



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-8204

54. TÍTULO — "USO DE UNA COMBINACION DE UN INHIBIDOR DE LA GINASA DEL RECEPTOR DEL
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO Y AGENTES CITOTOXICOS PARA EL
TRATAMIENTO E INHIBICION DEL CANCER"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL — A61K 45/06, 31/43, A61P 35/00

71. SOLICITANTE — WYETH HOLDINGS CORPORATION

DOMICILIO — MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL — ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. — 30 ENE 2006

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05000204 00000000 Folios: 47
Fecha (ARM): 2006-01-30 16:02:42
Trámite: 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 01-03-2006

① **SOLICITUD DE:**
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② **SOLICITANTE (71)**

Nombre: WYETH HOLDINGS CORPORATION

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Maine, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3284270 **Fax:** 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

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

③ **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLORED A RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia

Teléfono: 3284270 **Fax:** 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 39.690.713 TP53.215

④ **INVENTOR(ES) (72)**

Nombre: GREENBERGER, Lee, Martín; DISCAFANI-MARRO, Carolyn, Mary y FROST, Philip.

Dirección: 253 Midland Avenue, Montclair, NJ 07042; 8 Brookside Avenue, Cortlandt Manor, NY 10567 y 4 Emerson Court, Morris Township, NJ 07960.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/024478 **Fecha:** 28/07/04

Publicación Internacional No. WO 2005/018677 A2 **Fecha:** 03/03/05

⑥ **Título (54)** "USO DE UNA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CINASA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO Y AGENTES CITOTÓXICOS PARA EL TRATAMIENTO E INHIBICIÓN DEL CÁNCER"

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 45/06, 31/47, A61P 35/00

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen US	(32) Fecha 01/08/03	(31) Número de Solicitud 60/492,132
--	---------------------------	------------------------	--

⑨ **Comprobante de Pago No.** 06-3,974 **Fecha:** Enero 19 de 2006

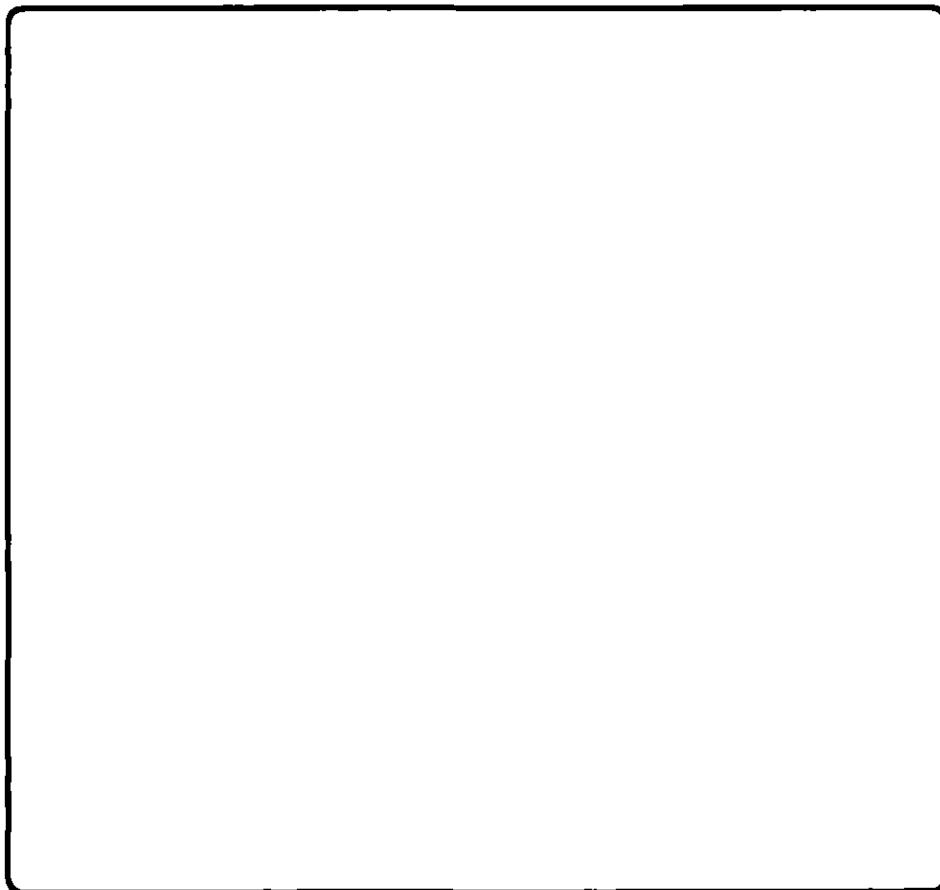
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente;

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 65004294 00000000 Folios: 47
Fecha (HUB): 2006-01-20 16:02:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE HACE 411 PRESENTAR
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 3,974
FECHA : ENERO 19 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309441	19/01/2006	7,892,200.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-581
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

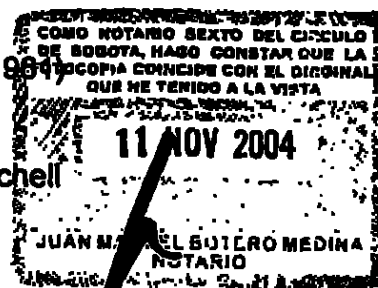
Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario



CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 7 de octubre de 2004
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A210246
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

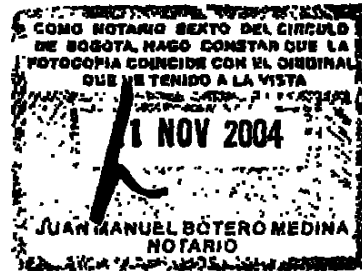
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283160
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 P 10:39
Los
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



APOSTILLE

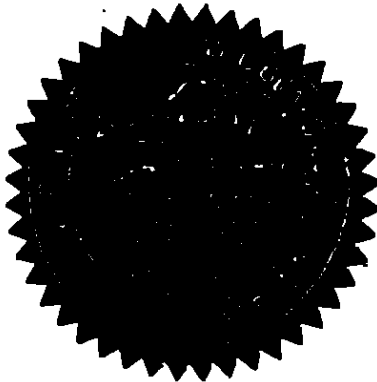
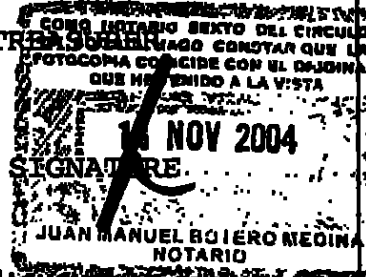
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TR
8. NO. A210246
9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



Los abajo firmados, WYETH HOLDINGS CORPORATION, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Maine, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07840,
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto las facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; Instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieran en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, WYETH HOLDINGS CORPORATION, a corporation organized and existing under the laws of State of Maine, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison,
State of New Jersey 07840,
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other formalities and, in addition, take all those measures which may be necessary for the protection of our interests and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents, on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 6th day of October 2004
Wyeth Holdings Corporation



William H. Calnen
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004, compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH HOLDINGS CORPORATION la
compañía nombrada en el documento que antecede,
una sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes del Estado de Maine, Estados
Unidos de América, domiciliada en la Ciudad de
Madison, Condado de Morris, Estado de New Jersey,
Estados Unidos de América, legalmente constituida
para un período de duración que no ha
terminado, que ejerce su objeto social; conforme a
las leyes del Estado de Maine, Estados Unidos de
América; que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en la ciudad de Augusta,
Estado de Maine, con fecha 23 de Julio, 1907
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

