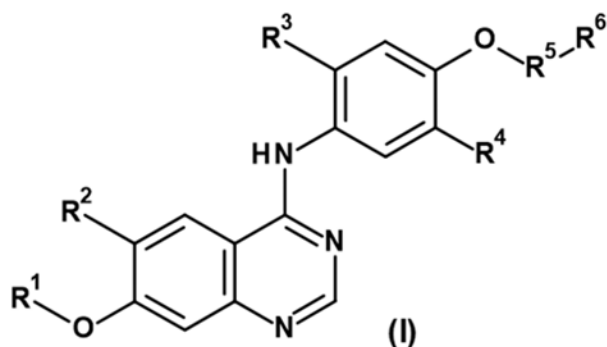


REIVINDICACIONES

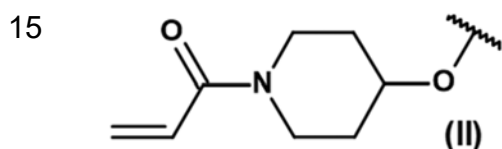
1. Un compuesto caracterizado porque es representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde

R¹ representa un grupo alquilo de C₁-C₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

R² representa la fórmula (II) a continuación:



o -NH-CO-CH=CH-CH₂-X;

X representa un grupo amino que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo A más adelante, un grupo pirrolidinilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo A más adelante, un grupo azetidínilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo A más adelante, o un grupo morfolilo;

R^3 representa un átomo de halógeno;

R^4 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R^5 representa un anillo de benceno, un anillo de tiazol o un anillo de pirazol que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo de C_1-C_3 ;

R^6 representa un grupo oxadiazolilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, un grupo triazolilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, un grupo piridilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, un grupo pirimidilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, un grupo tiadiazolilo que tiene opcionalmente 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del Grupo B más adelante, -CO-N(Y) (Z) o -CH₂-CO-N(Y) (Z);

Y y Z representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 sustituido con un grupo alquilo de C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o

Y, Z y el átomo de nitrógeno al que están unidos

pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros,

Grupo A: un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo alcoxi de C_1-C_3 y un grupo tetrahidrofurilo, y

5 Grupo B: un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_3 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_6 y un grupo alcoxi de C_1-C_3 .

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado
10 porque R^1 es un grupo metilo.

3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^2 es un grupo representado por la Fórmula (II).

15 4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^3 es un átomo de cloro o un átomo de flúor, y R^4 es un átomo de hidrógeno.

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable
20 del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^5 es un anillo de benceno o un anillo de pirazol.

6. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones
25 1 a 5, caracterizado porque

R⁶ es un grupo oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo metilo, un grupo piridilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un átomo de flúor y un grupo metilo, o -

5 CO-NH-Y; y

Y es un grupo terc-butilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor.

7. Un compuesto caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste en:

10 N-terc-butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida,

3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-
15 fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida,

1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona,

1-{4-[(4-{2-fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona,
20

1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; y

25 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-

pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. N-terc-butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

9. Metansulfonato de N-terc-butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida.

10. 3-{3-Fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

11. 1,5-Naftalendisulfonato de 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida.

12. 1-{4-[(4-{2-Cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

13. Metansulfonato de 1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona.

14. 1-{4-[(4-{2-Fluoro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 5 15. 1-(4-{[4-(2-Fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 16. Bencensulfonato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.
17. Tartrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.
- 15 18. Citrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.
19. 1-(4-{[4-(2-Fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20 20. Clorhidrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.
- 25 21. 1,5-Naftalendisulfonato de 1-(4-{[4-(2-Fluoro-

4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

22. Citrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

23. Un cristal de 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 5.78±0.2, 15.48±0.2, 16.38±0.2, 17.24±0.2, 19.28±0.2, 19.90±0.2, 20.42±0.2, 20.82±0.2, 22.04±0.2 y 24.50±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuKα.

24. Un cristal de 1,5-naftalendisulfonato de 3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-N-(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxamida, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 5.74±0.2, 10.32±0.2, 11.58±0.2, 14.62±0.2, 14.94±0.2, 18.72±0.2, 19.60±0.2, 20.84±0.2, 22.96±0.2 y 26.42±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuKα.

25. Un cristal de 1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona, caracterizado porque

tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 4.26 ± 0.2 , 8.66 ± 0.2 , 13.64 ± 0.2 , 14.34 ± 0.2 , 14.98 ± 0.2 , 17.60 ± 0.2 , 19.08 ± 0.2 , 22.10 ± 0.2 , 23.02 ± 0.2 y 25.88 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

26. Un cristal de metansulfonato de 1-{4-[(4-{2-cloro-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenoxi]anilino}-7-metoxiquinazolin-6-il)oxi]piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 3.56 ± 0.2 , 7.24 ± 0.2 , 15.02 ± 0.2 , 16.84 ± 0.2 , 17.68 ± 0.2 , 20.26 ± 0.2 , 21.88 ± 0.2 , 22.92 ± 0.2 , 25.76 ± 0.2 y 27.08 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

27. Un cristal de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 8.08 ± 0.2 , 10.32 ± 0.2 , 12.90 ± 0.2 , 13.48 ± 0.2 , 13.82 ± 0.2 , 15.44 ± 0.2 , 19.76 ± 0.2 , 23.60 ± 0.2 , 24.24 ± 0.2 y 25.90 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

