

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 519**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
C07D 215/54	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/4706	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 1/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2007 E 07721493 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2045245**

54 Título: **Inhibidores de proteínas tirosina quinasas irreversibles y los métodos de preparación y usos de los mismos**

30 Prioridad:

05.07.2006 CN 200610014690
10.11.2006 CN 200610138377

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.02.2014

73 Titular/es:

TIAN JIN HEMAY BIO-TECH CO., LTD. (100.0%)
XIAO YUAN XIN CUN 31-101 TEDA
TIANJIN 300457, CN

72 Inventor/es:

ZHANG, HESHENG

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 443 519 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

Inhibidores de proteínas tirosina quinasa irreversibles y los métodos de preparación y usos de los mismos

- 5 **[0001]** La invención se refiere a derivados de quinazolina o quinolina, a un método para su preparación, y a un método de uso de los mismos como agentes farmacéuticos.
- [0002]** Como receptor de superficie celular, la proteína tirosina quinasa (PTK) puede transmitir señales al interior de las células. Sin embargo, debido a mutaciones, la PTK se puede activar incluso sin la unión de un ligando.
- 10 Posteriormente, se transfieren señales falsas de crecimiento y reproducción celular. Además, la sobreexpresión de PTK en las células puede causar que una determinada señal débil se amplifique de manera inapropiada. Además, durante numerosas etapas de la cadena de transferencia de señales celulares, la aparición de una mutación o la sobreexpresión de PTK puede causar señales falsas. Además, estas señales falsas hacen que la reproducción celular no se regule más de forma efectiva, y pueden causar la carcinogénesis celular.
- 15 **[0003]** EGFR es uno de los ejemplos habituales. EGFR pertenece a los receptores de superficie celular de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TK). La familia de receptores comprende el receptor de EGF (un producto proteico del oncogén erbB-1), el receptor de erbB-2 (Neu o HER2), el receptor mutante de proteína tumoral erbB-3 y el receptor de erbB-4. EGF y el factor alfa de crecimiento y transformación
- 20 (TGF α) son los dos ligandos más importantes del EGFR. Aunque el receptor desempeña un papel poco importante en los adultos sanos, está estrechamente relacionado con el proceso patológico de la mayoría de los cánceres, particularmente cáncer de colon y cáncer de mama. Por lo tanto, un inhibidor de EGFR-TK puede bloquear la transferencia de estas señales del receptor, y se puede usar para tratar cánceres causados por la sobreexpresión de EGFR, tales como cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de pulmón y cáncer de cabeza y
- 25 cuello.
- [0004]** Además, se puede usar un inhibidor de EGFR-TK para tratar otras enfermedades causadas por la sobreexpresión de EGFR, tales como psoriasis, nefritis y pancreatitis, tal como se describe posteriormente.
- 30 **[0005]** En la actualidad, no existe una forma efectiva para tratar enfermedades proliferativas de la piel tales como psoriasis. Convencionalmente, se usan medicinas para el cáncer tales como metotrexato, sin embargo, estas medicinas tienen potentes efectos secundarios y la respuesta es mala dentro de la dosificación limitada necesaria. En los tejidos con psoriasis, TGF α es el factor de crecimiento principal que se sobreexpresa. En experimentos animales, el 50% de ratones transgénicos con sobreexpresión de TGF α desarrollan psoriasis, lo que sugiere que un
- 35 buen inhibidor del mecanismo de transferencia de la señal de EGFR puede inhibir la psoriasis, es decir, el inhibidor de EGFR-TK puede aliviar los síntomas de la psoriasis.
- [0006]** EGF es un mitógeno eficaz de las células tubulares renales. En ratones diabéticos inducidos por estreptozotocina, la secreción de orina y ARNm de EGF aumenta cuatro veces. Además, la expresión de EGFR
- 40 aumenta en pacientes con glomerulonefritis proliferativa (Roychaudhury et al Pathology). Estos descubrimientos indican que el bloqueo de la transferencia de la señal de EGF se puede usar para tratar y prevenir la lesión renal. Por lo tanto, se postula que se puede usar un inhibidor de EGFR-TK para tratar glomerulonefritis proliferativa renal inducida por diabetes.
- 45 **[0007]** Se ha informado que en pacientes con pancreatitis crónica la expresión de EGFR y TGF α es mucho mayor que en adultos sanos (Korc et al Gut 1994, 35, 1468). En pacientes con pancreatitis crónica grave, se ha confirmado la sobreexpresión del receptor de erbB-2 (Friess et al Ann.Surg. 1994,220,183). Por lo tanto, se postula que se podría usar potencialmente un inhibidor de EGFR-TK para tratar pancreatitis.
- 50 **[0008]** Durante el procedimiento de maduración celular embrionaria, el implante de células embrionarias en endometrio y otros implantes periféricos, se sintetizan EGF y TGF α en los tejidos uterinos (Taga Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1992, 44, 939) y EGFR aumenta (Brown et al Endocrinology 1989, 124, 2882). Mientras tanto, se induce EGF unido a heparina debido a la aproximación de células embrionarias que se están desarrollando pero aún no se han capturado (Das et al Development 1994, 120,1071). La expresión de TGF α y EGFR presenta un alto
- 55 nivel en células embrionarias (Adamson, Mol. reprod. Dev. 1990, 27, 16). La retirada quirúrgica de la glándula submandibular, un órgano principal de secreción interna, y el tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a EGFR puede reducir enormemente la fertilidad en ratones al disminuir el éxito del implante de células embrionarias (Tsutsumi et al J.Endocrinology 1993, 138, 437). Estos resultados indican que un inhibidor de EGFR-TK puede funcionar como anticonceptivo.
- 60 **[0009]** El documento de Patente WO 92/078844 presentado el 14 de mayo de 1992 y el documento de Patente WO 92/14716 presentado el 3 de septiembre de 1992 desvelan 2,4-diaminoquinazolininas que se usan como potenciadores de agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer.

[0010] El documento de Patente WO 92/20642 presentado el 26 de noviembre de 1992 desvela compuestos de bis arilo y/o heteroarilo mono y/o bicíclicos que pueden inhibir la tirosina quinasa receptora de EGF y/o PDGF.

[0011] Los documentos de Patente Europea 520722A1, 566226A1, 635498A1, 602851A1, WO 95/19774 y WO 95/15758 se refieren a inhibidores reversibles de tirosina quinasa del receptor de EGF. Estos inhibidores pertenecen a los derivados de 4-anilinoquinazolina y algunos exhiben una alta actividad inhibitoria frente a la tirosina quinasa del receptor de EGF, pero en modelos patológicos en animales que estos inhibidores exhiben una baja actividad. La razón de esto se debe a que PTK es un catalizador que cataliza la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP a un residuo de tirosina de una proteína, y los inhibidores reversibles de la tirosina quinasa del receptor de EGF mencionados anteriormente compite con el ATP en la unión a la tirosina quinasa del receptor de EGF, pero en las células la concentración de ATP es mucho mayor (de orden mM), por lo tanto los inhibidores reversibles de la tirosina quinasa del receptor de EGF que exhiben una alta actividad *in vitro* tiene dificultades en exhibir un alto efecto en modelos patológicos en animales. Sin embargo, los inhibidores irreversibles de la tirosina quinasa del receptor de irreversible EGF no compiten con el ATP, de modo que se espera que sean mejores *in vivo*.

[0012] El documento de Patente de Estados Unidos 5760041 y el documento de Patente Europea EP 0787722 desvelan un nuevo inhibidor irreversible de tirosina quinasa del receptor de EGF. En el inhibidor, se introduce un aceptor de Michael en la posición 6 de la quinazolina de modo que se puede producir una reacción de adición de Michael entre el inhibidor y la sulfhidril cisteína en la hendidura de bolsillo del centro activo de la tirosina quinasa del receptor de EGF. Además, la actividad del inhibidor tiene una correlación positiva con la energía de activación de la reacción de adición de Michael entre el inhibidor y la sulfhidril cisteína. Por lo tanto, tanto American Wyeth Pharmaceutical Co., Ltd. como Pfizer Pharmaceuticals Co. Ltd. eligen desarrollar inhibidores irreversibles de tirosina quinasa del receptor de EGF de alta reactividad-alta actividad.

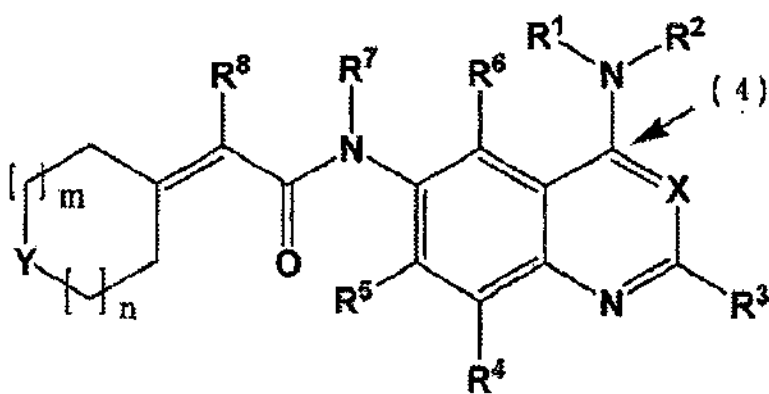
[0013] La presente invención desvela un inhibidor irreversible de tirosina quinasa del receptor de EGF que presenta una estructura química única y baja reactividad-alta actividad inhibitoria frente a la tirosina quinasa del receptor de EGF. Los investigadores han descubierto que el compuesto exhibe una buena actividad inhibitoria frente a la auto-fosforilación de células A431 estimulada por EGF, y exhibe una cierta actividad inhibitoria del crecimiento frente a la cepa celular, y tiene un buen efecto antitumoral en el modelo patológico animal de tumor A431.

[0014] A la vista de los problemas que se han descrito anteriormente, un objetivo de la invención es proporcionar un compuesto o hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que puedan inhibir la actividad de proteína tirosina quinasa.

[0015] Otro objetivo de la invención es proporcionar una preparación que comprenda al menos un compuesto o hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que pueda inhibir la actividad de proteína tirosina quinasa.

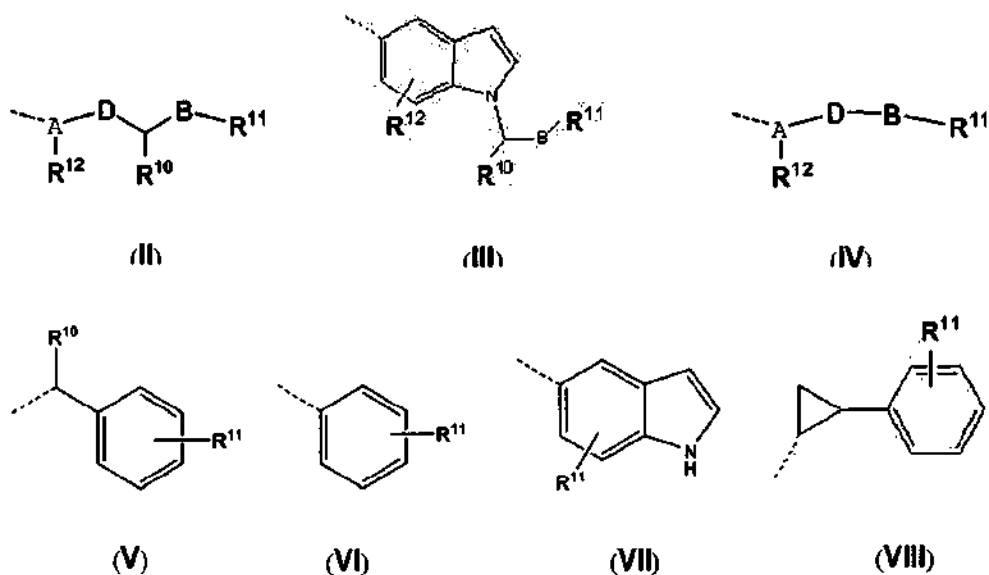
[0016] Otro objetivo más de la invención es proporcionar un método para preparar un compuesto que pueda inhibir la actividad de proteína tirosina quinasa.

[0017] Para conseguir los objetivos anteriores, de acuerdo con una realización de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I),



(I)

[0018] donde X representa N, C-CN o CH; Y representa CH₂, S, O o N-R⁹; R¹, R³, R⁷ y R⁸ representan independientemente H, CF₃ o alquilo C₁₋₆; R² representa un grupo seleccionado entre las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII);



[0019] R^4 , R^6 representan independientemente H, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , OH, F, Cl, Br, OCF_3 o trifluorometilo;

- 5 **[0020]** R^5 se selecciona en cada caso independientemente entre H, F, alquilo C_{1-6} , OH, Oalquilo C_{1-6} , OCF_3 , OCF_2CH_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, 1-pirrolinilo, 1-piperidilo, 4-morfolino, Cl, Br, trifluorometilo, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OCF}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$, (1-piperidil)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$, (4-morfolin)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$,
 10 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-piperidil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (4-morfolin)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (1-imidazolil)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$, (4-imidazolil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (pirazolil)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$, (triazolil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$ o Ar (CH_2) $_{1-4}\text{O}$;

- [0021]** R^9 se selecciona en cada caso independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , CF_3 , CF_2CH_3 , (CH_2) $_{2-4}\text{OH}$, (CH_2) $_{1-4}\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, (CH_2) $_{1-4}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, (CH_2) $_{1-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{1-4}$, (1-piperidil)(CH_2) $_{1-4}$, (4-morfolin)(CH_2) $_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{1-6}\text{C}(\text{O})$, (1-piperidil)(CH_2) $_{1-6}\text{C}(\text{O})$, (4-morfolin)(CH_2) $_{1-4}\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (1-piperidil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (4-morfolin)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (CH_2) $_{1-4}\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, Ar(CH_2) $_{1-4}$;

- 20 **[0022]** R^{10} representa H, alquilo C_{1-6} o uno o dos F;

- [0023]** R^{11} , R^{12} representan independientemente H, 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , CF_3 , OH, NH_2 , alquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2CH_3 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHalquilo } \text{C}_{1-4}$,
 25 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, COOH, $\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{S}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{SO}_2\text{NHalquilo } \text{C}_{1-4}$ o $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$;

- [0024]** A, B representan independientemente anillo aromático; Ar es fenilo, fenilo sustituido o piridilo; D representa O, S, NH o metileno; y m, n representan independientemente un número entero de 0 a 4.

30

- [0025]** En las realizaciones de la invención, alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-6} pueden ser alquilo de cadena lineal, alquilo de cadena ramificada o alquilo cíclico, alquilo saturado o insaturado, opcionalmente sustituidos con F, OH, COOH, CO_2 (alquilo C_{1-4}), $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, O(alquilo C_{1-4}) o S(alquilo C_{1-4}).

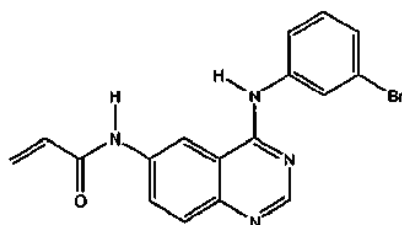
35

- [0026]** Cuando A, B representan independientemente un anillo aromático, el anillo puede ser de 5 a 7 miembros y contener de 0 a 4 heteroátomos tales como N, O o S, etc. A, B también pueden representar independientemente un grupo aromático policíclico que consiste en dos o tres anillos condensados de 5 a 7 miembros.

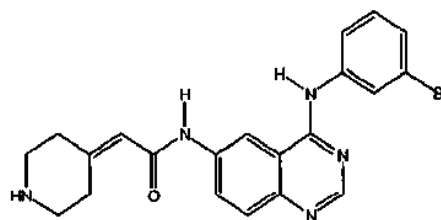
- 40 **[0027]** Cuando el compuesto de fórmula (I) se define como un isómero E/Z, puede ser un isómero E o un isómero Z o una mezcla de un isómero E y un isómero Z.

[0028] Cuando el compuesto de fórmula (I) se define como un isómero R/S, puede ser un isómero R o un isómero S o una mezcla de un isómero R y un isómero S.

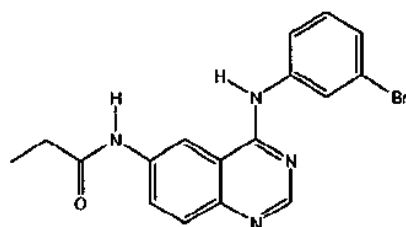
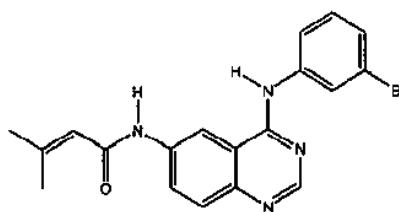
[0029] El carácter único del compuesto de la invención se puede visualizar claramente por comparación de la estructura y propiedad del compuesto del Ejemplo 33 con los compuestos de comparación A del Ejemplo 84, B y C.