RETIRO FOLIO 7 PARA AUXILIAR //

RETIRO FOLIOS 8 y 9 PARA TARJETERO //

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey (ss
County of Morris

On this 6th day of October, 2004, personally
came William H. Calnan, to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of WYETH HOLDINGS
CORPORATION the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
State of Maine, United States of America, domiciled
at the City of Madison, County of Morris, State of New
Jersey, United States of America, legally constituted
for a period of tenure not yet expired, which exercises
its corporate purposes according to the laws of State
of Maine, United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at the
city of Augusta, State of Maine, under date of
July 23, 1907 and hereby certifies that under the laws
of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
3 de Marzo de 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/018677 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 45/06,
31/47, A61P 35/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2004/024478

(22) Fecha de Registro Internacional:
28 de Julio de 2004 (28.07.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/492,132 1 de Agosto de 2003 (01.08.2003) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de América): WYETH HOLDINGS
CORPORATION [US/US]; Five Giralda Farms,
Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): GREENBERGER, Lee, Martin [US/US];
253 Midland Avenue, Montclair, NJ 07042 (US).
DISCAFANI-MARRO, Carolyn, Mary [US/US]; 8
Brookside Avenue, Cortlandt Manor, NY 10567 (US).
FROST, Phillip [US/US]; 4 Emerson Court, Morris
Township, NJ 07960 (US).

(74) Agente: CALNAN, William, H.; Wyeth, Patent Law
Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940
(US).

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

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

Declaraciones según la Regla 4.17:

— como derecho del solicitante para solicitar y que se le otorgue
una patente (Regla 4.17(ii) para las siguientes designaciones AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente Eurasíática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— como derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la
solicitud más temprana (Regla 4.17(iii) para las siguientes designaciones
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), patente Eurasíática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicada de nuevo
en el caso de recibo de ese reporte

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: USO DE UNA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CINASA DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE
CRECIMIENTO EPIDÉRMICO Y AGENTES CITOTÓXICOS PARA EL TRATAMIENTO E INHIBICIÓN DEL CÁNCER

(57) Resumen: Esta invención describe combinaciones que comprenden un agente citotóxico y un inhibidor de cinasa EGFR, y métodos
para tratar o inhibir cáncer en un mamífero que necesite del mismo el cual comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un
agente citotóxico y un inhibidor de cinasa EGFR.

AD

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 March 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/018677 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 45/06,
31/47, A61P 35/00

European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) International Application Number:
PCT/US2004/024478

Declarations under Rule 4.17:

(22) International Filing Date: 28 July 2004 (28.07.2004)

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/492,132 1 August 2003 (01.08.2003) US

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
HOLDINGS CORPORATION [US/US]; Five Giralda
Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and/

(75) Inventors/Applicants (for US only): GREENBERGER,
Lee, Martin [US/US]; 253 Midland Avenue, Montclair,
NJ 07042 (US). DISCAFANI-MARRO, Carolyn, Mary
[US/US]; 8 Brookside Avenue, Cortlandt Manor, NY 10567
(US). FROST, Philip [US/US]; 4 Emerson Court, Morris
Township, NJ 07960 (US).

(74) Agent: CALNAN, William, H.; Wyeth, Patent Law De-
partment, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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

(54) Title: USE OF COMBINATION OF AN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR KINASE INHIBITOR AND CY-
TOTOXIC AGENTS FOR TREATMENT AND INHIBITION OF CANCER

(57) Abstract: This invention discloses combinations comprising a cytotoxic agent and an EGFR kinase inhibitor, and methods of
treating or inhibiting cancer in a mammal in need thereof which comprises administering to said mammal an effective amount of a
cytotoxic agent and an EGFR kinase inhibitor.

WO 2005/018677 A2

MA

**USO DE UNA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CINASA DEL
RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO Y AGENTES
CITOTÓXICOS PARA EL TRATAMIENTO E INHIBICIÓN DEL CÁNCER**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención describe combinaciones que comprenden un agente citotóxico y un inhibidor de cinasa EGFR y métodos para tratar o inhibir cáncer en un mamífero que necesite del mismo el cual comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un agente citotóxico y un inhibidor de cinasa EGFR.

**USO DE UNA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR DE LA CINASA DEL
RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO Y AGENTES
CITOTÓXICOS PARA EL TRATAMIENTO E INHIBICIÓN DEL CÁNCER**

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a combinaciones de un agente citotóxico y un inhibidor de la cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) y su uso en el tratamiento e inhibición del cáncer.

10 Antecedentes de la Invención

Las proteínas de tirosina cinasa son una clase de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo fosfato a partir de ATO o GTP al residuo de tirosina localizado en los substratos de proteína. Las proteínas de tirosina cinasa
15 claramente juegan un papel en el crecimiento normal de la células. Muchas de las proteínas del receptor del factor de crecimiento funcionan como tirosinas cinasas y es por este proceso que efectúan la señalización. La interacción de los factores de crecimiento con estos receptores es un evento
20 necesario en la regulación normal del crecimiento de células. Sin embargo bajo ciertas condiciones como resultado de su mutación o sobre-expresión, estos receptores se pueden volver desregulados, el resultado de lo cual es la proliferación celular descontrolada la cual puede conducir el crecimiento
25 de tumor y finalmente a la enfermedad conocida como cáncer

Ref.: 169400

[Wilks A.F., Adv. Cancer Res., 60, 43 (1993) y Parsons, J.T.; Important Advances in Oncology, De Vita V.T. Ed., J.B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993)]. Entre las cinasas del receptor del factor de crecimiento y sus proto-oncogenes que se han identificado y que son objetivos de los compuestos de esta invención están las cinasas del receptor del factor de crecimiento epidermal (cinasa EGFR, el producto de proteína del oncogen erbB), y el producto producido por el oncogen erb-2 (también referido como el neu o HER2).

10 Ya que el evento de fosforilación es una señal necesaria para que suceda la división celular y ya que las cinasas sobre-expresadas o mutadas se han asociado con el cáncer, un inhibidor de este evento, un inhibidor de la proteína de tirosina cinasa, tendrá un valor terapéutico para el
15 tratamiento del cáncer y otras enfermedades caracterizadas por el crecimiento celular anormal o descontrolado. Por ejemplo, la sobre-expresión del producto del receptor de la cinasa del oncogen erbB-2 se ha asociado con cánceres humanos de mama y de ovarios [Slamon, D.J., et. al., Science, 244, 707 (1989) y Science, 235, 146 (1987)]. La desregulación de la EGF-R cinasa se asociado con tumores epidermoides [Reiss, M., et. al., Cancer Res., 51, 6254 (1991)], tumores de mama [Macias, A., et. al., Anticancer Res., 7, 459 (1987)]. Y tumores que involucran otros órganos importantes [Gullick, 25 W.J., Brit. Med. Bull., 47, 87 (1991)]. Debido a la

importancia del papel jugado por las cinasas del receptor desregulado en la patogénesis del cáncer, muchos estudios recientes se han enfrentado con el desarrollo de inhibidores específicos PTK como agentes terapéuticos anticáncer
5 potenciales [algunas revisiones recientes T.R. Drugs Future, 17, 119 (1992) y Chang, C.J.; Geahlen, R.L. J. Nat. Prod., 55, 1529 (1992)].

