el inhibidor de EGFR cinasa es un compuesto definido en la reivindicación 12.

25. Composición farmacéutica para su utilización como medicamento que comprende una combinación de (a) un NSAID y (b) un inhibidor de EGFR cinasa.

10 26. Composición farmacéutica según la reivindicación 25, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

15 27. Producto que comprende un NSAID y un inhibidor de EGFR cinasa como preparación combinada para la utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento o la inhibición de pólipos de colon o cáncer colorrectal.

28. Producto según la reivindicación 25, 26 ó 27, en el que el NSAID se selecciona de entre los enumerados en la reivindicación 2.

20 29. Producto según la reivindicación 25, 26 ó 27, en el que el inhibidor de EGFR cinasa inhibe irreversiblemente la EGFR cinasa.

30. Producto según la reivindicación 25, 26 ó 27, en el que el inhibidor de EGFR cinasa es como se define en la reivindicación 4.

25 31. Producto según la reivindicación 30, en el que el inhibidor de EGFR cinasa es como se define en la reivindicación 5.

32. Producto según la reivindicación 31, en la que el NSAID es el sulindac.

30 33. Producto según la reivindicación 25, 26 ó 27, en el que el inhibidor de EGFR cinasa es como se define en la reivindicación 7.

35 34. Producto según la reivindicación 33, en el que el inhibidor de EGFR cinasa es como se define en la reivindicación 8.

35. Producto según la reivindicación 34, en la que el NSAID es el sulindac.

40 36. Producto según la reivindicación 25, 26 ó 27, en el que el inhibidor de EGFR cinasa es como se define en la reivindicación 10.

37. Producto según la reivindicación 25, 26 ó 27, en el que el inhibidor de EGFR cinasa es como se define en la reivindicación 11.

45 38. Producto según la reivindicación 25, 26 ó 27, en el que el inhibidor de EGFR cinasa es como se define en la reivindicación 12.

50

55

60

65