Compuesto de comparación C



Ejemplo 33

Compuesto de comparación A
(Ejemplo 84)

Compuesto de comparación B

[0030] El compuesto de comparación C es un inhibidor irreversible de EGFR-TK de molécula pequeña que tiene la actividad más alta entre todos los compuestos publicados en la biografía. A nivel molecular, el valor de CE_{50} del compuesto de comparación C frente a la EGFR-TK es de 10^{-7} μ m, mientras que en el mismo ensayo el valor de CE_{50} del compuesto de comparación B es únicamente de aproximadamente 0,5 μ m, lo que significa que la actividad del compuesto de comparación B es cinco millones de veces inferior en comparación con el compuesto de comparación C. La diferencia entre los dos compuestos en la estructura química es simplemente la diferencia en el impedimento estérico de la ramificación sustituida en la posición seis. Basándose en esta regla, la actividad del compuesto de la invención es inferior a la del compuesto de comparación B.

[0031] Sin embargo, en un ensayo de actividad inhibitoria de EGFR-TK a nivel celular, la actividad del compuesto de la invención es varios órdenes de magnitud mayor que la del compuesto de comparación B. Por ejemplo, la actividad del compuesto del Ejemplo 33 es no sólo mucho mayor que la del compuesto de comparación B, sino también cercana al compuesto de comparación A (tal como se muestra en las Tablas 3 y 4). Sin embargo, el valor de CE_{50} de los compuestos de comparación A y C frente a EGFR-TK es equivalente a nivel molecular, lo que significa que la actividad del compuesto del Ejemplo 33 es equivalente a la del compuesto de comparación C, y es un millón de veces mayor que la del compuesto de comparación B.

[0032] Se ha informado en la biografía que la actividad de los inhibidores irreversibles de EGFR-TK es diez veces mayor que la de los inhibidores reversibles de EGFR-TK en un modelo de tumor animal A431, pero la actividad de los dos es equivalente a nivel molecular. Se demuestra que el compuesto de la presente invención es un inhibidor irreversible de EGFR-TK mediante un ensayo de modelo celular (como se muestra en la Tabla 5), mientras que el compuesto de comparación A de alta actividad demuestra ser un inhibidor reversible en el mismo ensayo, lo que se ajusta al resultado mediante un ensayo directo usando EGFR-TK que se describe en diversas referencias bibliográficas.

[0033] El compuesto de la invención tiene bioactividad de inhibición de Her-2TK, y parte de los resultados se enumeran en la Tabla 6.

[0034] El compuesto de la invención tiene cierto grado de inhibición del crecimiento frente a la cepa celular de cáncer epidérmico A431, la cepa celular de cáncer colorrectal LoVo, la cepa celular del cáncer de mama BT 474 y la cepa celular del cáncer de mama SK-Br-3. Una parte de los resultados de ensayo se enumeran en las Tablas 7, 8 y 9. Algunos compuestos tienen actividades de inhibición del crecimiento 30 veces mayores frente a A431 que

Tarceva (tal como se muestra en la Tabla 7). Algunos tienen actividades de inhibición del crecimiento equivalentes frente a cáncer de mama que Lapatinib (tal como se muestra en la Tabla 8). Algunos tienen mejores actividades de inhibición del crecimiento frente a células de cáncer colorrectal LoVo que adriamicina (tal como se muestra en la Tabla 9).

- 5
- [0035]** Por lo tanto, también se desvela un método para la inhibición del crecimiento celular cancerígeno en mamíferos que comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo el compuesto de fórmula (I) o un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el cáncer incluye, pero no se limita, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer cervical y cáncer de hígado.
- 10
- [0036]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R^1 representa H, CH_3 o CH_2CH_3 , más particularmente, R^1 representa H.
- 15
- [0037]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R^3 representa H, CH_3 o CH_2CH_3 , más particularmente, R^3 representa H.
- [0038]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R^7 representa H, CH_3 o CH_2CH_3 , más particularmente, R^7 representa H.
- 20
- [0039]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R^8 representa H, CH_3 o CH_2CH_3 , más particularmente, R^8 representa H.
- 25
- [0040]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R^4 representa H, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 u OCH_2CH_3 , más particularmente, R^4 representa H, F, CH_3 , CH_2CH_3 u OCH_3 , y lo más particularmente, R^4 representa H, F, CH_3 u OCH_3 .
- 30
- [0041]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R^6 representa H, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, OCH_3 , OCF_3 u OCH_2CH_3 , más particularmente, R^6 representa H, F, CH_3 , CH_2CH_3 u OCH_3 , y lo más particularmente, R^6 representa H, F, CH_3 u OCH_3 .
- [0042]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que A representa anillo de benceno, piridina, pirimidina, pirazina, piridina heterocíclica con un nitrógeno en la posición 4, pirrol, furano, tiofeno, pirazol, tiazol, indol, benzofurano, benzotiofeno o anillo de naftaleno, más particularmente, A representa anillo de benceno, piridina, tiofeno, pirazol, tiazol, indol o anillo de naftaleno.
- 35
- [0043]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que B representa anillo de benceno, piridina, pirimidina, pirazina, piridina heterocíclica con un nitrógeno en la posición 4, pirrol, furano, tiofeno, pirazol, tiazol, indol, benzofurano, benzotiofeno o anillo de naftaleno, más particularmente, B representa anillo de benceno, piridina, tiofeno, pirazol, tiazol, indol o anillo de naftaleno.
- 40
- [0044]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que D representa O, S o NH, más particularmente, D representa O.
- 45
- [0045]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R^{10} representa H, uno o dos F, Cl, Br, CN, CF_3 o Et, más particularmente, R^{10} representa H, dos F, CH_3 o CF_3 , y lo más particularmente, R^{10} representa H.
- [0046]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R^{11} representa H, 1 a 4 F, Cl, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OH, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, alquino, OCH_3 , OCH_2CH_3 , OCF_3 , CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)H$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CH_2CH_3$, $N(CH_3)C(O)CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$ o $C(O)N(CH_3)_2$ iguales o diferentes, más particularmente, R^{11} representa H, uno o dos F, Cl, Br, CN, CF_3 , OH, CH_3 , CH_2CH_3 , etinilo, OCH_3 , OCH_2CH_3 , OCF_3 , CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$ o $NHC(O)CH_3$ iguales o diferentes, lo más particularmente, R^{11} representa H, uno o más F, Cl, Br, CN, CF_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , etinilo, OCH_3 , OCH_2CH_3 , OCF_3 , $CO_2CH_2CH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$ o $NHC(O)CH_3$ iguales o diferentes.
- 55
- [0047]** El compuesto de fórmula (I) adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R^{12} representa H, 1 a 4 F, Cl, Br, CN, NO_2 , CF_3 , OH, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, alquino, OCH_3 , OCH_2CH_3 , OCF_3 , CO_2CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$, NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, $NHC(O)H$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)CH_2CH_3$, $N(CH_3)C(O)CH_3$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_3$ o $C(O)N(CH_3)_2$ iguales o diferentes, más
- 60
- 65

particularmente, R¹² representa H, uno o dos F, Cl, Br, CN, CF₃, OH, CH₃, CH₂CH₃, etinilo, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, CO₂CH₃, CO₂CH₂CH₃, NH₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂ o NHC(O)CH₃ iguales o diferentes.

[0048] El compuesto de fórmula **(I)** adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R⁵ representa H, F, OH, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCF₂CH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 1-pirrolinilo, 1-piperidilo, 4-morfolino, trifluorometilo, O(CH₂)₂OH, O(CH₂)₃OH, O(CH₂)₄OH, O(CH₂)₂OCH₃, O(CH₂)₃OCH₃, O(CH₂)₄OCH₃, O(CH₂)₂OCH₂CH₃, O(CH₂)₃OCH₂CH₃, O(CH₂)₄OCH₂CH₃, O(CH₂)₂N(CH₃)₂, O(CH₂)₃N(CH₃)₂, O(CH₂)₄N(CH₃)₂, O(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, O(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, O(CH₂)₄N(CH₂CH₃)₂, O(CH₂)₂N(CH₃)CH₂CH₃, O(CH₂)₃N(CH₃)CH₂CH₃, O(CH₂)₄N(CH₃)CH₂CH₃, O(CH₂)₂NH(CH₃), O(CH₂)₃NH(CH₃), O(CH₂)₄NH(CH₃), (1-pirrolinil)(CH₂)₂O, (1-pirrolinil)(CH₂)₃O, (1-pirrolinil)(CH₂)₄O, (1-piperidil)(CH₂)₂O, (1-piperidil)(CH₂)₃O, (1-piperidil)(CH₂)₄O, (4-morfolin)(CH₂)₂O, (4-morfolin)(CH₂)₃O, (4-morfolin)(CH₂)₄O, NHC(O)H, NHC(O)CH₃, NHC(O)CH₂CH₃, NHC(O)CH₂CH₂CH₃, N(CH₃)C(O)H, N(CH₃)C(O)CH₃, N(CH₃)C(O)CH₂CH₃, N(CH₃)C(O)CH₂CH₂CH₃, NHC(O)OCH₃, NHC(O)OCH₂CH₃, N(CH₃)C(O)OCH₃, N(CH₃)C(O)OCH₂CH₃, N(CH₃)C(O)OCH₂CH₂CH₃, OC(O)NHCH₃, OC(O)NHCH₂CH₃, OC(O)N(CH₃)₂ u OC(O)N(CH₃)CH₂CH₃.

[0049] El compuesto de fórmula **(I)** adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que R⁹ representa H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CF₃, CF₂CH₃, (CH₂)₂OH, (CH₂)₃OH, (CH₂)₄OH, (CH₂)₂OCH₃, (CH₂)₃OCH₃, (CH₂)₄OCH₃, (CH₂)₂OCH₂CH₃, (CH₂)₃OCH₂CH₃, (CH₂)₄OCH₂CH₃, (CH₂)₂N(CH₃)₂, (CH₂)₃N(CH₃)₂, (CH₂)₄N(CH₃)₂, (CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, (CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, (CH₂)₄N(CH₂CH₃)₂, (CH₂)₂N(CH₃)CH₂CH₃, (CH₂)₃N(CH₃)CH₂CH₃, (CH₂)₄N(CH₃)CH₂CH₃, (CH₂)₂NH(CH₃), (CH₂)₃NH(CH₃), (CH₂)₄NH(CH₃), (1-pirrolinil)(CH₂)₂-, (1-pirrolinil)(CH₂)₃-, (1-pirrolinil)(CH₂)₄-, (1-piperidil)(CH₂)₂-, (1-piperidil)(CH₂)₃-, (1-piperidil)(CH₂)₄-, (4-morfolin)(CH₂)₂-, (4-morfolin)(CH₂)₃-, (4-morfolin)(CH₂)₄-, C(O)CH₃, C(O)CH₂CH₃, C(O)CH₂CH₂CH₃, C(O)(CH₂)₄OH, C(O)CH₂OH, C(O)(CH₂)₂OH, C(O)(CH₂)₃OH, C(O)CH₂OCH₃, C(O)(CH₂)₂OCH₃, C(O)(CH₂)₃OCH₃, C(O)(CH₂)₄OCH₃, C(O)CH₂OCH₂CH₃, C(O)CH₂N(CH₃)₂, C(O)(CH₂)₂N(CH₃)₂, C(O)(CH₂)₃N(CH₃)₂, C(O)(CH₂)₄N(CH₃)₂, C(O)CH₂N(CH₃)CH₂CH₃, C(O)(CH₂)₂N(CH₃)CH₂CH₃, C(O)(CH₂)₃N(CH₃)CH₂CH₃, C(O)(CH₂)₄N(CH₃)CH₂CH₃, C(O)CH₂NHCH₂CH₃, C(O)(CH₂)₂NHCH₂CH₃, C(O)(CH₂)₃NHCH₂CH₃, C(O)(CH₂)₄NHCH₂CH₃, C(O)CH₂NHCH₃, C(O)(CH₂)₂NHCH₃, C(O)(CH₂)₃NHCH₃, C(O)(CH₂)₄NHCH₃, C(O)CH₂NHPr, C(O)(CH₂)₂NHPr, C(O)(CH₂)₃NHPr, C(O)(CH₂)₄NHPr, C(O)CH₂N(CH₂CH₃)₂, C(O)(CH₂)₂N(CH₂CH₃)₂, C(O)(CH₂)₃N(CH₂CH₃)₂, C(O)(CH₂)₄N(CH₂CH₃)₂, (1-pirrolinil)CH₂C(O), (1-pirrolinil)(CH₂)₂C(O), (1-pirrolinil)(CH₂)₃C(O), (1-piperidil)(CH₂)₂C(O), (1-piperidil)(CH₂)₃C(O), (1-piperidil)(CH₂)₄C(O), (4-morfolin)(CH₂)₂C(O), (4-morfolin)(CH₂)₃C(O), (4-morfolin)(CH₂)₄C(O), C(O)OCH₃, C(O)OCH₂CH₃, C(O)OPr, C(O)OPr-i, C(O)O(CH₂)₂OCH₃, C(O)O(CH₂)₃OCH₃, C(O)O(CH₂)₄OCH₃, C(O)O(CH₂)₂OCH₂CH₃, C(O)O(CH₂)₂N(CH₃)₂, C(O)O(CH₂)₃N(CH₃)₂, C(O)O(CH₂)₄N(CH₃)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₂OC(O), (1-pirrolinil)(CH₂)₃OC(O), (1-pirrolinil)(CH₂)₄OC(O), (1-piperidil)(CH₂)₂OC(O), (1-piperidil)(CH₂)₃OC(O), (1-piperidil)(CH₂)₄OC(O), (4-morfolin)(CH₂)₂OC(O), (4-morfolin)(CH₂)₃OC(O), (4-morfolin)(CH₂)₄OC(O), CH₂C(O)OCH₃, (CH₂)₂C(O)OCH₃, (CH₂)₃C(O)OCH₃, CH₂C(O)OCH₂CH₃, (CH₂)₂C(O)OCH₂CH₃ o (CH₂)₃C(O)OCH₂CH₃.

[0050] El compuesto de fórmula **(I)** adecuado para su uso como principio activo médico comprende los compuestos en los que m, n representan independientemente 0, 1 o 2.

40

Tabla 1

Ejemplos de R ⁹ , R ¹¹ en el compuesto de fórmula (I) adecuados para su uso como principio activo médico.			
R ⁹	R ¹¹	R ⁹	R ¹¹
H	H	H	3-Cl
H	3-Br	H	3-F
H	3-CH ₃	H	3-CF ₃
H	3-alquiniil	H	3-CN
H	3-NO ₂	H	3-OCH ₃
H	3-C(O)CH ₃	H	3-SO ₂ CH ₃
H	3-S(O)CH ₃	H	3-CO ₂ CH ₃
H	3-SO ₂ NHCH ₃	H	3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
H	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	3-CONHCH ₃
H	3-CON(CH ₃) ₂	H	4-CON(CH ₃) ₂
H	3-I	H	4-Cl
H	4-Br	H	4-F
H	4-CH ₃	H	4-CF ₃
H	4-alquiniil	H	4-CN
H	4-NO ₂	H	4-OCH ₃
H	4-C(O)CH ₃	H	4-SO ₂ CH ₃
H	4-S(O)CH ₃	H	4-CO ₂ CH ₃
H	4-SO ₂ NHCH ₃	H	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
H	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	4-CONHCH ₃
H	4-F-3-Br	H	4-F-3-I
H	4-F-3-CH ₃	H	4-F-3-CF ₃

Ejemplos de R⁹, R¹¹ en el compuesto de fórmula (I) adecuados para su uso como principio activo médico.