Un inhibidor de la cinasa de EGFR de interés es la [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-
10 amida del ácido (4-dimetilamino-but-2-enoico (EKB-569). Aunque es importante que EKR-569 trabaje como un agente anticáncer sencillo, es deseable que proporcione tratamientos mejorados para el cáncer.

15 Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a combinaciones de un agente citotóxico y un inhibidor de cinasa EGFR, y a un método de tratamiento o inhibición del cáncer en un mamífero que necesita del mismo que comprende administrar las
20 combinaciones a un mamífero.

Los siguientes detalles experimentales se establecen para ayudar en un entendimiento de la invención, y no se pretenden y no se deben constituir como limitantes de ninguna manera de la invención establecida en las reivindicaciones
25 que siguen posteriormente.

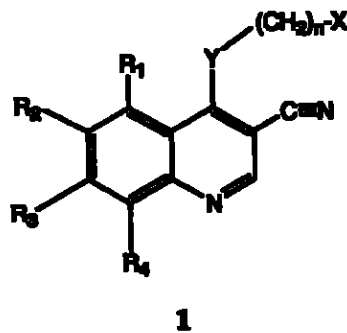
Descripción Detallada de la Invención

La invención proporciona combinaciones de un agente citotóxico y un inhibidor de la EGFR cinasa. Esta invención también proporciona un método de tratamiento o inhibición del
5 cáncer en un mamífero que necesita del mismo, que comprende administrar al mamífero un agente citotóxico y un inhibidor de la EGFR cinasa.

Para el propósito de definir el alcance de la invención, un inhibidor de la EGFR cinasa se define como una molécula que inhibe
10 el dominio de cinasa del EGFR. Se prefiere que el inhibidor de la EGFR cinasa inhiba irreversiblemente la EGFR cinasa, típicamente al poseer una porción reactiva (tal como un aceptador de Michael) que puede formar un enlace covalente con EGFR.

Un grupo preferido del inhibidor de la EGFR cinasa son:

15 Las quinazolininas de la fórmula 1, las cuales se describen en la Patente E.U.A. 6,384,051 B1. Estos compuestos pueden prepararse de conformidad a la metodología descrita en la Patente E.U.A. 6,384,051 B1, la cual se incorpora en la presente para referencia. La estructura de los inhibidores de
20 cinasa EGFR de la fórmula 1 son como siguen:



25

en donde:

X es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, los cuales pueden estar substituidos con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o es un anillo de piridinilo, 5 pirimidinilo, o fenilo; en donde el anillo de piridinilo, pirimidinilo, o fenilo puede estar opcionalmente mono-di, o tri-substituido con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos 10 de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxi, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi 15 de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoilo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de 20 carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, y benzoilamino;

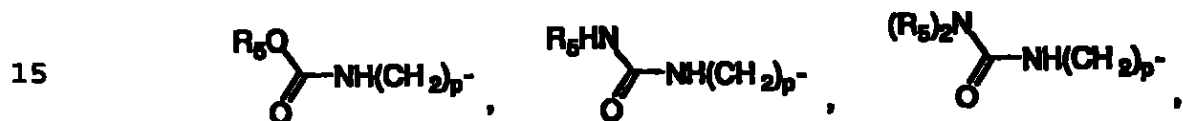
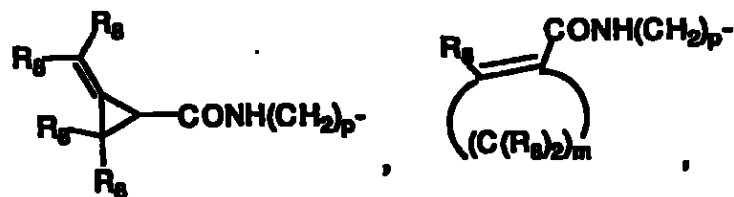
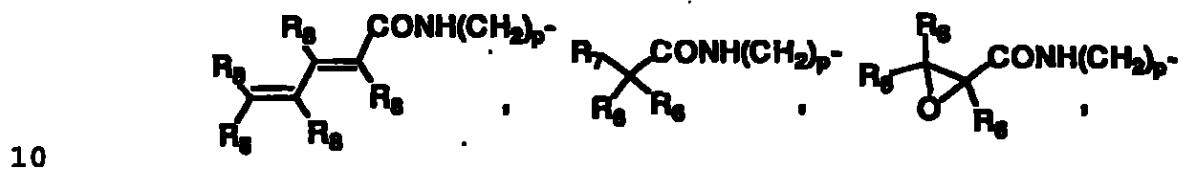
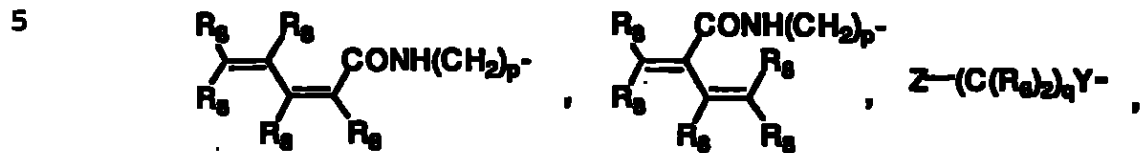
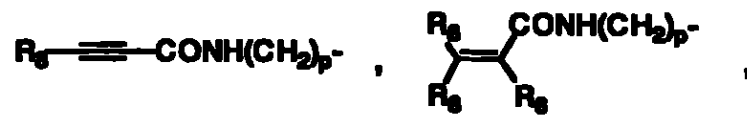
n es 0-1;

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

R es alquilo de 1-6 átomos de carbono;

25 R₁, R₂, R₃, y R₄ son cada uno, independientemente,

hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono,
alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6
átomos de carbono, alqueniloxi de 2-6 átomos de carbono,
alquiniloxi de 2-6 átomos de carbono, hidroximetilo,
5 halometilo, alcanoiłoxi de 1-6 átomos de carbono,
alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8
átomos de carbono, alcanoiłoximetilo de 2-7 átomos de
carbono, alquenoiloximetilo de 4-9 átomos de carbono,
alquinoiloximetilo de 4-9 átomos de carbono, alcoximetilo
10 de 2-7 átomos de carbono, alcoxí de 1-6 átomos de carbono,
alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1-6
átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de
carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono,
alquenilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono,
15 alquinilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidroxí,
trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxí de 2-7
átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono,
fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino,
alcoxiamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6
20 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de
carbono, aminoalquilo de 1-4 átomos de carbono, N-
alquilaminoalquilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-
dialquilaminoalquilo de 3-14 átomos de carbono,
fenilamino, bencilamino,



20 R^5 es alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquilo opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo, o fenilo opcionalmente substituido con uno o más grupos halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, nitro, ciano, o alquilo de 1-6 átomos

25 de carbono;

R₆ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, o alquenilo de 2-6 átomos de carbono;

R₇ es cloro o bromo;

R₈ es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquilo de 4-12 átomos de carbono, N-cicloalquilo-N-alquilaminoalquilo de 5-18 átomos de carbono, N,N-dicicloalquilaminoalquilo de 7-18 átomos de carbono, morfolin-N-alquilo en donde el grupo alquilo es 1-6 átomos de carbono, piperidin-N-alquilo en donde el grupo alquilo es 1-6 átomos de carbono, N-alquilpiperidin-N-alquilo en donde cualquier grupo alquilo es 1-6 átomos de carbono, azacicloalquilo-N-alquilo de 3-11 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxialquilo de 2-8 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, cloro, fluoro, o bromo;

Z es amino, hidroxí, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquilamino en donde la porción alquilo es de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino en donde cada una de las porciones de alquilo es de 1-6 átomos de carbono, morfolino, piperazino, N-alquilpiperazino en donde la porción alquilo es de 1-6 átomos de carbono, o pirrolidino;

m = 1-4, q = 1-3, y p = 0-3;

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

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

Con respecto a las cianoquilinas de la fórmula 1, las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas derivadas de tales ácidos inorgánicos como: acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metansulfónico, y ácidos aceptables conocidos similarmente.