28. Un cristal de bencensulfonato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, caracterizado porque tiene al menos cinco

picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 6.22 ± 0.2 , 12.16 ± 0.2 , 13.60 ± 0.2 , 16.26 ± 0.2 , 18.50 ± 0.2 , 19.58 ± 0.2 , 20.58 ± 0.2 , 21.06 ± 0.2 , 23.30 ± 0.2 y 25.76 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

- 5 29. Un cristal de tartrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 3.58 ± 0.2 ,
 10 14.50 ± 0.2 , 16.50 ± 0.2 , 24.28 ± 0.2 , 24.70 ± 0.2 , 24.98 ± 0.2 , 25.76 ± 0.2 , 26.12 ± 0.2 , 26.60 ± 0.2 y 27.40 ± 0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

30. Un cristal de citrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2θ) seleccionados de 7.36 ± 0.2 ,
 15 8.74 ± 0.2 , 13.62 ± 0.2 , 15.32 ± 0.2 , 16.32 ± 0.2 , 17.56 ± 0.2 , 19.02 ± 0.2 , 19.44 ± 0.2 , 21.28 ± 0.2 y 25.02 ± 0.2 en difracción de
 20 rayos X en polvo con radiación de $\text{CuK}\alpha$.

31. Un cristal de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de
 25 difracción (2θ) seleccionados de 8.14 ± 0.2 , 10.56 ± 0.2 ,

13.10±0.2, 15.16±0.2, 15.50±0.2, 15.92±0.2, 19.30±0.2, 20.18±0.2, 23.92±0.2 y 25.54±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

32. Un cristal de clorhidrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 5.28±0.2, 5.98±0.2, 7.70±0.2, 8.28±0.2, 10.64±0.2, 12.60±0.2, 13.48±0.2, 16.68±0.2, 17.66±0.2 y 20.80±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

33. Un cristal de 1,5-naftalendisulfonato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 8.50±0.2, 13.98±0.2, 15.56±0.2, 16.94±0.2, 18.28±0.2, 19.52±0.2, 20.04±0.2, 25.16±0.2, 25.44±0.2 y 26.10±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

34. Un cristal de citrato de 1-(4-{[4-(2-fluoro-4-{[1-(6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]oxi}anilino)-7-metoxiquinazolin-6-il]oxi}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 5.34±0.2, 7.32±0.2, 7.86±0.2, 8.68±0.2, 13.56±0.2, 16.26±0.2, 17.50±0.2, 19.36±0.2,

21.22±0.2 y 24.90±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

35. Un cristal de metansulfonato de N-terc-butil-3-{3-fluoro-4-[(7-metoxi-6-{[1-(prop-2-enoil)piperidin-4-il]oxi}quinazolin-4-il)amino]fenoxi}-1H-pirazol-1-carboxamida, caracterizado porque tiene al menos cinco picos en ángulos de difracción (2 θ) seleccionados de 6.72±0.2, 8.38±0.2, 11.10±0.2, 13.62±0.2, 16.28±0.2, 17.92±0.2, 19.02±0.2, 21.66±0.2, 22.40±0.2 y 25.64±0.2 en difracción de rayos X en polvo con radiación de CuK α .

36. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende como ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 35.

37. Un inhibidor de una tirosina cinasa de EGFR que tiene una mutación de inserción del exón 20 y/o una tirosina cinasa de HER2 que tiene una mutación de inserción del exón 20, caracterizado porque comprende como ingrediente activo un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 22, o un cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 35.

38. Un agente antitumoral, caracterizado porque comprende como ingrediente activo un compuesto o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 35.

39. El agente antitumoral de conformidad con la
5 reivindicación 38, caracterizado porque el tumor es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga o cáncer de ovario.

40. El agente antitumoral de conformidad con la reivindicación 38 o 39, caracterizado porque el tumor es un tumor que tiene una mutación de inserción en el exón 20 de una
10 tirosina cinasa de EGFR y/o una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de HER2.

41. Un método para tratar un tumor, caracterizado porque comprende administrar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 35.

42. El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque el tumor es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga o cáncer de ovario.

20 43. El método de conformidad con la reivindicación 41 o 42, caracterizado porque el tumor es un tumor que tiene una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de EGFR y/o una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de HER2.

25 44. Un compuesto o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 35, caracterizados porque son para el tratamiento de un tumor.

5 45. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con la reivindicación 44, caracterizados porque el tumor es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga o cáncer de ovario.

10 46. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el cristal de conformidad con la reivindicación 44 o 45, caracterizados porque el tumor es un tumor que tiene una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de EGFR y/o una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina HER2 cinasa.

15 47. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o un cristal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 35, en la manufactura de una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento
20 de un tumor.

48. Uso de conformidad con la reivindicación 47, en donde el tumor es cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de vejiga o cáncer de ovario.

25 49. Uso de conformidad con la reivindicación 47 o 48, en donde el tumor es un tumor que tiene una mutación de

inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de EGFR y/o una mutación de inserción en el exón 20 de una tirosina cinasa de HER2.

5

10

15

20

25