R ⁹	R ¹¹	R ⁹	R ¹¹
H	4-F-3-alquinil	H	4-F-3-CN
H	4-F-3-NO ₂	H	4-F-3-OCH ₃
H	4-F-3-C(O)CH ₃	H	4-F-3-SO ₂ CH ₃
H	4-F-3-S(O)CH ₃	H	4-F-3-CO ₂ CH ₃
H	4-F-3-SO ₂ NHCH ₃	H	4-F-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
H	4-F-3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	4-F-3-CONHCH ₃
H	4-F-3-CON(CH ₃) ₂	H	3-F-4-F
H	4-F-3-Cl		
CH ₃	H	CH ₃	3-Cl
CH ₃	3-Br	CH ₃	3-F
CH ₃	3-CH ₃	CH ₃	3-CF ₃
CH ₃	3-alquinil	CH ₃	3-CN
CH ₃	3-NO ₂	CH ₃	3-OCH ₃
CH ₃	3-C(O)CH ₃	CH ₃	3-SO ₂ CH ₃
CH ₃	3-S(O)CH ₃	CH ₃	3-CO ₂ CH ₃
CH ₃	3-SO ₂ NHCH ₃	CH ₃	3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₃	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	3-CONHCH ₃
CH ₃	3-CON(CH ₃) ₂	CH ₃	4-CON(CH ₃) ₂
CH ₃	3-I	CH ₃	4-Cl
CH ₃	4-Br	CH ₃	4-F
CH ₃	4-CH ₃	CH ₃	4-CF ₃
CH ₃	4-alquinil	CH ₃	4-CN
CH ₃	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	4-CONHCH ₃
CH ₃	4-F-3-Br	CH ₃	4-F-3-I
CH ₃	4-F-3-CH ₃	CH ₃	4-F-3-CF ₃
CH ₃	4-F-3-alquinil	CH ₃	4-F-3-CN
CH ₃	4-F-3-NO ₂	CH ₃	4-F-3-OCH ₃
CH ₃	4-F-3-C(O)CH ₃	CH ₃	4-F-3-SO ₂ CH ₃
CH ₃	4-F-3-S(O)CH ₃	CH ₃	4-F-3-CO ₂ CH ₃
CH ₃	4-F-3-SO ₂ NHCH ₃	CH ₃	4-F-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₃	4-F-3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	4-F-3-CONHCH ₃
CH ₃	4-F-3-CON(CH ₃) ₂	CH ₃	4-F-3-CON(CH ₃) ₂
CH ₃	4-F-3-Cl	CH ₃	3-F-4-F
CH ₃	2-SO ₂ CH ₃	CH ₃	3-COOH
CH ₃	4-COOH	CH ₃	2-C(O)OCH ₃
CH ₃	2-I	CH ₃	2-Cl
CH ₃	2-Br	CH ₃	2-F
CH ₃	2-CH ₃	CH ₃	2-CH ₃
CH ₃	2-alquinil	CH ₃	2-CN
CH ₃	2-NO ₂	CH ₃	2-OCH ₃
CH ₃	2-C(O)CH ₃	Et	3-Cl
Et	3-Br	Et	3-F
Et	3-CH ₃	Et	3-CF ₃
Et	3-alquinil	Et	3-CN
Et	3-NO ₂	Et	3-OCH ₃
Et	3-C(O)CH ₃	Et	3-SO ₂ CH ₃
Et	3-S(O)CH ₃	Et	3-CO ₂ CH ₃
Et	3-SO ₂ NHCH ₃	Et	3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
Et	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	Et	3-CONHCH ₃
Et	3-CON(CH ₃) ₂	Et	4-CON(CH ₃) ₂
Et	3-I	Et	4-Cl
Et	4-Br	Et	4-F
Et	4-CH ₃	Et	4-CF ₃
Et	4-alquinil	Et	4-CN
Et	4-NO ₂	Et	4-OCH ₃
Et	4-C(O)CH ₃	Et	4-SO ₂ CH ₃
Et	4-S(O)CH ₃	Et	4-CO ₂ CH ₃
Et	4-SO ₂ NHCH ₃	Et	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
Et	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	Et	4-CONHCH ₃
Et	4-F-3-Br	Et	4-F-3-I
Et	4-F-3-CH ₃	Et	4-F-3-CF ₃
Et	4-F-3-alquinil	Et	4-F-3-CN

Ejemplos de R⁹, R¹¹ en el compuesto de fórmula (I) adecuados para su uso como principio activo médico.

R ⁹	R ¹¹	R ⁹	R ¹¹
Et	4-F-3-NO ₂	Et	4-F-3-OCH ₃
Et	4-F-3-C(O)CH ₃	Et	4-F-3-SO ₂ CH ₃
Et	4-F-3-S(O)CH ₃	Et	4-F-3-CO ₂ CH ₃
Et	4-F-3-SO ₂ NHCH ₃	Et	4-F-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
Et	4-F-3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	Et	4-F-3-CONHCH ₃
Et	4-F-3-CON(CH ₃) ₂	Et	H
Et	4-F-3-Cl	Et	3-F-4-F
Et	2-SO ₂ CH ₃	Et	3-COOH
Et	4-COOH	Et	2-C(O)OCH ₃
Et	2-I	Et	2-Cl
Et	2-Br	Et	2-F
Et	2-CH ₃	Et	2-CH ₃
Et	2-alquiniil	Et	2-CN
Et	2-NO ₂	Et	2-OCH ₃
Et	2-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CON(CH ₃) ₂
O(CH ₂) ₂ OMe	H	O(CH ₂) ₂ OMe	3-Cl
O(CH ₂) ₂ OMe	3-Br	O(CH ₂) ₂ OMe	3-F
O(CH ₂) ₂ OMe	3-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CN
O(CH ₂) ₂ OMe	3-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	3-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-SO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-S(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-SO ₂ NHCH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CONHCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-I	O(CH ₂) ₂ OMe	4-Cl
O(CH ₂) ₂ OMe	4-Br	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F
O(CH ₂) ₂ OMe	4-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CN
O(CH ₂) ₂ OMe	4-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-SO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-S(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-SO ₂ NHCH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CONHCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-CON(CH ₃)	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CON(CH ₃) ₂
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-Br	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-I
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CN
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-SO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-S(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-SO ₂ NHCH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CONHCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-Cl	O(CH ₂) ₂ OMe	3-F-4-F
O(CH ₂) ₂ OMe	2-SO ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-COOH
O(CH ₂) ₂ OMe	4-COOH	O(CH ₂) ₂ OMe	2-C(O)OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	2-I	O(CH ₂) ₂ OMe	2-Cl
O(CH ₂) ₂ OMe	2-Br	O(CH ₂) ₂ OMe	2-F
O(CH ₂) ₂ OMe	2-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	2-CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	2-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OMe	2-CN
O(CH ₂) ₂ OMe	2-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	2-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	2-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-Cl
O(CH ₂) ₂ OMe	3-Br	O(CH ₂) ₂ OMe	3-F
O(CH ₂) ₂ OMe	3-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CN
O(CH ₂) ₂ OMe	3-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	3-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-SO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-S(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-SO ₂ NHCH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	3-CONHCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	3-CON(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CON(CH ₃) ₂
O(CH ₂) ₂ OMe	3-I	O(CH ₂) ₂ OMe	4-Cl
O(CH ₂) ₂ OMe	4-Br	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F

Ejemplos de R⁹, R¹¹ en el compuesto de fórmula (I) adecuados para su uso como principio activo médico.

R ⁹	R ¹¹	R ⁹	R ¹¹
O(CH ₂) ₂ OMe	4-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CN
O(CH ₂) ₂ OMe	4-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-SO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-S(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-SO ₂ NHCH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-CONHCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CN
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-Br	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-I
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-SO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-S(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-SO ₂ NHCH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CONHCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-CON(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	4-F-3-Cl
O(CH ₂) ₂ OMe	3-F-4-F	O(CH ₂) ₂ OMe	2-SO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	H	O(CH ₂) ₂ OMe	3-COOH
O(CH ₂) ₂ OMe	4-COOH	O(CH ₂) ₂ OMe	2-C(O)OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	2-I	O(CH ₂) ₂ OMe	2-Cl
O(CH ₂) ₂ OMe	2-Br	O(CH ₂) ₂ OMe	2-F
O(CH ₂) ₂ OMe	2-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	2-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	2-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OMe	2-CN
O(CH ₂) ₂ OMe	2-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OMe	2-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	2-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	3-I
O(CH ₂) ₂ OH	H	O(CH ₂) ₂ OH	3-Cl
O(CH ₂) ₂ OH	3-Br	O(CH ₂) ₂ OH	3-F
O(CH ₂) ₂ OH	3-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	3-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OH	3-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OH	3-CN
O(CH ₂) ₂ OH	3-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OH	3-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	3-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	3-CO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	3-S(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	3-SO ₂ NHCH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	3-CONHCH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OH	4-CON(CH ₃) ₂
O(CH ₂) ₂ OH	3-CON(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OH	4-Cl
O(CH ₂) ₂ OH	4-Br	O(CH ₂) ₂ OH	4-F
O(CH ₂) ₂ OH	4-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	4-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OH	4-CN
O(CH ₂) ₂ OH	4-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OH	4-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	4-SO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-S(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	4-CO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-SO ₂ NHCH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OH	4-CONHCH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-CON(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-CON(CH ₃) ₂
O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-Br	O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-I
O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-CF ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-CN
O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-SO ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-SO ₂ NHCH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-CO ₂ CH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-CONHCH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	4-F-3-Cl	O(CH ₂) ₂ OH	3-F-4-F
O(CH ₂) ₂ OH	H	O(CH ₂) ₂ OH	3-COOH
O(CH ₂) ₂ OH	4-COOH	O(CH ₂) ₂ OH	2-C(O)OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	2-I	O(CH ₂) ₂ OH	2-Cl
O(CH ₂) ₂ OH	2-Br	O(CH ₂) ₂ OH	2-F
O(CH ₂) ₂ OH	2-CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	2-CH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	2-alquiniil	O(CH ₂) ₂ OH	2-CN
O(CH ₂) ₂ OH	2-NO ₂	O(CH ₂) ₂ OH	2-OCH ₃
O(CH ₂) ₂ OH	2-C(O)CH ₃	O(CH ₂) ₂ OH	2-SO ₂ CH ₃
CH ₃	4-NO ₂	CH ₃	4-OCH ₃
CH ₃	4-C(O)CH ₃	CH ₃	4-SO ₂ CH ₃

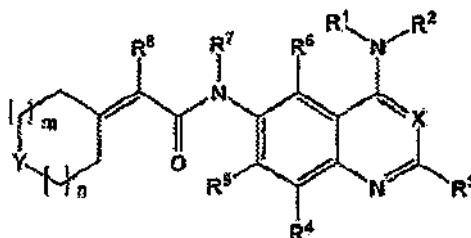
Ejemplos de R ⁹ , R ¹¹ en el compuesto de fórmula (I) adecuados para su uso como principio activo médico.			
R ⁹	R ¹¹	R ⁹	R ¹¹
CH ₃	4-S(O)CH ₃	CH ₃	4-CO ₂ CH ₃
CH ₃	4-SO ₂ NHCH ₃	CH ₃	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃

Tabla 2

Ejemplos de R⁵ en el compuesto de fórmula (I) adecuados para su uso como principio activo médico.

R ⁵	R ⁵	R ⁵	R ⁵
F	OH	OCH ₃	OCH ₂ CH ₃
O(CH ₂) ₂ OMe	O(CH ₂) ₃ OMe	O(CH ₂) ₂ OH	OPr-n
OPr-i	O(CH ₂) ₃ OH	O(CH ₂) ₄ OMe	OBu-n
O(CH ₂) ₃ NMe ₂	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	O(CH ₂) ₃ NEt ₂	O(CH ₂) ₂ NEt ₂
O(CH ₂) ₃ (1-morfolin)	O(CH ₂) ₃ (1-pirrolinil)	O(CH ₂) ₂ (1-morfolin)	O(CH ₂) ₂ (1-pirrolinil)
O(CH ₂) ₃ (1-imidazolil)	O(CH ₂) ₃ (1-piperidil)	O(CH ₂) ₂ (1-imidazolil)	O(CH ₂) ₂ (1-imidazolil)
O(CH ₂) ₄ (1-morfolin)	O(CH ₂) ₄ (1-pirrolil)	O(CH ₂) ₄ (1-imidazolil)	H
O(CH ₂) ₄ (1-piperidil)	CH ₃	NMe ₂	NHC(O)Me
N(Me)C(O)Me	OCF ₃	OCF ₂ CH ₃	

[0051] La invención también se refiere a la aplicación de un compuesto de fórmula (I),

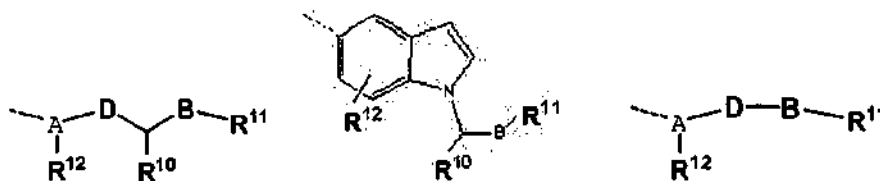


(I)

5

[0052] donde X representa N, C-CN o CH; Y representa CH₂, S, O o N-R⁹; R¹, R³, R⁷ y R⁸ representan independientemente H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

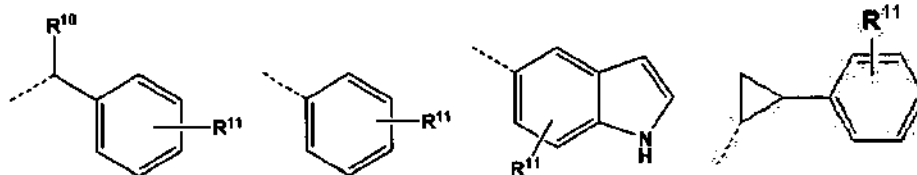
10 [0053] R² representa un grupo seleccionado entre las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII);



(II)

(III)

(IV)



(V)

(VI)

(VII)

(VIII)

[0054] R⁴, R⁶ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, O alquilo C₁₋₆, OH, F, Cl, Br, OCF₃ o trifluorometilo;

15 [0055] R⁵ se selecciona en cada caso independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₆, OH, Oalquilo C₁₋₆, OCF₃, O(CH₂)₂₋₄OCF₃, OCF₂CH₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, 1-pirrolinilo, 1-piperidilo, 4-morfolino, F, Cl, Br, trifluorometilo, O(CH₂)₂₋₄Oalquilo C₁₋₆, O(CH₂)₂₋₄NH(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄O, (1-

piperidil)(CH₂)₂₋₄O, (4-morfolin)(CH₂)₂₋₄O, NHC(O)H, NHC(O)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄OH, N(alquilo C₁₋₆)C(O)O(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)OH, NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), OC(O)NH(alquilo C₁₋₆), OC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolin)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-imidazolil)(CH₂)₂₋₄O, (4-imidazolil)(CH₂)₂₋₄OC(O), Ar(CH₂)₁₋₄O, (pirazolil)(CH₂)₂₋₄O o (triazolil)(CH₂)₂₋₄OC(O);

5

[0056] R⁹ se seleccionan cada caso independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, CF₃, CF₂CH₃, (CH₂)₂₋₄OH, (CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₄NH(alquilo C₁₋₆), (CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₄, (1-piperidil)(CH₂)₁₋₄, (4-morfolin)(CH₂)₁₋₄, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄OH, C(O)(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₆C(O), (1-piperidil)(CH₂)₁₋₆C(O), (4-morfolin)(CH₂)₁₋₄C(O), C(O)Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, C(O)O(CH₂)₂₋₄NH(alquilo C₁₋₆), (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolin)(CH₂)₂₋₄OC(O), (CH₂)₁₋₄C(O)Oalquilo C₁₋₆ o Ar(CH₂)₁₋₄;

10

[0057] R¹⁰ representa H, alquilo C₁₋₆ o uno o dos F;

15 **[0058]** R¹¹, R¹² representan independientemente H, uno a cuatro grupos iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CN, NO₂, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂CH₃, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OC(O)alquilo C₁₋₄, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)N(alquilo C₁₋₄), COOH, C(O)alquilo C₁₋₄, S(O)alquilo C₁₋₄, SO₂alquilo C₁₋₄, SO₂NHalquilo C₁₋₄ o SO₂N(alquilo C₁₋₄);

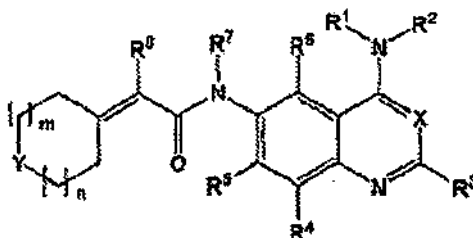
20

[0059] A, B representan independientemente anillo aromático; Ar es fenilo, fenilo sustituido o piridilo; D representa O, S, NH o metileno; y m, n representan independientemente un número entero de 0 a 4.