La porción alquilo de los sustituyentes alquilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoximetilo, alcanoiloximetilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, carboalcoxi, carboalquilo, alcanoilamino aminoalquilo, alquilaminoalquilo, N,N-dicicloalquiloaminoalquilo, hidroxialquilo, y alcoxialquilo incluyen ambas cadenas rectas así como cadenas de carbono ramificadas. Las porciones cicloalquilo de los sustituyentes N-cicloalquilo-N-alquilaminoalquilo y N,N-dicicloalquilaminoalquilo incluyen ambos carbociclos sencillos así como carbociclos que contienen sustituyentes alquilo. La porción alquenilo de los sustituyentes alquenilo, alquenoiloximetilo, alqueniloxi, alquenilsulfonamido incluye cadenas rectas así como cadenas

de carbono ramificadas y uno o más sitios de insaturación. La porción alquinilo de los sustituyentes alquinilo, alquinoiloximetilo, alquiniilsulfonamido, alquiniiloxi, incluye cadenas rectas así como cadenas de carbono ramificadas y uno
5 o más sitios de insaturación. El carboxi se define como un radical $-\text{CO}_2\text{H}$. El carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono se define como un radical $-\text{CO}_2\text{R}''$, donde R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. El carboalquilo se define como un radical $-\text{COR}''$, donde R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos
10 de carbono. El alcanoiloxi se define como un radical $-\text{OCOR}''$, donde R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. El alcanoiloximetilo se define como un radical $\text{R}''\text{CO}_2\text{CH}_2$, donde R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. El alcoximetilo se define como radical $\text{R}''\text{OCH}_2-$, donde R'' es un
15 radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. El alquilsulfinilo se define como radical $\text{R}''\text{SO}-$, donde R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. El alquilsulfonilo se define como radical $\text{R}''\text{SO}_2-$, donde R'' es un radical alquilo de 1-6 átomos de carbono. El alquilsulfonamido, alqueniilsulfonamido, alquiniilsulfonamido son definidos como radical $\text{R}''\text{SO}_2\text{NH}-$,
20 donde R'' es un radical alquilo de 2-6 átomos de carbono, un radical alqueniilo de 2-6 átomos de carbono, o un radical alquinilo de 2-6 átomos de carbono, respectivamente. Cuando X es sustituido, se prefiere que sea mono-, di-, o tri-
25 sustituido, con monosustituido siendo el más preferido. Se

prefiere que de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 , al menos uno sea hidrógeno y es más preferido que dos o tres sean hidrógeno. Un sustituyente azacicloalquil-N-alquilo se refiere a un heterociclo monocíclico que contiene un átomo de nitrógeno el cual es un radical alquilo de cadena recta
5 ramificada substituida. Un sustituyente morfolin-N-alquilo es un anillo de morfolino substituido en el átomo de nitrógeno con un radical alquilo de cadena recta o ramificada. Un sustituyente piperidin-N-alquilo es un anillo
10 de piperidina substituido en uno de los átomos de nitrógeno con un radical alquilo de cadena recta o ramificada. Un sustituyente N-alquil-piperidino-N-alquilo es un anillo de piperidina substituyendo uno de los átomos de nitrógeno con un grupo alquilo de cadena recta o ramificada y uno de los
15 otros átomos de nitrógeno con un radical alquilo de cadena recta o ramificada.

El término alquilo incluye ambas porciones de cadena alquilo recta o ramificada, preferiblemente de 1-6 átomos de carbono. El término alquenilo incluye ambas porciones
20 alquenilo recto y ramificado de 2-6 átomos de carbono que contienen al menos un enlace doble. Las porciones alquenilo pueden existir en las conformaciones E o Z; los compuestos de esta invención incluye ambas conformaciones. El término alquinilo incluye ambas porciones alquinilo rectas y
25 ramificadas que contienen 2-6 átomos de carbono que contienen

al menos un enlace triple. El término cicloalquilo se refiere a un grupo de hidrocarburo alicíclico que tiene 3-7 átomos de carbono.

El término halógeno se define como Cl, Br, F, y I.

5 Alcoxi, alquiltio, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, alcoxialquiloxi y alquiltioalquiloxi son porciones en donde la cadena alquilo es de 1-6 átomos de carbono (rectos o ramificados).

10 El término alquilamino se refiere a las porciones con uno o dos grupos alquilo en donde la cadena alquilo es 1-6 carbonos y los grupos pueden ser el mismo o diferente. Los grupos alquilo (los mismos o diferentes) se enlazan a el átomo de nitrógeno el cual se enlaza a un grupo alquilo de 1-3 átomos de carbono.

15 Los compuestos de la fórmula 1 pueden contener un carbono asimétrico; en tales casos, los compuestos de la fórmula 1 cubren el racemato y los enantiómeros individuales R y S, y en el caso donde más de un carbono asimétrico existe, los diasterómeros individuales, sus racematos y
20 entantiómeros individuales.

Un inhibidor de cinasa EGFR particularmente preferido es [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida) del ácido (4-dimetilamino-but-2-enoico ("EKB-569").

25 Las estructuras químicas de los agentes citotóxicos varían. Los agentes citotóxicos preferidos son; capecitabina,

paclitaxel, 5-Fluorouracil (5-FU), FOLFIRI, FOLFOX4 (Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin), y cisplatina. Los agentes citotóxicos de esta invención son ya sea comercialmente disponibles o pueden prepararse por procedimientos de literatura estándar.

Para los propósitos de esta invención el cáncer incluye cáncer colorectal y pancreático.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención. En todos los experimentos, los ratones hembra nu/nu atímicos (Charles River Laboratories) se inyectaron SC (subcutáneamente) con ya sea 7×10^6 o 1×10^7 células de carcinoma de colon LoVo ó 5×10^6 GEO células de carcinoma de colon. Cuando los tumores alcanzaron una masa de entre 80 y 120 mg (Día 0), los animales se colocaron aleatoriamente en los grupos de tratamiento cada uno que contiene entre 5 y 20 animales, (dependiendo del experimento). Los ratones tratados oralmente (PO) con EKB-569 o vehículo de control durante 15 a 20 días, dependiendo del experimento. El EKB-569 se formuló en 0.5% de Metocel, 0.4% de Tween 80. Los agentes citotóxicos, (paclitaxel, 5-FU y cisplatina), se dieron ya sea por administración parenteral (IP) o intravenosa (IV) en ya sea 1, 5 y 9 días o en 1, 5, 9 y 13 días, dependiendo del experimento. La masa del tumor ($[\text{Longitud} \times \text{Ancho}^2]/2$) se determinó cada 7 días hasta llegar a 35 días. El crecimiento del tumor relativo, (masa media del tumor en el día dividida

por la masa media del tumor en el día cero), y el porcentaje de tumor/Control, (% T/C), luego se calculó para cada grupo de tratamiento junto con el grupo de control restante. El %T/C se define como la media del crecimiento de tumor relativo dividido por la media del crecimiento de tumor relativo del vehículo del grupo de control multiplicado por 100. Los datos se analizaron por medio de una prueba t de un extremo de Student. Un valor $p \leq 0.05$ indica una reducción significativa estadísticamente en el crecimiento de tumor relativo del grupo tratado comparado con el vehículo del grupo de control o grupo tratado con el fármaco.

La actividad de EKB-569 en combinación con paclitaxel se evaluó usando líneas de carcinoma de colon humano LoVo y GEO. En el experimento LoVo, 20 mg/kg de EKB-569 se administraron PO durante 20 días consecutivamente. Veinte mg/kg de paclitaxel preparados en 2% de cremofor el y 2% de etanol se administraron IV en 1, 5, 9 y 13 días. En este estudio, se administró EKB-569 solo resultando entre 25 y 59% de inhibición del crecimiento de tumor. El tratamiento con paclitaxel sólo resultó en 41 a 74% de inhibición de crecimiento; los efectos de paclitaxel disminuyeron después de que la dosificación se terminó (Figura 1). Los 2 fármacos se administraron en combinación resultando en aproximadamente 80% de inhibición del crecimiento de tumor el día 14 hasta el fin del experimento el día 35. El análisis estadístico por

medio de la prueba t de Student reveló que la terapia de combinación es estadísticamente superior comparada con el tratamiento de paclitaxel solo a 3 de 5 puntos de tiempo ($p \leq 0.05$).

5 En el experimento de la tabla 1 (GEO), 80 mg/kg de EKB-569 se administraron PO durante 15 días consecutivamente mientras 25 mg/kg de paclitaxel se administraron IV en 1, 5, 9 y 13 días (Tabla 1). Los resultados obtenidos en este estudio son idénticos a aquel en el estudio LoVo excepto que
10 fue hasta 85% de inhibición del crecimiento de tumor observado en el grupo que recibe terapia de combinación. Esta inhibición fue significativamente diferente que cualquier compuesto administrado solo virtualmente en todos los puntos de tiempo.

15 La actividad de EKB-569 en combinación con 5-FU se evaluó en xenoinjertos LoVo y GEO. En el experimento LoVo, 20 mg/kg de EKB-569 se administraron durante 20 días consecutivamente mientras 40 mg/kg de 5-FU se administraron IP en 1, 5, 9 y 13 días. En el experimento GEO, 80 mg/kg de
20 EKB-569 se administraron PO durante 15 días consecutivamente mientras 40 mg/kg de 5-FU se administraron IP en 1, 5, 9 y 13 días. En ambos de los experimentos LoVo (Tabla 2) y GEO (Tabla 3), la combinación de EKB-569 y 5-FU fue capaz de inhibir el crecimiento de tumor significativamente mejor que
25 en los grupos que recibió ya sea 5-FU o EKB-569 solo a uno o

más puntos de tiempo examinados ($p \leq 0.05$). A todos los puntos de tiempo, el tamaño del tumor fue más pequeño en la combinación del grupo comparado con los grupos de agentes sencillos en estos experimentos.

5 La actividad de EKB-569 en combinación con cisplatina se evaluó en xenoinjertos LoVo y GEO. En el estudio LoVo, 20 mg/kg de EKB-569 se administraron PO durante 20 días consecutivos mientras 3 mg/kg de cisplatina se administraron IP en 1, 5 y 9 días. En el experimento GEO, 80 mg/kg de EKB-
10 569 se administraron PO durante 15 días consecutivos mientras 3 mg/kg de cisplatina se administraron IP en 1, 5, 9 y 13 días. En ambos de estos experimentos, la terapia de combinación dio una inhibición del crecimiento de tumor estadísticamente importante ($p \leq 0.05$), con cualquier fármaco
15 solo a 3 de 4 puntos de tiempo examinados. La inhibición mayor al 70% se observó en el grupo de combinación de ambos estudios donde EKB-569 o cisplatina dieron no más del 50% de inhibición en el experimento.

En cada experimento, todos los grupos que recibieron la
20 terapia de combinación mostraron un incremento en el porcentaje de inhibición del crecimiento de tumor comparado con cada fármaco solo. En los experimentos 5-FU, el grupo de combinación tiene entre 12 y 42% de incremento en la inhibición del crecimiento comparado con los animales
25 recibiendo EKB-569 solo y entre 11 y 37% comparado con los

animales recibiendo 5-FU. La inhibición más significativa observada en los experimentos de paclitaxel donde el grupo de combinación tiene entre 20 y 56% de incremento en la inhibición de crecimiento comparado con los animales
5 recibiendo EKB-569 solo y entre 11 y 40% comparado con los animales que recibieron paclitaxel. La cisplatina mostró la diferencia máxima en la inhibición del crecimiento de tumor, 18-53% comparado con EKB-569 solo y 16 a 79% comparado con cisplatina sola. Estadísticamente, cuando los grupos de
10 combinación cisplatina/EKB-569 o paclitaxe/EKB-569 se comparan con cada fármaco solo, los efectos de inhibición en la mayoría de los puntos de tiempo son estadísticamente superiores a aquellos de cada fármaco individual ($p \leq 0.05$).

15 Tabla 1. El efecto de EKB-569 en combinación con paclitaxel en el carcinoma de colon humano

	Terapia	Día	%T/C ^a	RTG ^b	Valor p Contra EKB-569 ^c	Valor p contra Paclitaxel ^d
20	EKB-569 (80 mg/kg PO)	6	51	1.78		
	Paclitaxel (25 mg/kg IV)		46	1.63		
25	Terapia de combinación		31	1.08	<0.01	<0.01

	Terapia	Día	T/C ^a	RTG ^b	Valor p Contra EKB-569 ^c	Valor p contra Paclitaxel ^d
5	EKB-569 (80 mg/kg PO)	15	53	3.33		
	Paclitaxel (25 mg/kg IV)		43	2.69		
	Terapia de combinación		15	0.91	<0.01	<0.01
10	EKB-569 (80 mg/kg PO)	21	e	5.19		
	Paclitaxel (25 mg/kg IV)		e	2.24		
15	Terapia de combinación		e	1.64	<0.01	0.03
	EKB-569 (80 mg/kg PO)	28	e	5.78		
20	Paclitaxel (25 mg/kg IV)		e	2.70		

Terapia		Día	%T/C ^a	RTG ^b	Valor p Contra EKB-569 ^c	Valor p contra Paclitaxel ^d
5	Terapia de combinación		e	2.10	<0.01	0.14
10	a A grupos de 10 a 20 ratones hembra nu/nu que llevaban tumores en etapas, se les administró ya sea vehículo solo, 80 mg/kg de EKB-569 PO en los días 1 al 15, 25 mg/kg de paclitaxel IV en los días 1, 5, 9 y 13 o una combinación de los dos fármacos. Los datos se presentan como % Tumor/Control T/C. El % T/C se define como el Crecimiento de Tumor Relativo Medio del Grupo Tratado dividido por el Crecimiento de Tumor Relativo Medio del Grupo de Control con Vehículo multiplicado por 100. El crecimiento de tumor relativo se define como la masa de tumor media el día medido dividido por la masa de tumor media en el día cero.					
	b Crecimiento de Tumor Relativo se define como la masa media de tumor en un día dado dividida por la masa de tumor media en el día cero.					
15	c Valores de P para la terapia de combinación contra EKB-569 determinada por la prueba t de Student.					
	d Valores de P para la terapia de combinación contra paclitaxel determinada por la prueba t de Student.					
	e Animales de Control con Vehículo sacrificados el día 15 debido al tamaño del tumor.					