25 **[0060]** La solicitud se refiere al tratamiento o la prevención de un trastorno fisiológico causado por la sobreexpresión de EGFR o Her-2 en mamíferos, trastorno que incluye pero no se limita cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón y cáncer de cabeza y cuello; además, la solicitud se refiere al tratamiento o la prevención de un trastorno fisiológico por la inhibición de la actividad de EGFR-TK en mamíferos, trastorno que incluye pero no se limita psoriasis, neumonía, hepatitis, nefritis, pancreatitis, diabetes.

30

[0061] Para conseguir los objetivos anteriores, de acuerdo con otra realización de la invención, se proporciona una preparación que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

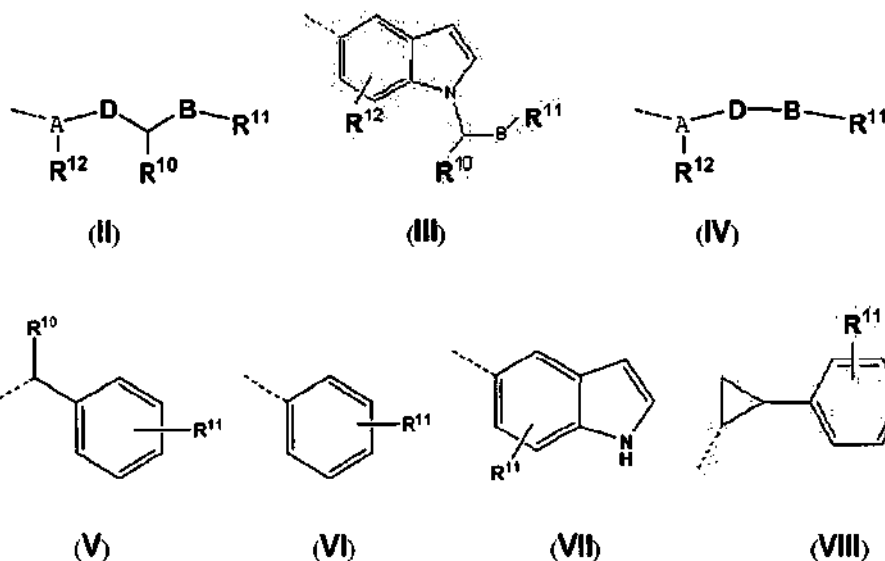


(I)

35

[0062] donde X representa N, C-CN o CH; Y representa CH₂, S, O o N-R⁹; R¹, R³, R⁷ y R⁸ representan independientemente H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

40 **[0063]** R² representa un grupo seleccionado entre las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII);



[0064] R^4, R^6 representan independientemente H, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , OH, F, Cl, Br, OCF_3 o trifluorometilo;

- 5 **[0065]** R^5 se selecciona en cada caso independientemente entre H, F, alquilo C_{1-6} , OH, Oalquilo C_{1-6} , OCF_3 , $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OCF}_3$, OCF_2CH_3 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, 1-pirrolinilo, 1-piperidilo, 4-morfolino, F, Cl, Br, trifluorometilo, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$, (1-piperidil)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$, (4-morfolin)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $\text{NHC}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$,
 10 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-piperidil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (4-morfolin)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (1-imidazolil)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$, (4-imidazolil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, $\text{Ar}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}$, (pirazolil)(CH_2) $_{2-4}\text{O}$ o (triazolil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$;

- [0066]** R^9 se selecciona en cada caso independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , CF_3 , CF_2CH_3 , $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{1-4}$, (1-piperidil)(CH_2) $_{1-4}$, (4-morfolin)(CH_2) $_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{1-6}\text{C}(\text{O})$, (1-piperidil)(CH_2) $_{1-6}\text{C}(\text{O})$, (4-morfolin)(CH_2) $_{1-4}\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, (1-pirrolinil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (1-piperidil)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, (4-morfolin)(CH_2) $_{2-4}\text{OC}(\text{O})$, $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$ o $\text{Ar}(\text{CH}_2)_{1-4}$;

- 20 **[0067]** R^{10} representa H, alquilo C_{1-6} o uno o dos F;

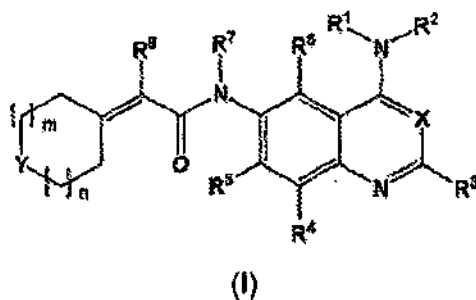
- [0068]** $\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ representan independientemente H, 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , CF_3 , OH, NH_2 , alquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2CH_3 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{OC}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHalquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, COOH , $\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{S}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{SO}_2\text{NHalquilo } \text{C}_{1-4}$ o $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$;

[0069] A, B representan independientemente anillo aromático; Ar es fenilo, fenilo sustituido o piridilo; D representa O, S, NH o metileno; y m, n representan independientemente un número entero de 0 a 4.

- 30 **[0070]** La preparación comprende al menos el compuesto de fórmula (I) o hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo que se usa como principio médico activo y se procesa con excipientes necesarios y farmacéuticamente aceptables en una forma de dosificación adecuada. El método de administración de la forma de dosificación incluye pero no se limita a administración oral, contenido oral, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea, inyección intramuscular, goteo nasal, gotas oculares, inhalación,
 35 administración anal, administración vaginal o administración epidérmica

- [0071]** La preparación que comprende al menos el compuesto de fórmula (I) o hidratos o sales farmacéuticamente aceptables del mismo puede tratar o prevenir un trastorno fisiológico causado por la sobreexpresión de EGFR o Her-2 en mamíferos, trastorno que incluye pero no se limita a cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, psoriasis, neumonía, hepatitis, nefritis, pancreatitis y diabetes.

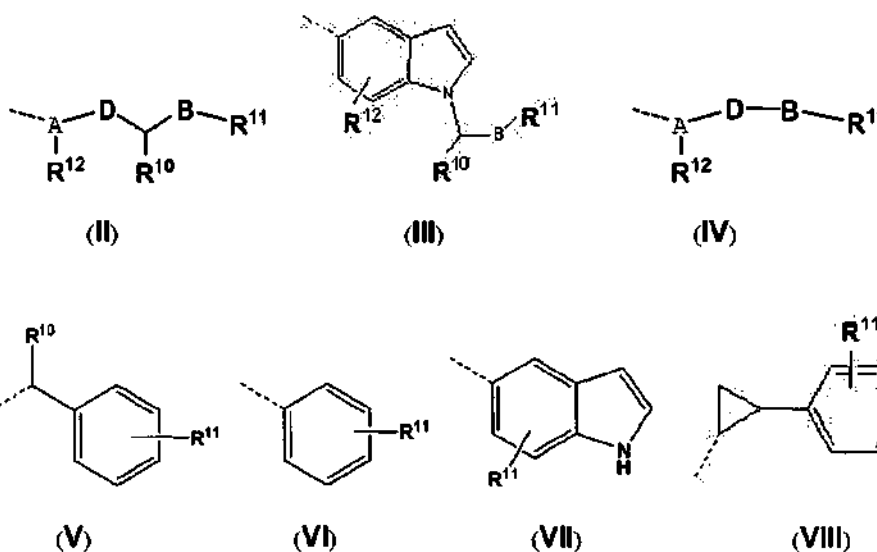
[0072] Para conseguir los objetivos anteriores, de acuerdo con otra realización más de la invención, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I),



[0073] donde, X representa N, C-CN o CH; Y representa CH₂, S, O o N-R⁹; R¹, R³, R⁷ y R⁸ representan independientemente H, CF₃ o alquilo C₁₋₆;

5

[0074] R² representa un grupo seleccionado entre las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) o (VIII);



10 **[0075]** R⁴, R⁶ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, OH, F, Cl, Br, OCF₃ o trifluorometilo;

[0076] R⁵ se selecciona en cada caso independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₆, OH, Oalquilo C₁₋₆, OCF₃, O(CH₂)₂₋₄OCF₃, OCF₂CH₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, 1-pirrolinilo, 1-piperidilo, 4-morfolino, F, Cl, Br, trifluorometilo, O(CH₂)₂₋₄Oalquilo C₁₋₆, O(CH₂)₂₋₄NH(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄O, (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄O, (4-morfolin)(CH₂)₂₋₄O, NHC(O)H, NHC(O)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄OH, N(alquilo C₁₋₆)C(O)O(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)OH, NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), OC(O)NH(alquilo C₁₋₆), OC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolin)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-imidazolil)(CH₂)₂₋₄O, (4-imidazolil)(CH₂)₂₋₄OC(O), Ar(CH₂)₁₋₄O, (pirazolil)(CH₂)₂₋₄O o (triazolil)(CH₂)₂₋₄OC(O);

20 **[0077]** R⁹ se selecciona en cada caso independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, CF₃, CF₂CH₃, (CH₂)₂₋₄OH, (CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₄NH(alquilo C₁₋₆), (CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₄, (1-piperidil)(CH₂)₁₋₄, (4-morfolin)(CH₂)₁₋₄, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄OH, C(O)(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₆C(O), (1-piperidil)(CH₂)₁₋₆C(O), (4-morfolin)(CH₂)₁₋₄C(O), C(O)Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, C(O)O(CH₂)₂₋₄NH(alquilo C₁₋₆), (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolin)(CH₂)₂₋₄OC(O), (CH₂)₁₋₄C(O)Oalquilo C₁₋₆ o Ar(CH₂)₁₋₄;

25

[0078] R¹⁰ representa H, alquilo C₁₋₆ o uno o dos F;

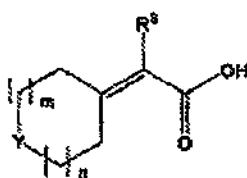
[0079] R¹¹, R¹² representan independientemente H, 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CN, NO₂, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂CH₃, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OC(O)alquilo C₁₋₄, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, COOH, C(O)alquilo C₁₋₄, S(O)alquilo C₁₋₄, SO₂alquilo C₁₋₄, SO₂NHalquilo C₁₋₄ o SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

30

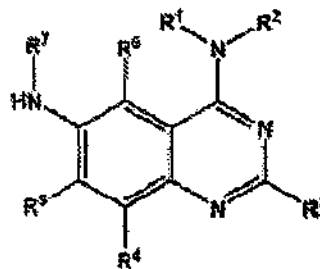
[0080] A, B representan independientemente anillo aromático; Ar es fenilo, fenilo sustituido o piridilo; D representa O, S, NH o metileno; y m, n representan independientemente un número entero de 0 a 4.

[0081] El método comprende las etapas de:

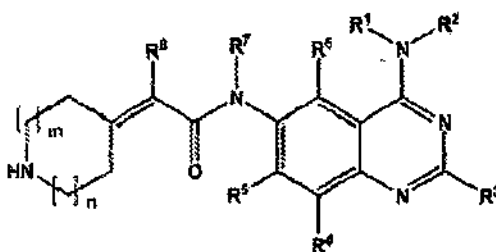
5



(IX)



(X)



(XII)

[0082] 1) Poner en contacto el compuesto de fórmula (IX) con el compuesto de fórmula (X) para obtener el compuesto de fórmula (I) (excepto en que Y representa NH). Las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 para las fórmulas (IX), (X) son las mismas que las de la fórmula (I). Durante la reacción, el compuesto de fórmula (IX) se puede transformar primero en éster, cloruro de acilo, acil imidazol o anhídrido mixto activos y a continuación ponerse en contacto con el compuesto de fórmula (X), y se pueden usar aminas terciarias tales como trietilamina, N-metilmorfolina, trimetilamina, piridina o piridina sustituidas para acelerar la reacción. Cuando el compuesto de fórmula (IX) se transforma en cloruro de tionilo, se pueden usar tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, cloruro de oxalilo o cloruro cianúrico como agentes de cloración. Opcionalmente, el compuesto de fórmula (IX) se puede transformar primero en anhídrido y la continuación ponerse en contacto con el compuesto de fórmula (X), y se pueden usar piridina o piridina sustituida tal como DMAP como catalizador para acelerar la reacción.

[0083] 2) Transformar el compuesto de fórmula (I) donde Y representa $(CH_3)_3COC(O)N$ en el compuesto de fórmula (XII) en condiciones ácidas o de pirólisis, donde las definiciones de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 para la fórmula (XII) son las mismas que las de la fórmula (I). La condición ácida puede ser ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfónico o sistema de cloruro de acetilo más alcohol.

[0084] 3) Poner en contacto el compuesto de fórmula (XII) con XR^9 para obtener el compuesto de fórmula (I) donde Y representa NR^9 y la definición de R^9 es la misma que la de la fórmula (I) (excepto en que R^9 representa H), X representa Cl, Br, I, Oms u Ots. Durante la reacción, se pueden usar bases orgánicas tales como trietilamina, trimetilamina, piridina, piridina sustituida o bases inorgánicas tales como carbonato sódico, carbonato potásico para acelerar la reacción, y disolventes adecuados para la reacción comprenden acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano o etilenglicol dimetil éter.

[0085] El experimento de inhibición de tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico celular (EGFR-TK) (que sigue el protocolo que se describe en ZD1839, un inhibidor de tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico Específico (EGFR), induce la formación de heterodímeros inactivos EGFR/HER2 y EGFR/HER3 y previene la señalización de heregulina en células de cáncer de mama que sobreexpresan HER2, Judit Anido, et.al. Clinical Cancer Research, 2003, 9, 1274-1283).

[0086] 1) células A431 se cultivaron en un medio que se preparó por adición de FCS al 10 % en otro medio que comprendía DMEM al 50 % y F12 al 50 %.

[0087] 2) Las células A431 desarrolladas en placas de seis pocillos se cultivaron en un medio sin suero durante 24 horas, y durante el período de 24 horas el medio se rellenó una vez después de 12 horas.

[0088] 3) una solución que contiene un compuesto a evaluar se añadió a las células A431 y las células se cultivaron durante 2 horas, complementando dos veces con un medio sin el compuesto, y a continuación se añadió EGF (100 ng/pocillo), y se cultivó durante 5 minutos.

[0089] 4) se preparó homogenado de células A431 con tampón Laemili que comprende dodecil sulfonato sódico al 2 % (SDS), 2-mercaptoetanol al 5 %, glicerol al 10 %, y el valor del pH fue 6,8.

[0090] 5) El homogenado de células A431 se calentó durante 5 minutos a 100 °C.

[0091] 6) proteínas en los homogenados de células A431 se separaron con el método PAGE y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa, y se obtuvo una lectura por infrarrojos.

[0092] 7) Fórmula para el cálculo del porcentaje de inhibición:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{\text{lectura con lector de infrarrojos (muestra)}}{\text{lectura con lector de infrarrojos (blanco)}} \right] \times 100$$

[0093] Los resultados de la medida parcial de una sola de para una sola concentración se enumeran en la Tabla 3 (selección preliminar). Los resultados de la medida de CE₅₀ de algunos compuestos se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 3

Actividad inhibitoria (porcentaje de inhibición) de algunos compuestos de Ejemplos con concentración de 3 μM frente a fosforilación de EGFR-TK de células A431 estimuladas con EGF

Compuesto	Porcentaje de inhibición (%)	Compuesto	Porcentaje de inhibición (%)	Compuesto	Porcentaje de inhibición (%)
Ejemplo 1	NA	Ejemplo 3	85	Ejemplo 4	78
Ejemplo 5	73	Ejemplo 6	24	Ejemplo 7	65
Ejemplo 8	NA	Ejemplo 30	55	Ejemplo 31	33
Ejemplo 32	87	Ejemplo 33	94	Ejemplo 34	68
Ejemplo 35	23	Ejemplo 36	57	Ejemplo 37	82
Ejemplo 38	94	Ejemplo 40	89	Ejemplo 41	71
Ejemplo 43	91	Ejemplo 50	95	Ejemplo 51	94
Ejemplo 72	97	Ejemplo 73	82	Ejemplo 105	44
Ejemplo 107	52	Ejemplo 110	59	Ejemplo 118	41
Ejemplo 132	64	Ejemplo 134	59	Ejemplo 141	91
Ejemplo 143	96	Ejemplo 144	89	Ejemplo 150	46

Nota: NA = Ninguna actividad

Tabla 4

Actividad inhibitoria (CE₅₀) de algunos compuestos de Ejemplos frente a fosforilación de EGFR-TK de células A431 estimuladas con EGF

Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
Ejemplo 3	0,15	Ejemplo 4	0,58	Ejemplo 7	0,4
Ejemplo 32	0,09	Ejemplo 33	0,038	Ejemplo 34	0,76
Ejemplo 36	0,98	Ejemplo 41	0,30	Ejemplo 65	0,23
Ejemplo 141	0,28	Ejemplo 143	0,16	Ejemplo 110	0,9

[0094] El experimento de inhibición irreversible de tirosina quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico celular (EGFR-TK).