Tabla 2. El efecto de EKB-569 en combinación con 5-FU en el carcinoma de colón humano LoVo

	Terapia	Día	% T/C ^a	Valor p a EKB- 569 ^b	Valor p a 5-FU ^c
5	EKB-569 (20 mg/kg PO)	7	84		
	5-FU (40 mg/kg IP)		59		
	Terapia de combinación		42	<0.01	0.04
10	EKB-569 (20 mg/kg PO)	14	67		
	5-FU (40 mg/kg IP)		63		
	Terapia de combinación		40	0.02	0.12
	EKB-569 (20 mg/kg PO)	21	77		
	5-FU (40 mg/kg IP)		85		
	Terapia de combinación		48	0.01	0.01
15	EKB-569 (20 mg/kg PO)	29	95		
	5-FU (40 mg/kg IP)		77		
	Terapia de combinación		53	0.01	0.08
20	a A grupos de 5 a 10 ratones hembra nu/nu que llevaban tumores en etapas, se les administró ya sea vehículo solo, 20 mg/kg de EKB-569 PO en los días 1 al 20, 40 mg/kg de 5-FU IV en los días 1, 5, 9 y 13 o una combinación de los dos fármacos. Los datos se presentan como %T/C. b Valores de P para la terapia de combinación contra EKB-569 determinada por la prueba t de Student. c Valores de P para la terapia de combinación contra 5-FU determinada por la prueba t de Student.				
25					

Tabla 3. El efecto de EKB-569 en combinación con 5-FU en el carcinoma de colon humano GEO

	Terapia	Día	% T/C ^a	Valor p a EKB-569 ^b	Valor p a 5-FU ^c
5	EKB-569 (80 mg/kg PO)	8	55		
	5-FU (40 mg/kg IP)		58		
	Terapia de combinación		43	0.18	0.03
10	EKB-569 (80 mg/kg PO)	14	54		
	5-FU (40 mg/kg IP)		47		
	Terapia de combinación		26	<0.01	<0.01
15	EKB-569 (80 mg/kg PO)	21	81		
	5-FU (40 mg/kg IP)		50		
	Terapia de combinación		41	0.01	0.23
20	EKB-569 (80 mg/kg PO)	28	95		
	5-FU (40 mg/kg IP)		60		
	Terapia de combinación		54	0.11	0.31

a A grupos de 10 a 15 ratones hembra nu/nu que llevaban tumores en etapas, se les administró ya sea vehículo solo, 80 mg/kg de EKB-569 PO en los días 1 al 15, 40 mg/kg de 5-FU IP en los días 1, 5, 9 y 13 o una combinación de los dos fármacos. Los datos se presentan como % T/C. El % T/C se define como el Crecimiento de Tumor Relativo Medio del Grupo Tratado dividido por el Crecimiento de Tumor Relativo Medio del Grupo de Control con Vehículo multiplicado por 100. El crecimiento de tumor relativo se define como la masa de tumor

media el día medido dividido por la masa de tumor media en el día cero.

b Valores de P para la terapia de combinación contra EKB-569 determinada por la prueba t de Student.

5 c Valores de P para la terapia de combinación contra 5-FU determinada por la prueba t de Student.

Tabla 4. Semanas con beneficio clínico:^a

Número de pacientes en evaluación^{b,c}

10	Semanas ^d	Total N=29	25 mg EKB-569 750 mg/m ² CAPE n = 5	50 mg EKB-569 750 mg/m ² CAPE n = 6	50 mg EKB-569 1000 mg/m ² CAPE n = 16	75 mg EKB-569 1000 mg/m ² CAPE n = 2
15	≥6 y <12	4	0	1	3	0
	≥12 y <18	4	1	1	2	0
	≥18 y <24	0	0	0	0	0
20	≥24 y <30	3	1	1	1	0
	≥30 y <36	1	0	0	1	0

a Beneficio Clínico = CR + PR + SD.

b Datos preliminares del 4 de noviembre de 2003.

c Los pacientes evaluados completaron 2 ciclos y
25 tuvieron al menos 1 evaluación de seguimiento de la

enfermedad. Los pacientes que descontinuaron antes de completar los 2 ciclos debido a PD o AE se incluyeron con base en la revisión clínica.

d Evaluación de tumor hecha en ciclos alternos de 21 días (cada 6 semanas en las semanas 2-3 de ciclos uniformes). Semanas medidas a partir del primer día de tratamiento al día de la última evaluación de SD, PR o CR.

Cuando los pacientes con cáncer colorectal avanzado se trataron con la combinación de EKB-569 y capecitabina:

La MTD fue 50 mg de EKB-569, 1000 mg/m² de capecitabina con base en DLT a 75 mg EKB-569, 1000 mg/m² de capecitabina de diarrea de grado 3 (1 paciente) y diarrea de grado 2 y salpullido de grado 2 (1 paciente);

Los eventos adversos que emergen del tratamiento relacionados con EKB-569 se presentan más frecuentemente, en todos los grados, donde hay diarrea (75%), náusea (56%), astenia (53%), salpullido (45%), y anorexia (36%);

No se presentan eventos adversos que emergen del tratamiento relacionados con EKB-569 de grado 4.

Un paciente tiene una respuesta parcial para una relación de respuesta de tumor objetiva del 3%. La relación de beneficio clínico (CR + PR + SD) fue 45%; y EKB-569 en combinación con la capecitabina generalmente fue bien tolerado y tiene una actividad antitumor.

Tabla 5. Meses con beneficio clínico:^a

Número de pacientes evaluados^{b,c}

5	Meses ^d	Todos n=39	10 mg EKB=569 FOLFIRI n=4	25 mg EKB=569 FOLFIRI n=19	50 mg EKB=569 FOLFIRI n=5	75 mg EKB=569 FOLFIRI n=3	EKB=569 FOLFIRI n=8	50 mg EKB=569 MOD FOL n=2
	>2 y <4	11	0	5	1	0	3	2
10	≥4 y <6	7	1	2	0	1	3	0
	≥6 y <8	3	0	2	1	0	0	0
15	≥8 y <10	6	2	2	1	1	0	0
	>10 y <12	3	0	2	0	1	0	0
20	≥12 y <14	2	0	1	1	0	0	0
	≥14 y <16	1	1	0	0	0	0	0

a Beneficio Clínico = CR + PR + SD.

b Datos preliminares del 4 de noviembre de 2003.

c Los pacientes evaluados completaron 2 ciclos y
25 tuvieron al menos 1 evaluación de seguimiento de la

enfermedad. Los pacientes que descontinuaron antes de completar los 2 ciclos debido a PD o AE se incluyeron con base en la revisión clínica.

d Evaluación de tumor hecha cada 2 meses en las semanas 6-8 de los meses pares. Meses medidos a partir del primer día de tratamiento al día de la última evaluación de SD, PR o CR.

Cuando los pacientes con cáncer colorectal avanzado se trataron con la combinación de EKB-569 y FOLFIRI:

10 La MTD fue 25 mg de EKB-569, FOLFIRI basado en:

DLTs de astenia de grado 3 (1 paciente, 50 mg EKB-569, FOLFIRI) y diarrea de grado 3 (2 pacientes, 75 mg EKB-569, FOLFIRI);

15 El desarrollo de diarrea en todos los pacientes que recibieron esto 50 mg EKB-569, FOLFIRI y 75 mg EKB-569, FOLFIRI;

20 Los eventos adversos que emergen del tratamiento relacionados con EKB-569 se presentan más frecuentemente, en todos los grados, donde hay diarrea (75%), astenia (51%), náusea (42%) y salpullido (45%)

No se presentan eventos adversos que emergen del tratamiento relacionados con EKB-569 de grado 4.

25 Tres pacientes tienen una respuestas completa y 12 que tiene respuestas parciales, durante una relación de respuesta objetiva de 38%. La relación de beneficio clínico (CR + PR +

SD) fue 85%; y EKB-569 en combinación con FOLFIRI generalmente fue bien tolerado y la combinación mostró clara evidencia de actividad antitumor.

5 Tabla 6. EKB-569, FOLFOX4: Mejor respuesta al tumor

10

15

Mejor respuesta ^{a,b}	Todos n=25	25 mg EKB-569 FOLFOX4 n=19	35 mg EKB-569 FOLFOX4 n=6
Respuesta completa	0	0	0
Respuesta parcial	12 (48)	10 (53)	2 (33)
Enfermedad estable	12 (48)	9 (47)	3 (50)
Enfermedad progresiva	1 (4)	0	1 (17)

a Definido de acuerdo con los lineamientos de RECIST.

20 b Datos preliminares del 03 de mayo de 2004 del número
de pacientes evaluables quienes terminaron 2 ciclos y
tuvieron al menos 1 evaluación de seguimiento. Los pacientes
quienes descontinuaron antes de completar los 2 ciclos debido
a PD se incluyeron.

25

El EKB-569 más las combinaciones FOLFIRI/FOLFOX4 son generalmente toleradas y muestran actividad antitumor en pacientes con cáncer colorectal avanzado.

Se realizó una dosis elevada de la seguridad, tolerabilidad y farmacocinéticos de EKB-569 en pacientes con tipos de tumor conocidos para sobre expresar los receptores de factor de crecimiento. Los siguientes agentes citotóxicos se probaron en combinación con EKB-569 para cáncer colorectal o pancreático: gemcitabina (páncreas); 5-FU/LV/irinotecan (colorectal); capecitabina (colorectal); y 5-FU/LV/oxaliplatín (colorectal). De los 5 pacientes tratados con una combinación de EKB-569 y gemcitabina, 2 tienen enfermedad estable durante 10 meses.

En un aspecto, esta invención proporciona a un mamífero, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula 1 junto con un agente citotóxico, en combinación o asociación con un portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad preferida el compuesto de la fórmula 1 es EKB-569.

Al administrar la composición farmacéutica administrada al mamífero se requiere suministrar al mamífero en una forma tal como una tableta o cápsula. El suministro puede ocurrir por horas, días, semanas o meses. La cantidad efectiva de la composición farmacéutica proporcionada al mamífero puede determinarse por alguien de habilidad en el arte y depende de

variables tales como tamaño y edad. Alguien de habilidad en el arte podrá realizar rutinariamente pruebas de actividad empírica para determinar la cantidad efectiva.

REIVINDICACIONES

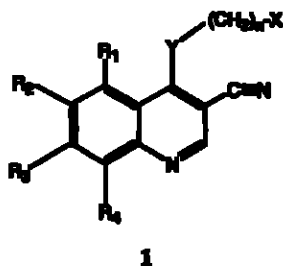
1. Una combinación caracterizada porque es de un agente citotóxico y un inhibidor de cinasa EGFR.

5 2. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente citotóxico se selecciona del grupo que consiste de capecitabina, paclitaxel, 5-FU, FOLFIRI, FOLFOX4, y cisplatina.

3. La combinación de conformidad con la reivindicación 1
10 6 2, caracterizada porque el inhibidor de cinasa EGFR inhibe irreversiblemente la cinasa EGFR.

4. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor de cinasa EGFR es un compuesto de la fórmula 1, que tiene la estructura:

15



20 en donde:

X es cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, los cuales pueden estar substituidos opcionalmente con uno o más grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o es un anillo de piridinilo, pirimidinilo, o fenilo; en donde el anillo de
25 piridinilo, pirimidinilo, o fenilo puede estar opcionalmente

mono-di, o tri-substituido con un substituyente seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, azido, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, halometilo, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquiltio de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, benzoilo, bencilo, amino, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino, alcanoilamino de 1-6 átomos de carbono, alquenoilamino de 3-8 átomos de carbono, alquinoilamino de 3-8 átomos de carbono, y benzoilamino;

n es 0-1;

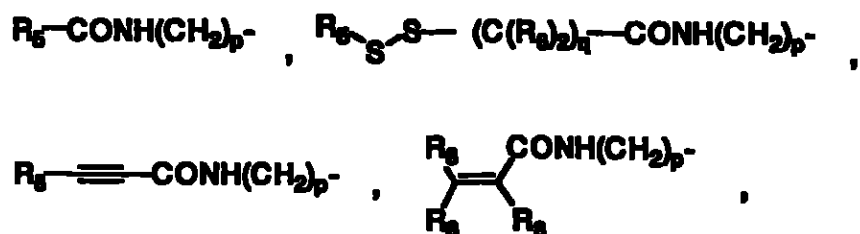
Y es -NH-, -O-, -S-, o -NR-;

R es alquilo de 1-6 átomos de carbono;