[0095] 1) células A431 se cultivaron en un medio que se preparó por adición de FCS al 10 % en otro medio que comprendía DMEM al 50 % y F12 al 50 %.

[0096] 2) Las células A431 desarrolladas en placas de seis pocillos se cultivaron en un medio sin suero durante 24 horas, y durante el periodo de 24 horas el medio se rellenó una vez después de 12 horas.

10 [0097] 3) una solución que contiene un compuesto a evaluar se añadió a las células A431 y las células se cultivaron durante 2 horas, complementando dos veces con un medio sin el compuesto, y a continuación se añadió EGF (100 ng/pocillo), y se cultivó durante 5 minutos.

15 [0098] 4) se preparó homogenado de células A431 con tampón Laemili que comprende dodecil sulfonato sódico al 2 % (SDS), 2-mercaptoetanol al 5 %, glicerol al 10 %, y el valor del pH fue 6,8.

[0099] 5) El homogenado de células A431 se calentó durante 5 minutos a 100 °C.

20 [0100] 6) proteínas en los homogenados de células A431 se separaron con el método PAGE y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa, y se obtuvo una lectura por infrarrojos.

[0101] 7) Fórmula para el cálculo del porcentaje de inhibición:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{\text{lectura con lector de infrarrojos (medicina)}}{\text{lectura con lector de infrarrojos (blanco)}} \right] \times 100 \%$$

[0102] 8) Fórmula para el cálculo del porcentaje de recuperación:

$$\% \text{ de recuperación} = 100 - \% \text{ de inhibición}$$

[0103] Parte de los resultados se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5

Propiedad irreversible de algunos compuestos de Ejemplos frente a fosforilación de EGFR-TK de células A431 estimuladas con EGF

Compuesto	CE ₅₀ (µM)	Porcentaje de inhibición (%)	Porcentaje de recuperación (%)	Propiedad
Ejemplo 32	0,9	78	22	Inhibidor irreversible
Ejemplo 33	0,038	89	11	Inhibidor irreversible

[0104] Siguiendo el procedimiento de las bibliografías, se midió la actividad inhibitoria de algunos compuestos de Ejemplos frente a fosforilación de TK del receptor Her-2 de células BT474 estimuladas con Her-2, y parte de los resultados se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6

Actividad inhibitoria de algunos compuestos de Ejemplos frente a fosforilación de TK del receptor Her-2 de células BT474 estimuladas con Her-2

Compuesto	CE ₅₀ (µM)	Compuesto	CE ₅₀ (µM)	Compuesto	CE ₅₀ (µM)
Ejemplo 43	0,35	Ejemplo 72	0,82	Ejemplo 73	1,7
Ejemplo 105	0,48	Ejemplo 108	0,18	Ejemplo 150	0,26

[0105] Ensayo de inhibición del crecimiento celular (Ensayo con MTS)

[0106] 1. Cepa celular y reactivos

[0107] A431: cepa de células de adenocarcinoma epitelial humano; LoVo: cepa de células de cáncer colorrectal humano; BT474: cáncer de mama; SK-Br-3: cáncer de mama; solución de SIT (SIGMA); solución de cultivo de RPMI1640; tampón de ácido fosfórico; Dimetil Sulfoxido (DMSO); solución de de MTS (Promega), placas de cultivo de 96 pocillos, compuestos anticáncer.

5

[0108] 2. Medida

[0109] Las células que se han mencionado anteriormente se cultivaron durante varios días (RPMI 1640, suero bovino al 10 %), se recogieron y se suspendieron en medio sin suero de RPMI1640-SIT, se implantaron en placas de cultivo celular de 96 pocillos con cada placa conteniendo 20.000 células/100 microlitros. Las células se cultivaron durante una noche en la condición de CO₂ al 5 % y 37 °C. Al día siguiente, los compuestos anticáncer (entre 3 y 10 mM) se disolvieron con Dimetil Sulfoxido (DMSO) como solución madre, y se usó Adriamicina como control positivo, DMSO como control negativo. De acuerdo con el diseño experimental, la solución madre se diluyó y se añadió a la placa de cultivo celular de 96 pocillos, se cultivó durante 48 horas en la condición de CO₂ al 5 % y 37 °C. Posteriormente, se añadieron 20 ml de solución de MTS a cada pocillo de la placa de cultivo celular de 96 pocillos y se cultivo durante otras 2 a 4 horas en la condición de CO₂ al 5 % y 37 °C. La absorbencia se leyó a una longitud de onda de 490 nm, y se convirtió en tasa de supervivencia celular.

[0110] Fórmula para el cálculo del porcentaje de inhibición:

20

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{\text{lectura con lector de infrarrojos (medicina)}}{\text{lectura con lector de infrarrojos (blanco)}} \right] \times 100 \%$$

[0111] Para cada concentración, se tomaron dos medidas y se obtuvo el promedio. Parte de los resultados se enumeran en Tablas 7, 8 y 9.

25

Tabla 7

Actividad de inhibición del crecimiento (CE₅₀) de algunos compuestos de Ejemplos frente a células A431

Compuesto	CE ₅₀ (µM)	Compuesto	CE ₅₀ (µM)	Compuesto	CE ₅₀ (µM)
Ejemplo 3	2	Ejemplo 4	1,8	Ejemplo 7	5
Ejemplo 32	0,6	Ejemplo 33	0,10	Ejemplo 34	13
Ejemplo 36	30	Ejemplo 38	0,014	Ejemplo 41	1,5
Ejemplo 42	0,12	Ejemplo 43	0,11	Ejemplo 50	0,15
Ejemplo 51	0,12	Ejemplo 72	0,09	Ejemplo 73	0,63
Ejemplo 118	1,9	Ejemplo 134	0,9	Ejemplo 108	3,0
Ejemplo 154	0,11	Tarceva	0,45	Ejemplo 143 Lapatinib	0,25 1,19

Tabla 8

Actividad de inhibición del crecimiento (CE₅₀) (en µM) de algunos compuestos de Ejemplos frente a células BT474 y SK-Br-3

Compuesto	BT474	SK-Br-3
Ejemplo 48	0,61	0,52
Ejemplo 72	1,31	0,80
Ejemplo 73	21,48	2,31
Ejemplo 108	1,57	0,53
Lapatinib	0,12	0,07

Tabla 9

Actividad de inhibición del crecimiento (CE ₅₀) de algunos compuestos de Ejemplos frente a células LoVo de cáncer colorrectal					
Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)	Compuesto	CE ₅₀ (μM)
Ejemplo 42	3	Ejemplo 43	1,5	Ejemplo 38	1,6
Ejemplo 51	7,6	Ejemplo 72	1,8	Ejemplo 73	8,0
Ejemplo 108	7,0	Ejemplo 154	3,1	Adriamicina	1,5

[0112] Preparación de **1a**: 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

5 [0113] Clorhidrato de 4-piperidona hidratado (8,65 g), BOC₂O (12,2 g), NaHCO₃ (8,8 g) y NaCl (11,2 g) se disolvieron separadamente en una mezcla de tetrahidrofurano (80 ml) y agua (80 ml), se agitó a temperatura ambiente y se permitió reposar durante una noche para la separación de fases. La fase acuosa se extrajo una vez con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó para dar un sólido de color blanco (11,35 g).

10

[0114] Preparación de **1b**: 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0115] Siguiendo el procedimiento de preparación de 1a, excepto en que el clorhidrato de 4-piperidona se substituyó con clorhidrato de 3-oxopirrolidina, se preparó el compuesto del título.

15

[0116] Preparación de **1c**: 1-(2-metoxietil)piperidin-4-ona

20 [0117] Clorhidrato de 4-piperidona hidratado (8,65 g), CH₃OCH₂CH₂I (12,58 g) y K₂CO₃ (15,55 g) se disolvieron separadamente en una mezcla de tetrahidrofurano (80 ml) y agua (80 ml), se agitó a temperatura ambiente y se permitió reposar durante una noche para la separación de fases. La fase acuosa se extrajo una vez con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Finalmente el filtrado se evaporó al vacío para dar un producto oleoso.

[0118] Preparación de **2a**: 4-(2-metoxi-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

25

[0119] Hidróxido sódico (4,56 g, 0,114 mol) se disolvió en alcohol (210 ml), y se añadió con agitación una solución alcohólica que contenía acetato de dimetoxi fosforil metilo (11,4 g, 0,062mol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. 1-(terc-butoxi carboxil)piperidil-4-ona (11,35 g, 0,057mol) se añadió con agitación a temperatura ambiente, y la reacción se dejó en reposo durante una noche. A continuación, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico diluido hasta que el valor de pH fue 4, se filtró, se concentró, se disolvió con agua y cloroformo. La fase de cloroformo se obtuvo después de la separación de fases. La fase acuosa se extrajo una vez con cloroformo. La fase de cloroformo se combinó, se lavó una vez con agua salina con agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto del título.

30

35 [0120] Preparación de **2b**: 2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetato de metilo

[0121] Siguiendo el procedimiento de preparación de 2a, excepto en que 4-oxopiperidina 1-carboxilato de terc-butilo se substituyó con (1-(2-metoxi)etil-4-oxopiperidina, se preparó el compuesto del título

40 [0122] Preparación de **2c**: (E/Z)-3-(2-metoxi-2-oxoetiliden)pirrolidina carboxilato de terc-butilo

[0123] Siguiendo el procedimiento de preparación de 2a, excepto en que 4-oxopiperidina 1-carboxilato de terc-butilo se substituyó con 3-oxopirrolina 1-carboxilato de terc-butilo, se preparó el compuesto del título

45 [0124] Preparación de **3a**: ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-iliden)acético

[0125] El 4-(2-metoxi-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo obtenido anteriormente se añadió a tetrahidrofurano (60 ml), metanol (60 ml) e hidróxido de litio 1 N (60 ml), con agitación a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante una noche. A continuación, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N hasta que el valor de pH fue 4, se extrajo tres veces con diclorometano y a continuación se combinó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó una vez con agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Finalmente el filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto del título.

50

[0126] Preparación de **3b**: ácido 2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acético

[0127] Siguiendo el procedimiento de preparación de 3a, excepto en que 4-(2-metoxi-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se substituyó con 2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetato de metilo, se preparó el compuesto del título

[0128] Preparación de **3c**: ácido (E)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-iliden)acético

[0129] Siguiendo el procedimiento de preparación de 3a, excepto en que 4-(2-metoxi-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo se substituyó con (E/Z)-3-(2-metoxi-2-oxoetiliden)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, se preparó el compuesto del título

[0130] Preparación de **4a**: N⁴-(3-etinilfenil)quinazolina-4,6-diamina

[0131] 2 g de polvo de hierro se sumergieron en ácido clorhídrico diluido durante 30 min, se filtró y se lavó con agua. Posteriormente, el polvo de hierro obtenido, 0,1 g de N-(3-acetileno-fenil)-6-nitroquinazolina-4-amina, 25 ml de solución de alcohol-agua (agua: alcohol = 1:2), y 0,3 ml de ácido acético se añadieron en un matraz de cuatro bocas, con agitación mecánica de calentamiento reflujo durante una hora. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró y se añadió acetato de etilo, se lavó tres veces con ácido clorhídrico. La fase de ácido clorhídrico se combinó y se alcalinizó con Na₂CO₃ hasta que el valor de pH fue 9, se extrajo tres veces con acetato de etilo y a continuación se combinó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó una vez con agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Finalmente el filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto del título.

[0132] Siguiendo el procedimiento de preparación de 4a, se prepararon los compuestos de 4b-4r.

[0133] Preparación de **4b**: N⁴-(4-(benciloxi)-3-clorofenil)quinazolina-4,6-diamina

[0134] Preparación de **4c**: N⁴-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenil)quinazolina-4,6-diamina

[0135] Preparación de **4d**: N⁴-(4-(3-bromobenciloxi)-3-clorofenil)quinazolina-4,6-diamina

[0136] Preparación de **4e**: N⁴-(4-(3-metoxibenciloxi)-3-clorofenil)quinazolina-4,6-diamina

[0137] Preparación de **4f**: N⁴-(4-(3-etoxibenciloxi)-3-clorofenil)quinazolina-4,6-diamina

[0138] Preparación de **4g**: N⁴-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)quinazolina-4,6-diamina

[0139] Preparación de **4h**: N⁴-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-7-fluoroquinazolina-4,6-diamina

[0140] Preparación de **4i**: N⁴-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-7-metoxiquinazolina-4,6-diamina

[0141] Preparación de **4j**: N⁴-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-7-etoxiquinazolina-4,6-diamina

[0142] Preparación de **4k**: N⁴-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-4,6-diamina

[0143] Preparación de **4l**: N⁴-(4-(3-clorobenciloxi)-3-clorofenil)-7-metoxiquinazolina-4,6-diamina

[0144] Preparación de **4m**: N⁴-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-7-metoxiquinazolina-4,6-diamina

[0145] Preparación de **4n**: N⁴-(1-bencil-1H-indol-5-il)quinazolina-4,6-diamina

[0146] Preparación de **4o**: N⁴-(1-(3-fluorobencil)-1H-indol-5-il)-7-metoxiquinazolina-4,6-diamina

[0147] Preparación de **4p**: N⁴-(1-bencil-1H-indol-5-il)-7-(2-metoxietoxi)quinazolina-4,6-diamina

[0148] Preparación de **4q**: 7-etoxi-N⁴-(3-metoxi-4-fenoxifenil)quinazolina-4,6-diamina

[0149] Preparación de **4r**: 7-etoxi-N⁴-(4-(4-fluorofenoxi)-3-metoxifenil)quinazolina-4,6-diamina

Ejemplo 1

[0150] 4-(2-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0151] 1 g de ácido 2-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidina-4-iliden)acético se añadió a 20 ml de THF anhidro en un matraz de una boca (100 ml). La solución se disolvió con agitación y se enfrió con baño con agua con sal. A continuación se añadieron 0,6 ml de cloroformiato de isobutilo y 0,5 ml de N-metilmorfolina con agitación durante 20 min. Se disolvieron 1,046 g de N⁺-(3-etinil fenil)quinazolina-4, 6 diamina en 10 ml de piridina (secado sobre tamiz molecular) y se añadieron 0,4 ml de N-metilmorfolina. La mezcla se añadió en el matraz en baño con hielo con agitación. Después de la reacción, el disolvente se evaporó al vacío y se separó con cloroformo y agua. La fase de cloroformo se lavó una vez con agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se evaporó al vacío para dar un producto en bruto que se recrystalizó a partir de isopropanol, MS (impacto de electrones) 482 M⁺.

10

Ejemplo 2

[0152] trifluoroacetato de N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida

15 **[0153]** Éster terc-butil-((4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il-aminocarbonil)-metilen)piperidina-1-carboxílico (92 mg, 0,38 mmol) se disolvió en 10 ml de solución anhidra de TFA/DCM al 20 % y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se evaporó al vacío, se secó al vacío para dar un sólido espumoso de color blanquecino, MS: 384 (M+1).

Ejemplo 3

20

[0154] N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida

[0155] Trifluoroacetato de N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se lavó una vez separadamente solución saturada de Na₂CO₃ y agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se evaporó al vacío para dar un producto, MS (impacto de electrones) 384 (M+1).

25

Ejemplo 4

30 **[0156]** N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida

[0157] N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida (20 mg, 0,046 mmol), yoduro de metilo (8,0 mg, 0,056 mmol), carbonato potásico anhidro (17 mg) y acetonitrilo (5 ml) se añadieron en un matraz de una boca (50 ml), con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la reacción, la solución se filtró, se evaporó al vacío para dar un sólido. El sólido se purificó con TLC (placa de gel de sílice plate con un espesor de 500 µm, desarrollador: cloroformo a metanol es 95:5), MS: 398 (M+1).

35

[0158] Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se prepararon los compuestos del Ejemplo 5-8.

Ejemplo 5

[0159] 2-(1-etilpiperidin-4-iliden)-N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)acetamida MS: 412 (M+1)

Ejemplo 6

45

[0160] 2-(1-bencilpiperidin-4-iliden)-N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)acetamida MS: 474 (M+1)

Ejemplo 7

50 **[0161]** N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 440 (M-1)

Ejemplo 8

[0162] 2-(4-(2-(4-(3-Etinilfenilamino)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidin-1-il)acetato de metilo MS: 454 (M⁺)

55

Ejemplo 9

[0163] N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-isopropilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 426 (M+1)

Ejemplo 10

[0164] N-(4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 428 (M+1)

[0165] Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se prepararon los compuestos del Ejemplo 11-29.

65

Ejemplo 11

[0166] 4-(2-oxo-2-(4-(fenilamino)quinazolin-6-ilamino)etiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 459 (M+)

5 Ejemplo 12

[0167] 4-(2-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 511 (M⁺)

10 Ejemplo 13

[0168] 4-(2-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 539 (M+1)

15 Ejemplo 14

[0169] (S)- 4-(2-oxo-2-(4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-ilamino)etiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 487 (M+)

20 Ejemplo 15

[0170] (R)- 4-(2-oxo-2-(4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-ilamino)etiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 487 (M+)

25 Ejemplo 16

[0171] 4-(2-(4-(3-clorofenilamino)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 493 (M⁺)

30 Ejemplo 17

[0172] 4-(2-(4-(3-clorofenilamino)-7-fluoroquinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 511 (M⁺)

35 Ejemplo 18

[0173] 4-(2-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 568 (M+1)

40 Ejemplo 19

[0174] 4-(2-(4-(3-bromofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 582 (M+1)

45 Ejemplo 20

[0175] 4-(2-(4-(3-bromofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 612 (M+1)

50 Ejemplo 21

[0176] 4-(2-(4-(1H-indol-5-ilamino)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 498 (M⁺)

55 Ejemplo 22

[0177] 4-(2-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 512 (M⁺)

60 Ejemplo 23

[0178] 4-(2-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 541 (M⁺)

Ejemplo 24

[0179] 4-(2-(4-(1 H-indol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 528 (M⁺)

5

Ejemplo 25

[0180] 4-(2-(4-(3-bromofenilamino)-7-(3-metoxipropoxi)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 626 (M⁺)

10

Ejemplo 26

[0181] 4-(2-(4-(3-bromofenilamino)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 681 (M⁺)

15

Ejemplo 27

[0182] 4-(2-(4-(3-etinilfenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 557 (M+1)

20

Ejemplo 28

[0183] 4-(2-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 585 (M⁺)

25

Ejemplo 29

[0184] 4-(2-(4-(1 H-indol-5-ilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo MS: 572 (M⁺)

30

[0185] Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, 3, se prepararon los compuestos del Ejemplo **30-50**.

Ejemplo 30

[0186] N-(4-(3-clorofenilamino)-7-fluoroquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 411 (M+1)

35

Ejemplo 31

[0187] N-(4-(fenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 359 (M+1)

40

Ejemplo 32

[0188] N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 410 (M⁺)

45

Ejemplo 33

[0189] N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 438 (M⁺)

Ejemplo 34

50

[0190] (S)-N-(4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 387 (M+)

Ejemplo 35

[0191] (R)-N-(4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 387 (M+)

55

Ejemplo 36

[0192] N-(4-(3-clorofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 393 (M⁺)

60

Ejemplo 37

[0193] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 581 (M⁺)

65

Ejemplo 38

[0194] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 467 (M⁺)

5 **Ejemplo 39**

[0195] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 482 (M⁺)

Ejemplo 40

10

[0196] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 512 (M+1)

Ejemplo 41

15

[0197] N-(4-(1H-indol-5-ilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 398 (M+1)

Ejemplo 42

[0198] N-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 413 (M⁺)

20

Ejemplo 43

[0199] N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 441 (M+1)

25 **Ejemplo 44**

[0200] N-(4-(1H-indol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 428 (M+1)

Ejemplo 45

30

[0201] (S)-N-(7-metoxi-4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 417 (M+)

Ejemplo 46

35

[0202] (R)-N-(7-metoxi-4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 417 (M+)

Ejemplo 47

[0203] N-(4-(3-etinilfenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 457 (M⁺)

40

Ejemplo 48

[0204] N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 485,5 (M⁺)

45

Ejemplo 49

[0205] N-(4-(3-etinilfenilamino)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 526 (M+1)

50 **Ejemplo 50**

[0206] N-(4-(3-etinilfenilamino)-7-(3-metoxipropoxi)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 471 (M+1)

[0207] Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se prepararon los compuestos del Ejemplo 51-83.

55

Ejemplo 51

[0208] N-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 427 (M+1)

60 **Ejemplo 52**

[0209] N-(7-etoxi-4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 455 (M⁺)

Ejemplo 53

[0210] 2-(1-etilpiperidin-4-iliden)-N-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)acetamida MS: 441 (M⁺)

5 **Ejemplo 54**

[0211] N-(7-etoxi-4-(3-etinilfenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 441 (M⁺)

Ejemplo 55

10

[0212] N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 452 (M⁺)

Ejemplo 56

15

[0213] N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 466 (M+1)

Ejemplo 57

20

[0214] N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 496 (M+1)

Ejemplo 58

[0215] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-ilide)acetamida MS: 482 (M+1)

25 **Ejemplo 59**

[0216] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 496 (M+1)

Ejemplo 60

30

[0217] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 526 (M⁺)

Ejemplo 61

35

[0218] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-(3-metoxipropil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 540 (M⁺)

Ejemplo 62

40

[0219] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 496 (M+1)

Ejemplo 63

45

[0220] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 510 (M+)

Ejemplo 64

50

[0221] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 540 (M+)

Ejemplo 65

55

[0222] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 526 (M⁺)

Ejemplo 66

60

[0223] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-(3-metoxipropoxi)quinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 540 (M⁺)

Ejemplo 67

65

[0224] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-(3-(dimetilamino)propoxi)quinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 552 (M⁺)

65

Ejemplo 68

[0225] N-(4-(3-bromofenilamino)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 595 (M+1)

5

Ejemplo 69

[0226] N-(4-(3-clorofenilamino)-7-fluoroquinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 425 (M⁺)

10 **Ejemplo 70**

[0227] N-(4-(3-clorofenilamino)-7-fluoroquinazolin-6-il)-2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 439 (M⁺)

Ejemplo 71

15

[0228] N-(4-(3-clorofenilamino)-7-fluoroquinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 469 (M⁺)

Ejemplo 72

20 **[0229]** N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 455 (M⁺)

Ejemplo 73

25 **[0230]** N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 499 (M⁺)

Ejemplo 74

30 **[0231]** N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 469 (M⁺)

Ejemplo 75

[0232] N-(4-(1H-indol-5-ilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 412 (M+1)

35 **Ejemplo 76**

[0233] N-(4-(1H-indol-5-ilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 426 (M+1)

Ejemplo 77

40

[0234] N-(4-(1H-indol-5-ilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 456 (M⁺)

Ejemplo 78

45 **[0235]** (S)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)-N-(4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-il)acetamida MS: 401 (M+)

Ejemplo 79

50 **[0236]** (S)-2-(1-etilpiperidin-4-iliden)-N-(4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-il)acetamida MS: 415 (M+)

Ejemplo 80

[0237] (S)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)-N-(4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-il)acetamida MS: 445 (M+)

55 **Ejemplo 81**

[0238] (S)-N-(7-(2-metoxietoxi)-4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 537 (M+)

Ejemplo 82

60

[0239] N-(4-(1H-indol-5-ilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 472 (M+1)

Ejemplo 83

65 **[0240]** N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(pirrolidin-3-iliden)acetamida MS: 423 (M+1)

Ejemplo 84

[0241] Compuesto de comparación **A**: N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)propionamida [0243] N⁴-(3-acetilenilfenil)quinazolina-4,6-diamina (100 mg, 0,32 mmol), piridina (0,3 ml) y DMAP (20 mg) se disolvieron en 10 ml de solución anhidra de THF y se añadieron en un matraz de reacción gota a gota. La solución se enfrió a 5 °C, se añadió cloruro de propionilo (33 mg, 0,35 mmol), se retiró el baño con hielo, se agitó a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío para dar un sólido de color amarillo que se disolvió con acetato de etilo, se lavó una vez separadamente con solución saturada de Na₂CO₃, ácido acético al 10 % y agua saturada con sal. La fase orgánica se secó, se filtró, se secó por centrifugación para dar un producto en bruto que se purificó con TLC para dar un producto de color blanquecino.

Ejemplo 85

[0242] Compuesto de comparación **B**: N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)acrilamida [0245] siguiendo el procedimiento del Ejemplo 84 excepto en que el cloruro de propionilo se sustituyó con cloruro de acrilóilo, se preparó el compuesto del título.

Ejemplo 86

[0243] Compuesto de comparación **C**: N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-3-metilbut-2-enamida.

[0244] Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 84 excepto en que el cloruro de propionilo se sustituyó con cloruro de 3-metil-but-2-en-acilo, se preparó el compuesto del título

Ejemplo 87

[0245] N-(7-metoxi-4-(2-fenilciclopropilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida

[0246] 1) Preparación de clorhidrato de cloruro de 2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetilo

2,4 g de ácido 2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acético se disolvieron en 20 ml de cloruro de tionilo, se calentó a reflujo durante 2 horas, se evaporó a presión reducida para retirar el cloruro de tionilo y proporcionar un producto sólido.

2) Preparación de N-(7-metoxi-4-(2-fenilciclopropilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 84, el compuesto del título se preparó al poner en contacto clorhidrato de cloruro de 2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetilo con N⁴-(7-metoxi-4-(2-fenilciclopropilamino)quinazolin-4,6-diamina.

Ejemplo 88

[0250] N¹-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-N⁴-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)fumaramida

79 mg de N¹-(4-(3-bromofenil)quinazolin-4,6-diamina, 39 mg de anhídrido maleico y 15 ml de THF se añadieron en un matraz una boca (50 ml), se calentó a reflujo. Después de la reacción, la solución se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en capa fina. El producto puro se disolvió con THF anhidro, se añadió amino etoxi alcohol y se enfrió en un baño de hielo. Posteriormente, una solución de THF que contenía DCC se añadió gota a gota, se retiró el baño de agua y se calentó a reflujo continuado durante un día. Después de la reacción, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se evaporó al vacío para dar un producto en bruto. 105 mg del producto en bruto se disolvieron con 20 ml de piridina, se añadieron 400 mg de cloruro p-metil benceno sulfónico con agitación a temperatura ambiente. Después de la reacción, el disolvente se retiró y el residuo se disolvieron con acetato de etilo, se lavó una vez con solución saturada de Na₂CO₃, HCl 1 N y solución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se evaporó al vacío para dar un producto. El producto se disolvió con 10 ml de piridina, se añadió dimetilamina con agitación a temperatura ambiente. Después de la reacción, el disolvente se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en capa fina, MS (impacto de electrones) 528 M⁺.

Ejemplo 89

[0252] N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etilamino)acetil)piperidin-4-iliden)acetamida

40 mg de N-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidina-4-iliden)acetamida y 10 ml de THF se añadieron en un matraz de una boca (50 ml), se enfrió en un baño de hielo, se añadieron 0,01 ml de cloroacético

cloruro y 0,02 ml de trietilamina (secado sobre tamiz molecular) con agitación a temperatura ambiente. Después de la reacción, el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y una vez con agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se evaporó al vacío para dar un producto en bruto (30 mg). El producto en bruto se disolvió con 10 ml de acetonitrilo, se añadieron 7,3 mg (0,07 mmol) de amino etoxil alcohol y 0,02 ml de trietilamina (secado sobre tamiz molecular) con agitación a temperatura ambiente. Después de la reacción, el disolvente se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en capa fina, MS (impacto de electrones) 581 M⁺.

[0254] Siguiendo el procedimiento de las bibliografías, se prepararon los compuestos del Ejemplo 90-101.

10

Ejemplo 90

[0255] N⁴-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina-4,6-diamina

15 **Ejemplo 91**

[0256] N⁴-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenil)-7-(3-metoxipropoxi)quinazolina-4,6-diamina

Ejemplo 92

20

[0257] N⁴-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-7-etoxiquinazolina-4,6-diamina

Ejemplo 9325 [0258] N⁴-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-7-metoxiquinazolina-4,6-diamina**Ejemplo 94**

[0259] N⁴-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-7-fluoroquinazolina-4,6-diamina

30

Ejemplo 95

[0260] N⁴-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)quinazolina-4,6-diamina

35 **Ejemplo 96**

[0261] 7-metoxi-N⁴-(3-metoxi-4-fenoxifenil)quinazolina-4,6-diamina

Ejemplo 97

40

[0262] 7-metoxi-N⁴-(4-(3-metoxifenoxi)fenil)quinazolina-4,6-diamina

Ejemplo 9845 [0263] N⁴-(2-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-7-metoxiquinazolina-4,6-diamina**Ejemplo 99**

[0264] N⁴-(4-(benciloxi)-3-clorofenil)-7-metoxiquinazolina-4, 6-diamina

50

Ejemplo 100

[0265] N⁴-(4-(3-clorobenciloxi)-3-fluorofenil)-7-metoxiquinazolina-4,6-diamina

55 **Ejemplo 101**

[0266] N⁴-(4-(3-cloro-4-fluorobenciloxi)fenil)-7-metoxiquinazolina-4,6-diamina

Ejemplo 102

60

[0267] 4-(2-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-ilamino)-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

[0268] 1 g de ácido 2-(1-(terc-butiloxicarbonil)piperidina-4-iliden)acético, 20 ml de THF anhidro se añadieron en un matraz de una boca (100 ml), se disolvió con agitación y se enfrió con baño de sal y hielo, a continuación se

añadieron 0,6 ml de cloroformoformiato de isobutilo y 0,5 ml de N-metilmorfolina, se agitó durante 20 mins. Se disolvieron 1,046 g de N⁴-(4-3-cloro-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)quinazolina-4,6 diamina con 10 ml de piridina (secado sobre tamiz molecular), se añadieron 0,4 ml de N-metilmorfolina, y la mezcla se añadió al matraz en baño de hielo con agitación. Después de la reacción, el disolvente se evaporó al vacío y se repartió con cloroformo y agua. La fase de cloroformo se lavó una vez con agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se evaporó al vacío para dar un producto en bruto que se recrystalizó en isopropanol, MS (impacto de electrones) 601 M+.

Ejemplo 103

10 **[0269]** trifluoroacetato de N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida

15 **[0270]** éster de butílico del ácido 4-((4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-il-aminocarbonil)-metilen)piperidina-1-carboxílico (92 mg, 0,38 mmol) se disolvió con 10 ml de solución anhidra de TFA/DCM al 20 % con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se evaporó al vacío, seco al vacío para dar un sólido espumoso de color blanquecino, MS: 501 (M+1).

Ejemplo 104

20 **[0271]** N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida

25 **[0272]** trifluoroacetato de N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida se disolvió con acetato de etilo, se lavó una vez con solución saturada de Na₂CO₃, y una vez con agua saturada con sal, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se evaporó al vacío para dar un producto, MS (impacto de electrones) 501 (M+1).

[0273] Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 104, los compuestos de 105-115 se prepararon.

30 Ejemplo 105

[0274] N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 548 (M+1)

35 Ejemplo 106

[0275] N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-7-(3-metoxipropoxi)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 605 (M+)

40 Ejemplo 107

[0276] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-etoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 544 (M⁺)

45 Ejemplo 108

[0277] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 531 (M+1)

50 Ejemplo 109

[0278] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-fluoroquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 519 (M+1)

55 Ejemplo 110

[0279] N-(7-metoxi-4-(3-metoxi-4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 512 (M+1)

Ejemplo 111

60 **[0280]** N-(7-metoxi-4-(4-(3-metoxifenoxi)fenilamino)quinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 511 (M⁺)

Ejemplo 112

[0281] N-(4-(2-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 531 (M+1)

5

Ejemplo 113

[0282] N-(4-(4-(benciloxi)-3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 531 (M+1)

10 **Ejemplo 114**

[0283] N-(4-(4-(3-clorobenciloxi)-3-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 547 (M⁺)

15 **Ejemplo 115**

[0284] N-(4-(4-(3-cloro-4-fluorobenciloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 548 (M+1)

20 **Ejemplo 116**

[0285] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida

[0286] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)quinazolin-6-il)-2-(1-piperidin-4-iliden)acetamida (20 mg, 0,046 mmol), yoduro de metilo (8,0 mg, 0,056 mmol), carbonato potásico anhidro (17 mg) y acetonitrilo (5 ml) se añadieron en un matraz de una boca (50 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la reacción, la solución se filtró, se evaporó al vacío para dar un sólido. El sólido se purificó con TLC (placa de gel de sílice con un espesor de 500 µm, desarrollador: cloroformo a metanol is 95: 5), MS: 515M+

30 **[0287]** Siguiendo el procedimiento del Ejemplo **116**, se prepararon los compuestos del Ejemplo **117-118**.

Ejemplo 117

[0288] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-etilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 558 (M⁺)

35

Ejemplo 118

[0289] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 588 (M⁺)

40

[0290] Siguiendo el procedimiento de las bibliografías, se prepararon los compuestos del Ejemplo **119-131**.

Ejemplo 119

45

[0291] 6-amino-4-(3-clorofenilamino)-7-metoxiquinolina-3-carbonitrilo

Ejemplo 120

50 **[0292]** 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinolina-3-carbonitrilo

Ejemplo 121

[0293] 6-amino-4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinolina-3-carbonitrilo

55

Ejemplo 122

[0294] 6-amino-4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinolina-3-carbonitrilo

Ejemplo 123

60

[0295] 6-amino-4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-etoxiquinolina-3-carbonitrilo

Ejemplo 124

65 **[0296]** 6-amino-7-etoxi-4-(3-etinilfenilamino)quinolina-3-carbonitrilo

Ejemplo 125

[0297] 6-amino-4-(3-bromofenilamino)-7-etoxiquinolina-3-carbonitrilo

5 **Ejemplo 126**

[0298] 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinolina-3-carbonitrilo

Ejemplo 127

10

[0299] 6-amino-4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-etoxiquinolina-3-carbonitrilo

Ejemplo 128

15 [0300] 4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-6-amino-7-metoxiquinolina-3-carbonitrilo

Ejemplo 129

[0301] 4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-6-amino-7-etoxiquinolina-3-carbonitrilo

20

Ejemplo 130

[0302] 6-amino-4-(4-(3-fluorofenoxi)-3-metoxifenilamino)-7-metoxiquinolina-3-carbonitrilo

25 **Ejemplo 131**

[0303] 6-amino-7-etoxi-4-(4-(3-fluorofenoxi)-3-metoxifenilamino)quinolina-3-carbonitrilo

[0304] Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 104, se prepararon los compuestos 132-145.

30

Ejemplo 132

[0305] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-metoxiquinolín-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida
MS: 554 (M+1)

35

Ejemplo 133

[0306] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolín-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida
MS: 568 (M+1)

40

Ejemplo 134

[0307] N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-metoxiquinolín-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida
MS: 571 (M⁺)

45

Ejemplo 135

[0308] N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolín-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida
MS: 586 (M+1)

50

Ejemplo 136

[0309] N-(4-(3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)fenilamino)-3-ciano-7-metoxiquinolín-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS:
558 (M+1)

55

Ejemplo 137

[0310] N-(4-(3-clorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolín-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 461 (M⁺)

60 **Ejemplo 138**

[0311] N-(4-(3-clorofenilamino)-3-ciano-7-metoxiquinolín-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 448 (M+1)

Ejemplo 139

[0312] N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-(2-metoxietoxi)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 510 (M+1)

5

Ejemplo 140

[0313] N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 480 (M+1)

10 **Ejemplo 141**

[0314] N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-metoxiquinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 466 (M+1)

15 **Ejemplo 142**

[0315] N-(3-ciano-7-etoxi-4-(3-etinilfenilamino)quinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 452 (M+1)

Ejemplo 143

20

[0316] N-(3-ciano-4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 438 (M+1)

Ejemplo 144

25 **[0317]** N-(4-(3-bromofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 506 (M⁺)

Ejemplo 145

30 **[0318]** N-(4-(3-bromofenilamino)-3-ciano-7-metoxiquinolin-6-il)-2-(piperidin-4-iliden)acetamida MS: 493 (M+1)

[0319] Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 116, se prepararon los compuestos **146-154**.

Ejemplo 146

35

[0320] N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 494 (M+1)

Ejemplo 147

40

[0321] N-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 537 (M⁺)

Ejemplo 148

45

[0322] N-(3-ciano-7-etoxi-4-(3-etinilfenilamino)quinolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 466 (M+1)

Ejemplo 149

50 **[0323]** N-(3-ciano-7-etoxi-4-(3-etinilfenilamino)quinolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 510 (M+1)

Ejemplo 150

55 **[0324]** N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 582 (M+1)

Ejemplo 151

60

[0325] N-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 626 (M+1)

Ejemplo 152

65 **[0326]** N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-2-(1-metilpiperidin-4-iliden)acetamida MS: 600 (M+1)

Ejemplo 153

[0327] N-(4-(4-(3-fluorobenciloxi)-3-clorofenilamino)-3-ciano-7-etoxiquinolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 643 (M⁺)

5

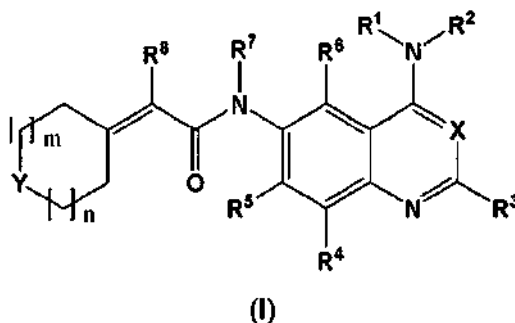
Ejemplo 154

[0328] N-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-il)-2-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-iliden)acetamida MS: 471 (M⁺)

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

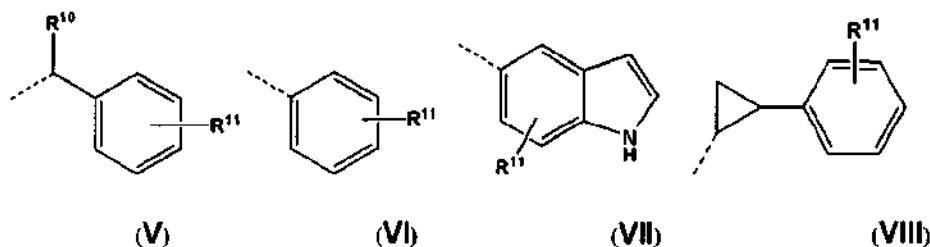
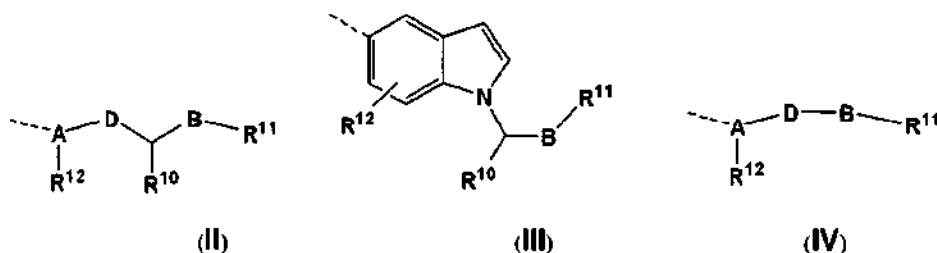
donde

X representa N, C-CN, o CH;

Y representa CH₂, S, O, o N-R⁹;

10 R¹, R³, R⁷ y R⁸ representan independientemente H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

R² representa un grupo seleccionado entre las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII);



15 R⁴ y R⁶ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, OH, F, Cl, Br, OCF₃, o trifluorometilo;

R⁵ se selecciona en cada caso independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₆, OH, Oalquilo C₁₋₆, OCF₃, OCF₂CH₃, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, 1-pirrolinilo, 1-piperidilo, 4-morfolinilo, Cl, Br, trifluorometilo, O(CH₂)₂₋₄Oalquilo C₁₋₆, O(CH₂)₂₋₄OCF₃, O(CH₂)₂₋₄NH(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄O, (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄O, (4-morfolinil)(CH₂)₂₋₄O, NHC(O)H, NHC(O)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄OH, N(alquilo C₁₋₆)C(O)O(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)OH, NHC(O)Oalquilo C₁₋₆, OC(O)NH(alquilo C₁₋₆), OC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-imidazolil)(CH₂)₂₋₄O, (pirazolil)(CH₂)₂₋₄O, (triazolil)(CH₂)₂₋₄OC(O), o Ar(CH₂)₁₋₄O;

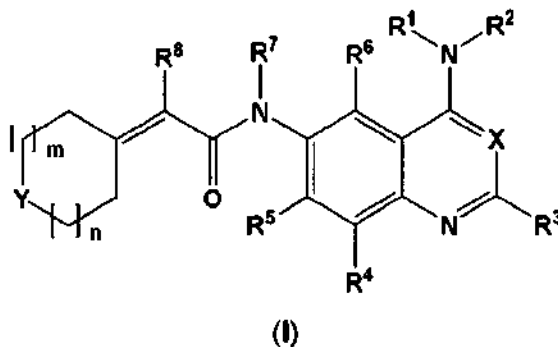
R⁹ se seleccionan cada caso independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, CF₃, CF₂CH₃, (CH₂)₂₋₄OH, (CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₄NH(alquilo C₁₋₆), (CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₄, (1-piperidil)(CH₂)₁₋₄, (4-morfolinil)(CH₂)₁₋₄, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄OH, C(O)(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₆C(O), (1-piperidil)(CH₂)₁₋₆C(O), (4-morfolinil)(CH₂)₁₋₄C(O), C(O)Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (CH₂)₁₋₄C(O)Oalquilo C₁₋₆, o Ar(CH₂)₁₋₄;

R¹⁰ representa H, alquilo C₁₋₆, o uno o dos F;

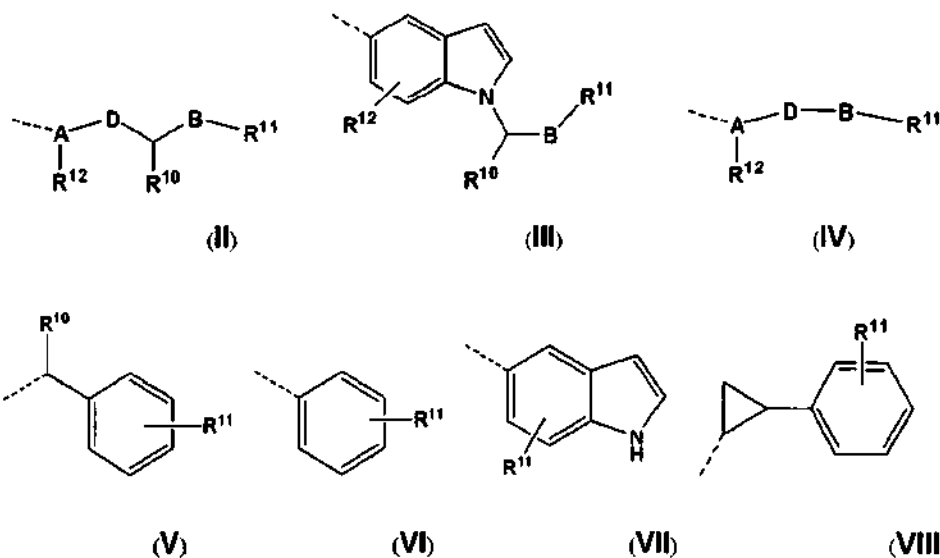
30 R¹¹, R¹² representan independientemente H, o 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CN, NO₂, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂CH₃, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OC(O)alquilo C₁₋₄, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, COOH, C(O)alquilo C₁₋₄, S(O)alquilo C₁₋₄, SO₂alquilo C₁₋₄, SO₂NHalquilo C₁₋₄, o SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

A y B representan independientemente un anillo aromático;
 Ar es un fenilo, un fenilo sustituido o piridilo;
 D representa O, S, NH, o metileno; y
 m y n representan independientemente un número entero de 0 a 4.

- 5
 2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^1 , R^3 , R^4 , R^6 y R^7 representan independientemente H; y R^8 representa H, CH_3 , o CH_2CH_3 .
3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^5 se selecciona en cada caso independientemente entre H, F, OCF_3 , Oalquilo C_{1-4} , $O(CH_2)_{2-3}$ Oalquilo C_{1-4} , $O(CH_2)_{2-3}N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, 2-(1-pirrolinil)etoxilo, 2-(1-piperidil)etoxilo, 2-(4-morfolinil)etoxilo, 3-(1-pirrolinil)propiloxilo, 3-(1-piperidil)propiloxilo, 3-(4-morfolinil)propiloxilo, $Ph(CH_2)_{1-4}O$, o $Py(CH_2)_{1-4}O$.
- 10
 4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y representa $N-R^9$, y R^9 se selecciona en cada caso independientemente entre H, CF_3 , alquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{2-4}OH$, $(CH_2)_{2-4}$ Oalquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{2-4}N$ (alquilo C_{1-6}) $_2$, (1-pirrolinil)- $(CH_2)_{2-4}$, (1-piperidil)- $(CH_2)_{2-4}$, (4-morfolinil)- $(CH_2)_{2-4}$, $C(O)$ Oalquilo C_{1-6} , $(CH_2)_{1-4}(O)$ Oalquilo C_{1-6} , $Ph(CH_2)_{1-4}$, o $Py(CH_2)_{1-4}$.
- 15
 5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde m y n representan independientemente 0, 1 o 2.
- 20
 6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto inhibe la actividad de proteína tirosina quinasa.
- 25
 7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto inhibe el crecimiento de células cancerígenas.
8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, donde dicha proteína tirosina quinasa representa tirosina quinasa de EGF α o tirosina quinasa de Her-2.
- 30
 9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, donde en dichas células cancerígenas se sobreexpresa EGFR o se sobreexpresa Her-2.
10. Una preparación que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), o un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho compuesto o dicho hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa como principio activo médico y se procesa con excipientes farmacéuticamente aceptables y requeridos en una forma de dosificación adecuada, y dicho compuesto o dicho hidrato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo usado como principio activo médico puede tratar o prevenir enfermedades por administración oral, inyección intravenosa, administración intraperitoneal, inyección subcutánea, inyección intramuscular, goteo nasal, administración intraocular, inhalación, administración anal, administración vaginal, o administración epidérmica,
- 35
 40



- 45 donde
 X representa N, C-CN, o CH;
 Y representa CH_2 , S, O, o $N-R^9$;
 R^1 , R^3 , R^7 y R^8 representan independientemente H, CF_3 , alquilo C_{1-6} ;
 R^2 representa un grupo seleccionado entre: las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII);
- 50



- R^4 y R^6 representan independientemente H, alquilo C_{1-6} , Oalquilo C_{1-6} , OH, F, Cl, Br, OCF_3 , o trifluorometilo;
- R^5 se selecciona en cada caso independientemente entre H, F, alquilo C_{1-6} , OH, Oalquilo C_{1-6} , OCF_3 , OCF_2CH_3 , NH_2 ,
 5 NH(alquilo C_{1-6}), N(alquilo C_{1-6})₂, 1-pirrolinilo, 1-piperidilo, 4-morfolinilo, Cl, Br, trifluorometilo, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}$ Oalquilo C_{1-6} ,
 $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OCF}_3$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2)₂₋₄O, (1-piperidil)(CH_2)₂₋₄O, (4-
 morfolinil)(CH_2)₂₋₄O, NHC(O)H, NHC(O)(alquilo C_{1-6}), N(alquilo C_{1-6})C(O)(alquilo C_{1-6}), $\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, N(alquilo C_{1-6})
 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, N(alquilo C_{1-6})C(O)OH, NHC(O)Oalquilo C_{1-6} , $\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-
 10 piperidil)(CH_2)₂₋₄OC(O), (4-morfolinil)(CH_2)₂₋₄OC(O), (1-pirrolinil)(CH_2)₂₋₄OC(O), (1-imidazolil)(CH_2)₂₋₄O, (pirazolil)
 $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{O}$, (triazolil)(CH_2)₂₋₄OC(O), o $\text{Ar}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}$;
- R^9 se selecciona en cada caso independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , CF_3 , CF_2CH_3 , $(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_{1-4}$ Oalquilo
 C_{1-6} , $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$, $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2)₁₋₄, (1-piperidil)(CH_2)₁₋₄, (4-morfolinil)(CH_2)₁₋₄,
 $\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2)₁₋₆C(O),
 15 $(1\text{-piperidil})(\text{CH}_2)_{1-6}\text{C}(\text{O})$, (4-morfolinil)(CH_2)₁₋₄C(O), $\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6}$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{O}$ alquilo C_{1-6} ,
 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{2-4}\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})_2$, (1-pirrolinil)(CH_2)₂₋₄OC(O), (1-piperidil)(CH_2)₂₋₄OC(O), (4-morfolinil)(CH_2)₂₋₄OC(O),
 $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{C}(\text{O})\text{O}$ alquilo C_{1-6} , o $\text{Ar}(\text{CH}_2)_{1-4}$;
- R^{10} representa H, alquilo C_{1-6} , o uno o dos F;
- R^{11} y R^{12} representan independientemente H, o 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl, Br, I,
 CN, NO_2 , CF_3 , OH, NH_2 , alquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , OCF_3 , OCF_2CH_3 , NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, $\text{OC}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$,
 20 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$; NHC(O)alquilo C_{1-4} , $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHalquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{C}(\text{O})\text{N}$
 $(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, COOH , $\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{S}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-4}$, $\text{SO}_2\text{NHalquilo } \text{C}_{1-4}$, o $\text{SO}_2\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;
- A y B representan independientemente un anillo aromático;
- Ar es fenilo, un fenilo sustituido, o piridilo;
- D representa O, S, NH, o metileno; y
- 25 m y n representan independientemente un número entero de 0 a 4.

11. La preparación de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), o un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicha preparación se puede usar para tratar cánceres.

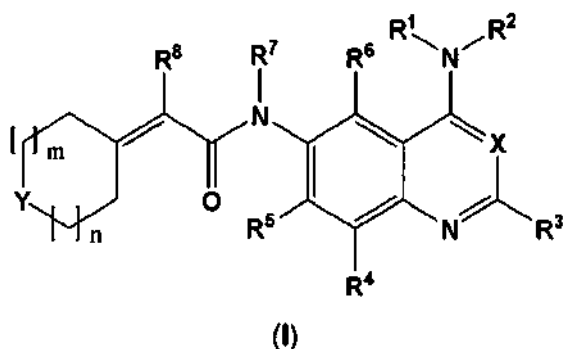
30

12. La preparación de acuerdo con la reivindicación 11, donde dichos cánceres comprenden cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer oral, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón y cáncer de cabeza y cuello.

35 13. La preparación de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), o hidratos o sales farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicha preparación se puede usar para tratar o prevenir un trastorno fisiológico causado por la inhibición de la actividad de proteína tirosina quinasa en mamíferos.

14. La preparación de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicho trastorno fisiológico comprende psoriasis,
 40 neumonía, hepatitis, nefritis, pancreatitis, diabetes, o cualquier tipo de cáncer.

15. Un método de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, o 10,



5 donde

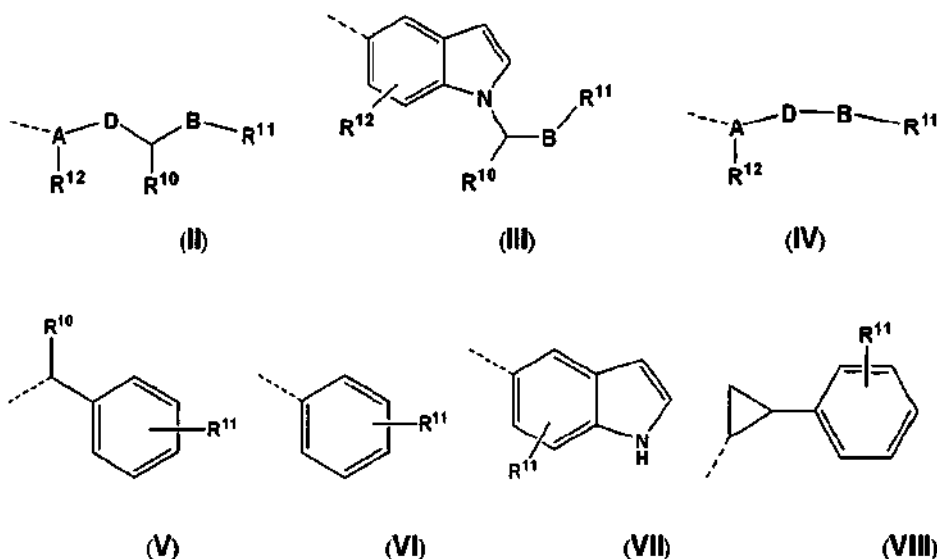
X representa N, C-CN, o CH;

Y representa CH₂, S, O, o N-R⁹;

R¹, R³, R⁷ y R⁸ representan independientemente H, CF₃, alquilo C₁₋₆;

R² representa un grupo seleccionado entre: las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII);

10



R⁴ y R⁶ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, OH, F, Cl, Br, OCF₃, o trifluorometilo;

R⁵ se selecciona en cada caso independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₆, OH, Oalquilo C₁₋₆, OCF₃, OCF₂CH₃, NH₂,
 15 NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂, 1-pirrolinilo, 1-piperidilo, 4-morfolino, Cl, Br, trifluorometilo, O(CH₂)₂₋₄Oalquilo C₁₋₆,
 O(CH₂)₂₋₄OCF₃, O(CH₂)₂₋₄NH(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄O, (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄O, (4-
 morfolinil)(CH₂)₂₋₄O, NHC(O)H, NHC(O)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄OH, N(alquilo C₁₋₆)
 C(O)O(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)OH, NHC(O)O(alquilo C₁₋₆), OC(O)NH(alquilo C₁₋₆), OC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-
 piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-imidazolil)(CH₂)₂₋₄O, (pirazolil)
 20 (CH₂)₂₋₄O, (triazolil)(CH₂)₂₋₄OC(O), o Ar(CH₂)₁₋₄O;

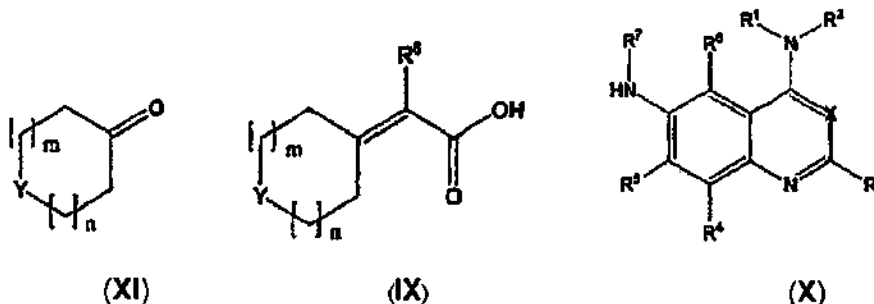
R⁹ se selecciona en cada caso independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, CF₃, CF₂CH₃, (CH₂)₂₋₄OH, (CH₂)₁₋₄Oalquilo
 C₁₋₆, (CH₂)₁₋₄NH(alquilo C₁₋₈), (CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₈)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₄, (1-piperidil)(CH₂)₁₋₄, (4-morfolinil)(CH₂)₁₋₄,
 C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄OH, C(O)(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₆C(O),
 (1-piperidil)(CH₂)₁₋₆C(O), (4-morfolinil)(CH₂)₁₋₄C(O), C(O)Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄
 25 ₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (CH₂)₁₋₄
 C(O)Oalquilo C₁₋₆, o Ar(CH₂)₁₋₄;

R¹⁰ representa H, alquilo C₁₋₆, o uno o dos F;

R¹¹ y R¹² representan independientemente H, o 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl, Br, I,
 CN, NO₂, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂CH₃, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OC(O)alquilo
 30 C₁₋₄, NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilo C₁₋₄,
 C(O)N(alquilo C₁₋₄), COOH, C(O)alquilo C₁₋₄, S(O)alquilo C₁₋₄, SO₂alquilo C₁₋₄, SO₂NHalquilo C₁₋₄, o SO₂N(alquilo C₁₋₄)
 4);

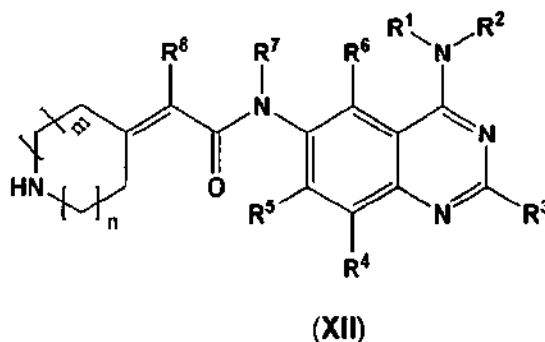
A y B representan independientemente un anillo aromático;
 Ar es fenilo, un fenilo sustituido, o piridilo;
 D representa O, S, NH, o metileno; y
 m y n representan independientemente un número entero de 0 a 4;
 5 comprendiendo el método las etapas de:

1) hidrolizar el producto de reacción obtenido al poner en contacto el compuesto de fórmula (XI) con R^{15}
 (R^{13}) $P(O)CH(R^8)COOR^{14}$ o $Ar_3P=CR^8CO_2R^{14}$ para obtener el compuesto de fórmula (IX), donde R^{13} y R^{15}
 10 representan independientemente alquilo C_{1-4} , Oalquilo C_{1-4} , fenilo, fenilo sustituido, fenoxi, o fenoxi sustituido; R^{14}
 representa alquilo C_{1-4} , y la definición de Y es la misma que la de la reivindicación 1 excepto en que Y no
 representa a NH;



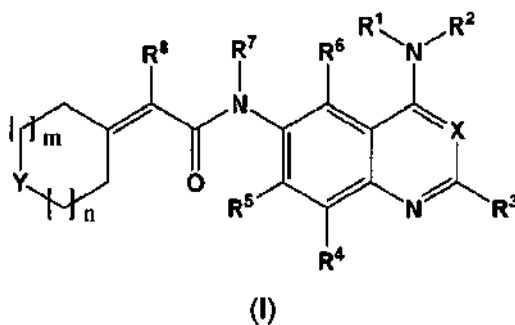
2) poner en contacto el compuesto de fórmula (X), un cloruro de acilo, o un anhídrido mixto del mismo con el
 15 compuesto de fórmula (IX) en presencia de un agente de condensación para obtener el compuesto de fórmula
 (I);

3) transformar el compuesto de fórmula (I) obtenido en la etapa 2) donde Y representa N- R^9 y R^9 representa
 20 $(CH_3)_3O(C(O))$ en el compuesto de fórmula (XII) en condiciones ácidas, donde las definiciones de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 ,
 R^6 , R^7 , R^8 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , A, B, D, X, Y, m y n son las mismas que las de la reivindicación 1;



4) poner en contacto el compuesto de fórmula (XII) con XR^9 para obtener el compuesto de fórmula (I), donde la
 25 definición de R^9 es la misma que la de la fórmula (I), y X representa Cl, Br, I, OMs, o OTs.

16. Uso del compuesto de fórmula (I), o un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de psoriasis, neumonía, hepatitis, nefritis, pancreatitis, diabetes, cáncer, o cualquier trastorno que pueda tratarse mediante la inhibición de la actividad de proteína tirosina quinasa en mamíferos,

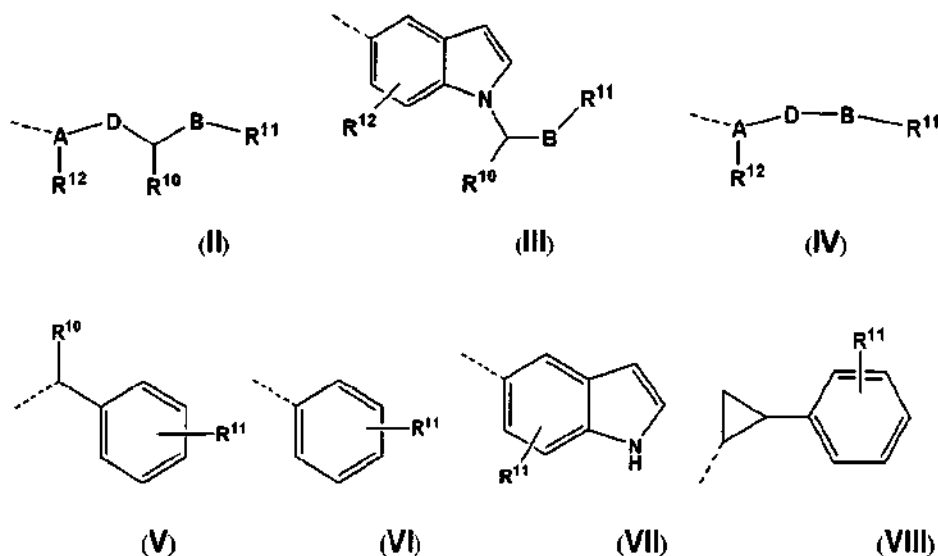
donde

5 X representa N, C-CN, o CH;

Y representa CH₂, S, O, o N-R⁹;

R¹, R³, R⁷ y R⁸ representan independientemente H, CF₃, o alquilo C₁₋₆;

R² representa un grupo seleccionado entre: las fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), o (VIII);



10

R⁴ y R⁶ representan independientemente H, alquilo C₁₋₆, Oalquilo C₁₋₆, OH, F, Cl, Br, OCF₃ o trifluorometilo;

R⁵ se selecciona en cada caso independientemente entre H, F, alquilo C₁₋₆, OH, Oalquilo C₁₋₆, OCF₃, OCF₂CH₃, NH₂,

15 O(CH₂)₂₋₄OCF₃, O(CH₂)₂₋₄NH(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄O, (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄O, (4-morfolinil)(CH₂)₂₋₄O, NHC(O)H, NHC(O)(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)(alquilo C₁₋₆), O(CH₂)₂₋₄OH, N(alquilo C₁₋₆)C(O)O(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)C(O)OH, NHC(O)Oalquilo C₁₋₆, OC(O)NH(alquilo C₁₋₆), OC(O)N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-imidazolil)(CH₂)₂₋₄O, (pirazolil)(CH₂)₂₋₄O, (triazolil)(CH₂)₂₋₄OC(O), o Ar(CH₂)₁₋₄O;

20 R⁹ se selecciona en cada caso independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, CF₃, CF₂CH₃, (CH₂)₂₋₄OH, (CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₆, (CH₂)₁₋₄NH(alquilo C₁₋₆), (CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₄, (1-piperidil)(CH₂)₁₋₄, (4-morfolinil)(CH₂)₁₋₄, C(O)alquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄OH, C(O)(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)(CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₁₋₆C(O), (1-piperidil)(CH₂)₁₋₆C(O), (4-morfolinil)(CH₂)₁₋₄C(O), C(O)Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄Oalquilo C₁₋₆, C(O)O(CH₂)₂₋₄N(alquilo C₁₋₆)₂, (1-pirrolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (1-piperidil)(CH₂)₂₋₄OC(O), (4-morfolinil)(CH₂)₂₋₄OC(O),

25 (CH₂)₁₋₄C(O)Oalquilo C₁₋₆, o Ar(CH₂)₁₋₄;

R¹⁰ representa H, alquilo C₁₋₆, o uno o dos F;

R¹¹, R¹² representan independientemente H, o 1 a 4 grupos iguales o diferentes seleccionados entre F, Cl, Br, I, CN,

NO₂, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁₋₄, Oalquilo C₁₋₄, OCF₃, OCF₂CH₃, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, OC(O)alquilo C₁₋₄,

30 NHC(O)H, NHC(O)alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)C(O)alquilo C₁₋₄, C(O)Oalquilo C₁₋₄, C(O)NHalquilo C₁₋₄, C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, COOH, C(O)alquilo C₁₋₄, S(O)alquilo C₁₋₄, SO₂alquilo C₁₋₄, SO₂NHalquilo C₁₋₄, o SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

A y B representan independientemente un anillo aromático;

Ar es un fenilo, un fenilo sustituido, o piridilo;

D representa O, S, NH, o metileno; y

m y n representan independientemente un número entero de 0 a 4.

35

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 92078844 A [0009]
- WO 9214716 A [0009]
- WO 9220642 A [0010]
- EP 520722 A1 [0011]
- EP 566226 A1 [0011]
- EP 635498 A1 [0011]
- EP 602851 A1 [0011]
- WO 9519774 A [0011]
- WO 9515758 A [0011]
- US 5760041 A [0012]
- EP 0787722 A [0012]

10

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **ROYCHAUDHURY et al.** *Pathology* [0006]
- **KORC et al.** *Gut*, 1994, vol. 35, 1468 [0007]
- **FRIESS et al.** *Ann.Surg.*, 1994, vol. 220, 183 [0007]
- *Taga Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1992, vol. 44, 939 [0008]
- **BROWN et al.** *Endocrinology*, 1989, vol. 124, 2882 [0008]
- **DAS et al.** *Development*, 1994, vol. 120, 1071 [0008]
- **ADAMSON.** *Mol. reprod. Dev.*, 1990, vol. 27, 16 [0008]
- **TSUTSUMI et al.** *J.Endocrinology*, 1993, vol. 138, 437 [0008]
- **JUDIT ANIDO.** *Clinical Cancer Research*, 2003, vol. 9, 1274-1283 [0085]