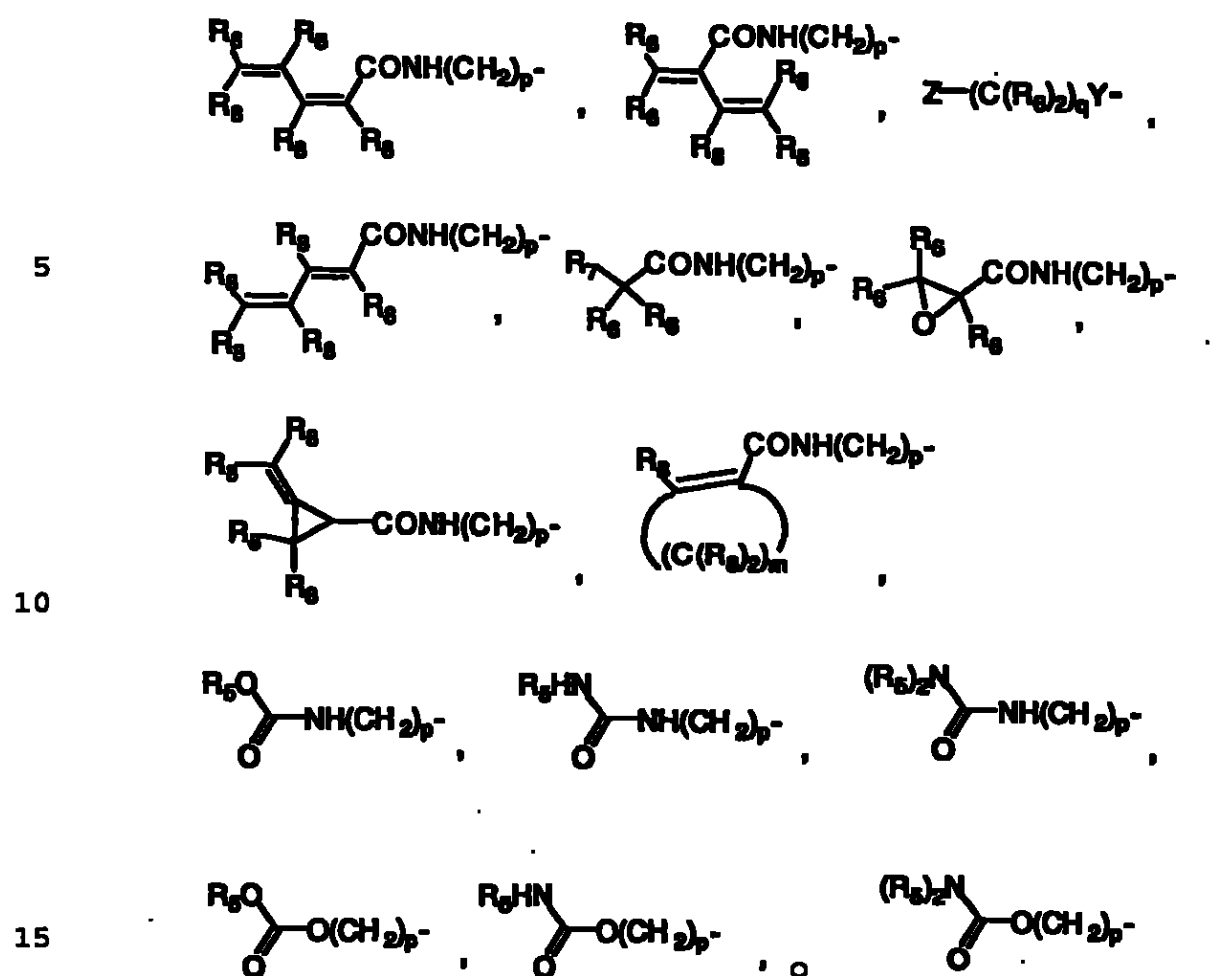
R₁, R₂, R₃, y R₄ son cada uno, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquenilo de 2-6 átomos de carbono, alquinilo de 2-6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2-6 átomos de carbono, alquiniloxi de 2-6 átomos de carbono, hidroximetilo, halometilo, alcanoiloxi de 1-6 átomos de carbono, alquenoiloxi de 3-8 átomos de carbono, alquinoiloxi de 3-8

átomos de carbono, alcanoiloximetilo de 2-7 átomos de carbono, alquenoiloximetilo de 4-9 átomos de carbono, alquinoiloximetilo de 4-9 átomos de carbono, alcoximetilo de 2-7 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, 5 alquiltio de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1-6 átomos de carbono, alquilsulfonamido de 1-6 átomos de carbono, alquenilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, alquinilsulfonamido de 2-6 átomos de carbono, hidroxí, 10 trifluorometilo, ciano, nitro, carboxi, carboalcoxi de 2-7 átomos de carbono, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, fenoxi, fenilo, tiofenoxi, bencilo, amino, hidroxiamino, alcoxiamino de 1-4 átomos de carbono, alquilamino de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino de 2 a 12 átomos de 15 carbono, aminoalquilo de 1-4 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-7 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-14 átomos de carbono, fenilamino, bencilamino,

20



25



R_5 es alquilo de 1-6 átomos de carbono, alquilo opcionalmente substituido con uno o más átomos de halógeno, fenilo, o fenilo opcionalmente substituido con uno o más grupos halógeno, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, nitro, ciano, o alquilo de 1-6 átomos de carbono;

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

R_7 es cloro o bromo;

R_8 es hidrógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-6 átomos de carbono, N-alquilaminoalquilo de 2-9 átomos de carbono, N,N-dialquilaminoalquilo de 3-12 átomos de carbono, N-cicloalquilaminoalquilo de 4-12 átomos de carbono, N-cicloalquilo-N-alquilaminoalquilo de 5-18 átomos de carbono, N,N-dicicloalquilaminoalquilo de 7-18 átomos de carbono, morfolin-N-alquilo en donde el grupo alquilo es 1-6 átomos de carbono, piperidin-N-alquilo en donde el grupo alquilo es 1-6 átomos de carbono, N-alquilpiperidin-N-alquilo en donde cualquier grupo alquilo es 1-6 átomos de carbono, azacicloalquilo-N-alquilo de 3-11 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxialquilo de 2-8 átomos de carbono, carboxi, carboalcoxi de 1-6 átomos de carbono, fenilo, carboalquilo de 2-7 átomos de carbono, cloro, fluoro, o bromo;

Z es amino, hidroxí, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, alquilamino en donde la porción alquilo es de 1-6 átomos de carbono, dialquilamino en donde cada una de las porciones de alquilo es de 1-6 átomos de carbono, morfolino, piperazino, N-alquilpiperazino en donde la porción alquilo es de 1-6 átomos de carbono, o pirrolidino;

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

cualquiera de los sustituyentes R_1 , R_2 , R_3 , ó R_4 que se localizan en átomos de carbono contiguos pueden juntos ser el radical divalente $-O-C(R_8)_2-O-$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la condición de que cuando Y es -NH-, R₁, R₂, R₃, y R₄ son hidrógeno, y n es 0, X no es 2-metilfenilo.

5 5. La combinación de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el inhibidor de cinasa EGFR es [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido (4-dimetilamino-but-2-enoico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 6. Una combinación caracterizada porque es de capecitabina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido (4-dimetilamino-but-2-enoico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 7. Una combinación caracterizada porque es de paclitaxel o una sal farmacéuticamente aceptable y [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido (4-dimetilamino-but-2-enoico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 8. Una combinación caracterizada porque es de 5-FU o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del ácido (4-dimetilamino-but-2-enoico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 9. Una combinación caracterizada porque es de cisplatina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y [4-(3-

cloro-4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-
amida del ácido (4-dimetilamino-but-2-enoico) o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un método para tratar o inhibir cáncer en un
5 mamífero que necesita del mismo, caracterizado porque
comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un
agente citotóxico y un inhibidor de cinasa EGFR.

11. El método de conformidad con la reivindicación 10,
caracterizado porque el cáncer es cáncer colorectal o
10 pancreático.

12. Una combinación caracterizada porque es de FOLFIRI o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y [4-(3-cloro-
4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del
ácido (4-dimetilamino-but-2-enoico) o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una combinación caracterizada porque es de FOLFOX4 o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y [4-(3-clor -
4-fluoro-fenilamino)-3-ciano-7-etoxi-quinolin-6-il]-amida del
ácido (4-dimetilamino-but-2-enoico) o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 86006204 00000000
Fecha (MM): 2006-01-30 16:02:42 Folios: 47
Trámite : 011 PCT-PATENT 370 FASE INICI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 12
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha enero 30 de 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia