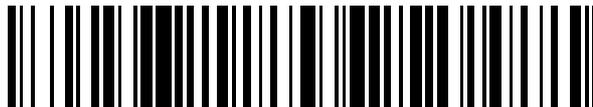


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 984**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2006 E 06812505 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1951686**

54 Título: **Derivados de quinazolina como inhibidor múltiple y método para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:

08.11.2005 KR 20050106506

06.11.2006 KR 20060109137

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

17.06.2013

73 Titular/es:

HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)

**893-5 Hajeo-ri, Paltan-myeon Hwaseong-gun
Kyungki-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

**AHN, YOUNG-GIL;
KIM, JONG WOO;
BANG, KEUK CHAN;
PARK, BUM WOO;
KIM, SE YOUNG;
LEE, KYUNGIK;
LEE, KYUHANG;
KO, MYOUNG-SIL;
KIM, HAN KYONG;
KIM, YOUNG HOON;
KIM, MAENG SUP y
LEE, GWAN SUN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 407 984 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

Derivados de quinazolina como inhibidor múltiple y método para la preparación de los mismos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un derivado de quinazolina novedoso y a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como inhibidor múltiple que inhibe selectiva y eficazmente enfermedades provocadas por la sobreactividad de una tirosina cinasa, a un método para la preparación del mismo y a una composición farmacéutica y a una composición terapéutica que comprende el mismo como principio activo.

Antecedentes de la técnica

10 El cáncer es una enfermedad mortal que es una causa principal de muerte en adultos, y la frecuencia del cáncer está creciendo. La mayoría de los fármacos tradicionales usados para tratar cánceres, por ejemplo, taxanos tales como paclitaxel y doxetaxel; alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina y vinorelbina; antraciclinas tales como daunomicina y doxorubicina; camptotecinas tales como topotecán, irinotecán; actinomicina; y etopósido, se basan en citotoxicidad selectiva, pero tal selectividad contra células cancerosas ha sido baja provocando de ese modo muchos efectos secundarios tales como citotoxicidad en células normales. Además, hay diversos problemas que requieren que el paciente se hospitalice antes de su tratamiento, o el paciente tiene que soportar efectos secundarios tales como los provocados por excipientes. Además, las células cancerosas frecuentemente presentan una resistencia contra un agente anticancerígeno que contiene los fármacos anteriores.

20 Para superar tales problemas, se han identificado muchas dianas a nivel molecular novedosas mediante secuenciación del genoma humano, y están disponibles para el tratamiento. Por tanto, están en marcha muchos estudios para desarrollar un agente anticancerígeno que actúe sobre dianas específicas en la célula, no sobre la propia célula, y para maximizar el efecto terapéutico del agente anticancerígeno sin provocar efectos secundarios adversos.

25 En las células, hay muchos sistemas de transducción de señales, que están vinculados funcionalmente entre sí para controlar la proliferación, el crecimiento, la metástasis y la muerte de células. Las proteína tirosina cinasas desempeñan importantes papeles en tal regulación celular, y su expresión anómala o mutación se ha observado comúnmente en células cancerosas. La proteína tirosina cinasa es una enzima clave que cataliza el transporte de grupos fosfato desde el ATP hasta tirosinas ubicadas en un sustrato proteico. Muchas proteínas receptoras de factores de crecimiento funcionan como tirosina cinasas transportando señales celulares. La interacción entre factores de crecimiento y sus receptores es necesaria para controlar el crecimiento celular normal, aunque la transducción de señales anómala provocada por la mutación o sobreexpresión de cualquiera de los receptores puede inducir diversas enfermedades.

35 Además, los receptores proteína tirosina cinasa desempeñan importantes papeles en una transducción de señales bioquímicas que pasa a través de una membrana citoplasmática. Las moléculas de receptores transmembrana contienen normalmente un dominio tirosina cinasa celular interno y un dominio de unión a ligando celular externo. La unión al ligando de un receptor estimula la fosforilación de un residuo de tirosina entre el receptor y otras moléculas celulares internas, y la fosforilación del residuo de tirosina induce la transducción de señales a través de diversas reacciones celulares.

40 La comparación de la homología de la secuencia de aminoácidos descubre 19 subgrupos de RTK (tirosina cinasa receptora) tales como Flt (receptor tirosina cinasa similar a Fms, Flt1 o VEGFR1), KDR (receptor que contiene dominio de inserto de cinasa, Flk-1 o VEGFR2), Flk4 (receptor tirosina cinasa similar a Fms o VEGFR3), EGFR1 (receptor 1 del factor de crecimiento epidérmico, Erb-B1 o HER-1), EGFR2 (Erb-B2 o HER-2), Erb-B3 y Erb-B4. Entre estos, Flt y KDR están estrechamente relacionados con el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (véase [De Vries *et al.*, Science 255: 989-991, 1992; y Terman *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Comm. 187: 1579-1586, 1992]).

45 Las proteínas tirosina cinasas se han clasificado en muchas familias en cuanto a factores de crecimiento y, específicamente, se ha estudiado intensamente la tirosina cinasa receptora de VEGF relacionada con VEGF (VEGFR). La tirosina cinasa VEGFR está compuesta por un receptor y una tirosina cinasa, y suministra señales extracelulares al interior de la célula a través de la membrana celular. Las tirosina cinasas VEGFR se clasifican en VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, y VEGFR2 (KDR) es un VEGFR principal relacionado con la angiogénesis.

50 Angiogénesis patológica no deseada se relaciona con enfermedades tales como estrías de pacientes con diabetes, psoriasis, cáncer, artritis reumatoide, ateroma, sarcoma de Kaposi y angioma, (véase [Fan *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66, 1995; y Folkman, Nature Medicine 1: 27-31, 1995]). El cambio provocado por la metástasis de un vaso sanguíneo va acompañado por reacciones biológicas en casos tanto normales como anómalos (véase [Cullinan-Bove *et al.*, Endocrinology 133: 829-837, 1993; y Senger *et al.*, Cancer and Metastasis Reviews 12: 303-324, 1993]), y los polipéptidos que estimulan el crecimiento de células epiteliales *in vitro* incluyen factor de crecimiento de fibroblastos (aFGF y bFGF) y VEGF. En contraposición a FGF, los VEGF son activos sólo en células epiteliales específicas debido a la limitada expresión de su receptor.

- Recientemente, se notifica que VEGF actúa como estimulador importante para la angiogénesis normal y patológica (véase [Jakeman *et al.*, *Endocrinology* 133: 848-859, 1993; y Kolch *et al.*, *Breast Cancer Research and Treatment* 36: 139-155, 1995]) y la metástasis de un vaso sanguíneo (véase [Connolly *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024, 1989]), el antagonismo de VEGF inducido por la eliminación del VEGF usando anticuerpos puede inhibir la proliferación de células cancerosas (véase [Kim *et al.*, *Nature* 362: 841-844, 1993]).
- Las publicaciones de patente internacionales WO 2000/59509, WO 2002/90346 y WO 1998/35958 dan a conocer cada una PTK787 (Novartis), que comprende una estructura de ftalazina, e inhibe selectivamente receptores de tirosina tales como VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3.
- Las publicaciones de patente internacionales WO 2001/45689, WO 2001/37820, WO 2001/60814, WO 1999/61422 y WO 1998/50356 dan a conocer cada una SU11248 (Sutent, Pfizer), que comprende una estructura de indolidona, e inhibe receptores de tirosina tales como VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 y PDGFR.
- Las publicaciones de patente internacionales WO 2001/32651, WO 2004/14383 y WO 2004/14426, y la patente estadounidense 3.039.551 dan a conocer cada una ZD6474 (Zactima, AstraZeneca), que comprende una estructura de quinazolina, e inhibe receptores de tirosina tales como VEGFR2 y EGFR1.
- Las publicaciones de patente internacionales WO 2000/47212, WO 2001/74360, WO 2002/12228, WO 2002/12227, WO 2000/21955 y WO 2000/47212 dan a conocer cada una AZD2171 (AstraZeneca), que comprende una estructura de quinazolina, e inhibe selectivamente un receptor de tirosina, VEGFR2.
- Las publicaciones de patente internacionales WO 2001/10859, WO 2001/23375, WO 2003/68223, WO 2003/68228 y WO 2003/68229 dan a conocer cada una Bay-439006 (sorafenib, Bayer), que comprende una estructura de urea, e inhibe receptores tirosina cinasa tales como VEGFR2, VEGFR3 y Raf-1.
- Las publicaciones de patente internacionales WO 1997/2266, WO 1997/27199, WO 1998/7726 y WO 2003/13541 dan a conocer cada una AEE788 (Novartis), que comprende una estructura de pirrolopirimidina, e inhibe receptores tirosina cinasa tales como HER-1 (EGFR1), HER-2 y VEGFR2.
- La publicación de patente internacional WO 02059110 da a conocer Pazopanib (GlaxoSmithKline), que comprende una estructura de pirimidina, e inhibe receptores tirosina cinasa tales como PDGF, c-Kit, VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3.
- Además, como otro factor de crecimiento de proteína tirosina cinasa, también se ha estudiado intensamente la tirosina cinasa receptora de EGF (EGFR) relacionada con EGF. Una tirosina cinasa EGFR está compuesta por un receptor y una tirosina cinasa, y suministra señales extracelulares al núcleo celular a través de la membrana celular. Las tirosina cinasas EGFR se clasifican por sus diferencias estructurales en EGFR1 (Erb-B1 o HER-1), Erb-B2 (HER-2), Erb-B3 y Erb-B4, y todos los miembros anteriores pueden formar un complejo de suministro de señales de homodímero o heterodímero. Esto muestra que la sobreexpresión de más de un miembro en una enfermedad maligna puede inducir modificación sinérgica. Estas sobreexpresiones de más de un miembro se observan a menudo en tumor maligno humano.
- Por tanto, se ha considerado que la inhibición de tirosina cinasas EGFR mutadas o sobreexpresadas es útil para tratar tumores, y se han desarrollado muchos fármacos para ello, por ejemplo, Gefitinib, Erlotinib, Carnertinib, Lapatinib. Estos son compuestos de bajo peso molecular, e inhiben el crecimiento del tumor inhibiendo el papel de la tirosina cinasa EGFR prolongando el tiempo de vida de pacientes o proporcionando ventajas terapéuticas.
- Las publicaciones de patente internacionales WO 1996/33981, WO 1996/33979, WO 1997/38994 y WO 1996/33980 dan a conocer cada una un derivado de quinazolina sustituido con un grupo alcoxilalquilamino o alquilaminoalcoxilo; las publicaciones de patente internacionales WO 1997/30034 y WO 1996/16960 dan a conocer cada una un derivado de quinazolina sustituido con grupo arilo o heteroarilo; y las publicaciones de patente internacionales WO 2003/40109 y WO 2003/40108 dan a conocer cada una compuestos que tienen diversos sustituyentes de aminoalcoxilo en la posición 5 de la quinazolina (la quinazolina se nombra según una referencia [J.A. Joule, Chapman & Hall, *Heterocyclic chemistry*, 3ª ed., 189]).
- La publicación de patente internacional WO 1995/19970 y las patentes estadounidenses 5.654.307 y 5.679.683 dan a conocer cada una diversos compuestos de heteroarilo tricíclicos. Las publicaciones de patente internacionales WO 1999/6396, WO 1999/6378, WO 1997/38983 y WO 2000/31048 dan a conocer cada una compuestos de quinazolina que inhiben la tirosina cinasa irreversiblemente. Además, la patente europea 0787722 y los documentos WO 1998/50038, WO 1999/24037 y WO 2000/6555 dan a conocer cada uno también compuestos de quinazolina que inhiben la tirosina cinasa irreversiblemente; la patente estadounidense 6.225.318, las patentes europeas 0387063 y 01292591 y las publicaciones de patente internacionales WO 2001/98277, WO 2003/45939 y WO 2003/49740 dan a conocer cada una compuestos que tienen diversos sustituyentes alquenoilo o alquinoilo en la posición 6 de quinazolina; y las publicaciones de patente internacionales WO 1998/43960, WO 2000/18761, WO 2001/47892, WO 2001/72711, WO 2003/50090, WO 1999/9016, WO 2000/18740 y WO 2000/66583 dan a conocer cada una compuestos de 3-cianoquinolina.

Las publicaciones de patente internacionales WO 1998/2434, WO 1998/2437, WO 1999/35132, WO 1999/35146, WO 2001/4111 y WO 2002/2552 dan a conocer cada una diversos compuestos de quinazolina sustituidos con furano que tienen diversos sustituyentes de sulfona-alquilamino; y las publicaciones de patente internacionales WO 2003/53466 y WO 2001/94353 dan a conocer cada una compuestos de tienopirimidina. Además, las publicaciones de patente internacionales WO 2001/12227, WO 2004/14386, WO 2004/35057 y WO 2001/76586 dan a conocer diversos métodos para tratar tumores eficazmente en combinación con fármacos que tienen un mecanismo diferente a la tirosina cinasa o radioterapia.

Sin embargo, los derivados de quinazolina convencionales mencionados anteriormente se han tenido que tomar en una dosis grande para los tratamientos previstos, lo que provoca efectos secundarios tales como diarrea y erupción cutánea. Por consiguiente, ha seguido existiendo una necesidad de desarrollar un fármaco eficaz en una dosificación pequeña que no de efectos secundarios adversos.

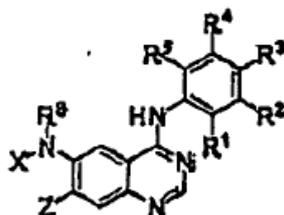
Descripción

Problema técnico

Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un derivado de quinazolina novedoso como inhibidor múltiple que inhibe selectiva y eficazmente enfermedades provocadas por la sobreactividad de una tirosina cinasa tal como un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y un receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) sin ningún efecto secundario, un método para la preparación del mismo y una composición farmacéutica y una composición terapéutica que comprende el mismo como principio activo.

Solución técnica

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un derivado de quinazolina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(i)

en el que

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, amino, amino-alquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₆-amino, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-aminocarbonilo, aril-alcoxilo C₁-C₆, heteroarilalcoxilo C₁-C₆ o arilo;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o di(alquil C₁-C₆)-amino-alquilo C₁-C₆;

X es alquenil C₂-C₆-carbonilo o alquinil C₂-C₆-carbonilo opcionalmente sustituidos con R¹¹, siendo R¹¹ halógeno, hidroxilo, amino, tiol, carbamoilo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amina, di(alquil C₁-C₆)-amina, alquil C₁-C₆-carboamina, alquenil C₂-C₆-carboamina, alquinil C₂-C₆-carboamina, di(alquil C₁-C₆)-carboamina, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilcarboamina, alcoxi C₁-C₆-carbonilo o heterociclo; y

Z es (N-acetil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-trifluoroacetil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-metanosulfonilmetilcarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-aminocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-etenocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, piridin-4-il-metoxilo, (N-propanaminocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-dimetilaminometilcarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-t-butilaminocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-metil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-etilcarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-dimetilaminometilcarbonil-amino)-propoxilo, (N-acetilamino)-propoxilo, (N-trifluorometilcarbonil-amino)-propoxilo, (N-metanosulfonilmetilcarbonil-amino)-propoxilo, (N-etilaminocarbonil-amino)-propoxilo, (N-dimetil-amino)-propoxilo, (N-acetilamino)-etoxilo, (N-dimetil-amino)-etoxilo, (N-acetilamino)-butoxilo, (N-ciclopropano-metilcarbonilamino)-etoxilo, (N-difluoro-metilcarbonilamino)-etoxilo, (N-etilaminometilcarbonil-amino)-etoxilo, (N-aminometilcarbonil-amino)-etoxilo, (N-dimetilamino-metilcarbonilamino)-etoxilo, (N-etenocarbonil-amino)-etoxilo, (N-etilcarbonil-amino)-etoxilo, (N-trifluorometilcarbonil-amino)-etoxilo, 2-amino-etoxilo, 2-metilamino-etoxilo, but-3-eniloxilo, 2-metoxi-etoxilo, 2-metanosulfonilamino-etoxilo, 2-(3-propil-ureido)-etoxilo, 2-(3-metil-tioureido)-etoxilo, 2-(3-etil-tioureido)-etoxilo, 2-(3-isopropil-ureido)-etoxilo, 2-(3-sec-butyl-ureido)-etoxilo, 2-(3-vinil-ureido)-etoxilo, 2-(3-allyl-ureido)-etoxilo, 2-(acetil-N-metil-amino)-etoxilo, 2-acetilamino-etilsulfanilo, 2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxilo, 2-(2-hidroxil-acetilamino)-etoxilo, 2-(2-metilsulfanil-acetilamino)-etoxilo, 2-(2-metanosulfonil-acetilamino)-etoxilo, 2-isobutirilamino-etoxilo, 2-(2-metil-

- 5 acrilamida)-etoxilo, 2-(but-2-enoilamida)-etoxilo, 2-butilamida-etoxilo, 2-(pent-2-enoilamida)-etoxilo, 2-(4-dimetilamino-but-2-enoilamida)-etoxilo, 2-(2-oxo-propilamino)-etoxilo, 2-[2-(N-etil-N'-metil-amino)-acetilamino]-etoxilo, 2-(2-amino-acetilamino)-etoxilo, (R)-2-(2-dimetilamino-propionilamino)-etoxilo, 2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxilo, 2-(2-metilamino-acetilamino)-etoxilo, 2-(3-dimetilamino-propionilamino)-etoxilo, 2-(3-amino-propionilamino)-etoxilo, 2-(metil-carbamil)-etoxilo, 2-(3-metoxi-propionilamino)-etoxilo, (2-dietilamino-etilcarbamoil)-metoxilo, 2-(4-dimetilamino-butirilamino)-etoxilo, 2-(3-hidroxi-propionilamino)-etoxilo, 2-(2-(dimetilamino)-acetamido)-etoxilo, 2-(3-etoxi-3-oxo-propionilamino)-etoxilo, 2-(3-hidroxi-3-oxo-propionilamino)-etoxilo, 2-(etil-oxalamil)-etoxilo, 2-oxalamil-etoxilo, 2-(metoxiiminoacetilamino)-etoxilo, 2-(3-dimetilamino-2-metil-propionilamino)-etoxilo, 2-(3-dimetilamino-butilamida)-etoxilo, 2-(dimetil-acetilamino)-etoxilo, 2-acetilamino-1-metil-etoxilo, 2-acetilamino-propoxilo, (R)-2-acetilamino-propoxilo, (S)-2-acetilamino-propoxilo, 2-(propionilamino)-propoxilo, 2-(3-propil-ureido)-propoxilo, 2-acetilamino-butoxilo, 3-propionilamino-propoxilo, 1-acetil-pirrolidin-3-iloxilo, 1-acetil-piperidin-3-iloxilo, 2-(tiazol-2-ilamino)-etoxilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetoxilo, 2-(tiofen-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(morfolino-N-carbonilamino)-etoxilo, 2-(piperazin-1-carbonilamino)-etoxilo, 2-(4-acetil-piperazin-1-carbonilamino)-etoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-carbonilamino)-etoxilo, (R)-2-(pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, (R)-2-(1-metil-pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(1H-pirrol-2-carbonilamino)-etoxilo, (S)-2-(1-metil-pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-etoxilo, 2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-etoxilo, 2-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-etoxilo, 2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxilo, 2-(1-acetil-pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(1-propionil-pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-etoxilo, 2-(2-2,5-dihidro-pirrol-1-il-acetilamino)-etoxilo, 4,5-dihidro-oxazol-2-ilmetoxilo, 2-(2-azetidín-1-il-acetilamino)-etoxilo, 2-(3-dietilamino-propionilamino)-propoxilo, 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-2-metil-propoxilo, 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-3-metil-butoxilo, 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxilo, (R)-2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxilo, (S)-2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxilo, 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-butoxilo, 2-(2-dimetilamino-3-metoxi-propionilamino)-etoxilo, 2-(2-dimetilamino-3-hidroxi-propionilamino)-etoxilo, 2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxilo, 2-(3-t-butil-ureido)-etoxilo o (N-etilaminocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo y seleccionándose el compuesto del grupo que consiste en:
- 25 N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[1-(2-metanosulfonil-acetil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 amida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico;
 N-[7-(1-acriloil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 30 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(piridin-4-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 propilamida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico;
- 35 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 t-butilamida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(3-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 40 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(3-etil-ureido)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(3-metilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 45 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(4-acetilamino-butoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 {2-[6-acrilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,2-difluoro-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;

- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-ureido-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acrilamida;
- 5 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(2-amino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-but-3-eniloxi-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 10 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-propil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-metil-tioureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-tioureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 15 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-isopropil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-sec-butil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-vinil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-[7-[2-(3-alil-ureido)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 20 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido morfolino-4-carboxílico;
 N-[7-[2-(acetil-metil-amino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-etilsulfanil)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-hidroxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 25 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metilsulfanil-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metanosulfonil-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-isobutirilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-metil-acrilamida;
 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido but-2-enoico;
- 30 N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-butilamida;
 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido pent-2-enoico;
 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico;
 N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-t-butil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 35 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-oxo-propilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-(4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-etoxi]-quinazolin-6-il)-acrilamida;
 N-[7-[2-(2-amino-acetilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;

- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dimetilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 5 N-[7-[2-(3-amino-propionilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 éster metílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida;
- 10 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino)-acetilamino]-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 éster etílico del ácido N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-malónico;
 ácido N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-malónico;
 éster etílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-oxalámico;
- 15 ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-oxalámico;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxiimino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dimetilamino-2-metil-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-dimetilamino-butilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-2-metil-acrilamida;
- 20 [7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-amida de ácido propiónico;
 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-N-metil-acrilamida;
 N-4-(4-bromo-3-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-1-metil-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 25 (R)-N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 (S)-N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-propil-ureido)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-butoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 30 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(3-propionilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(tiazol-2-ilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-oxo-oxazolidin-5-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 35 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido morfolino-4-carboxílico;
 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido piperazin-1-carboxílico;

- {2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico;
- {2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;
- 5 {2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico;
- {2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;
- 10 {2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-pirrolidin-2-carboxílico;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 15 {2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-propionil-pirrolidin-2-carboxílico;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 20 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-2,5-dihidro-pirrol-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilmetoxi)-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-[7-[2-(2-azetidín-1-il-acetilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 25 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-(dimetilamino)-acetamido)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 30 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,4,5-tricloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 35 N-[4-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-7-[2-(2-(dimetilamino)-acetamido)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida;

- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{7-(2-acetilamino-etoxi)-4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 5-[7-(2-acetilamino-etoxi)-6-acriloilamino-quinazolin-4-ilamino]-2-bromo-4-fluoro-N-metoxi-benzamida;
- 5 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 10 N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metanosulfonyl-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 15 N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 20 N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida;
- N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-hidroxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 25 N-{4-(4-bromo-3-cloro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino-propoxi)-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-2-metil-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-3-metil-butoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 30 N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- (S)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- (R)-N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-butoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 35 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- (S)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- (R)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

éster metílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico;

N-{4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

5 N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-propil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-tioureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

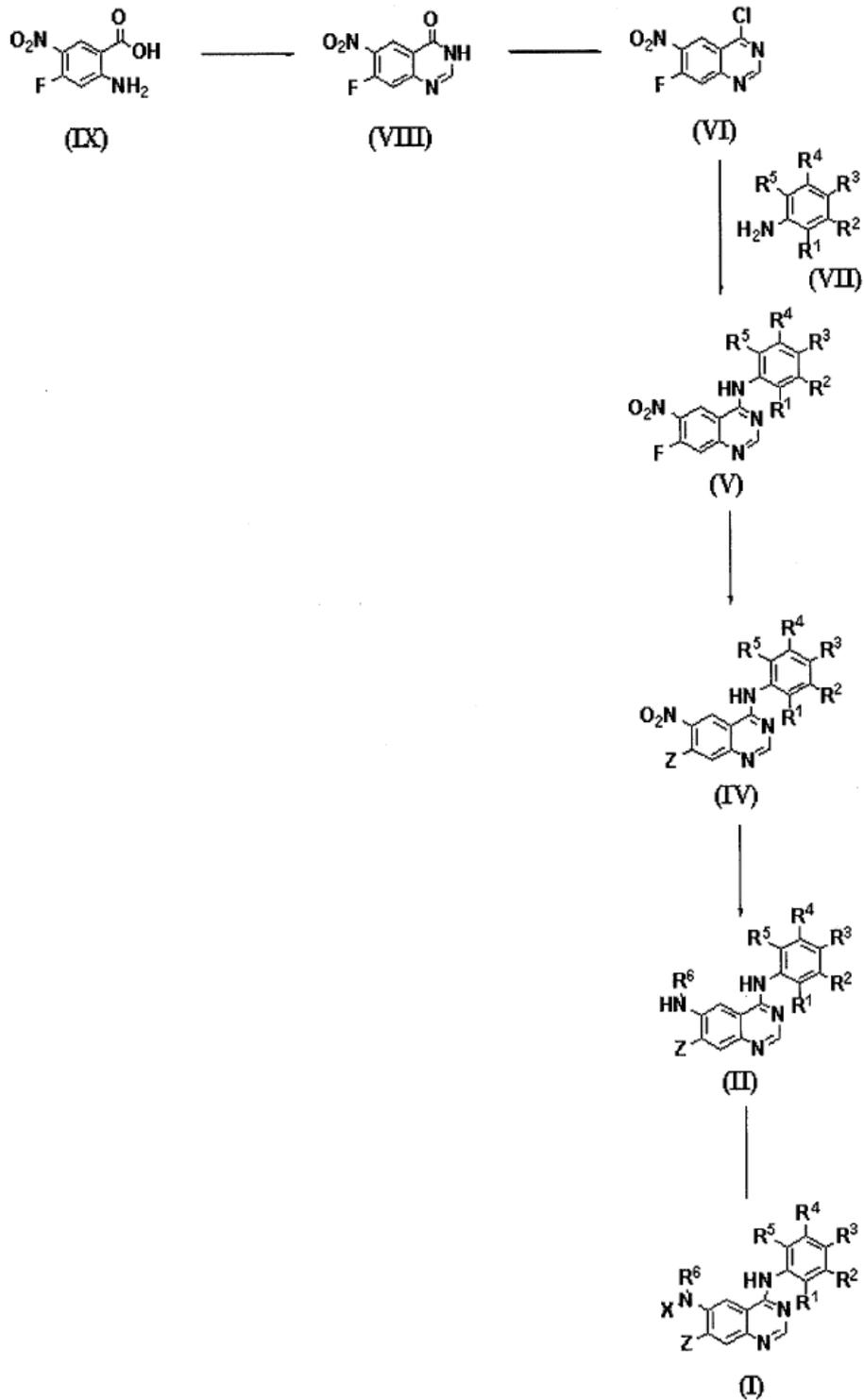
etilamida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico;

N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida; y

N-[7-[2-(2-amino-propionilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida.

10 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede prepararse mediante el procedimiento mostrado en el esquema de reacción 1.

<Esquema de reacción 1>



en el que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X y Z tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.

5 Específicamente, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (I) de la presente invención cuando X de fórmula (I) es alqueno C₂-C₆ o alquino C₁-C₆ (es decir, el compuesto de fórmula (Ia) según el esquema de reacción 1 comprende las etapas de

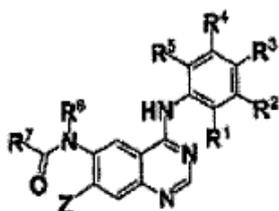
1) sustituir Cl de un compuesto de fórmula (VI) por amina de un compuesto de fórmula (VII) para obtener un

compuesto de fórmula (V);

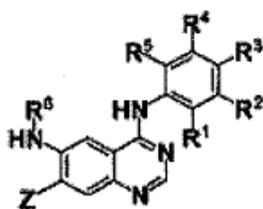
2) someter al compuesto de fórmula (V) y un compuesto de alcohol que contiene grupo Z (ZH) a una reacción de sustitución para obtener un compuesto de fórmula (IV);

3) reducir el compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (II); y

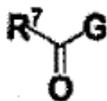
5 4) someter al compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) a una reacción de condensación para obtener el compuesto de fórmula (Ia).



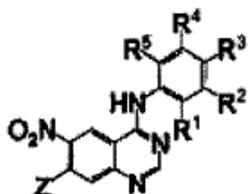
(Ia)



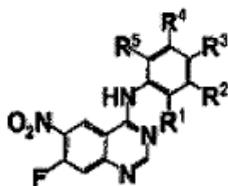
(II)



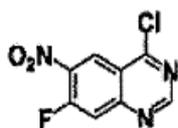
(III)



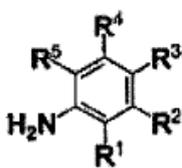
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

en las que

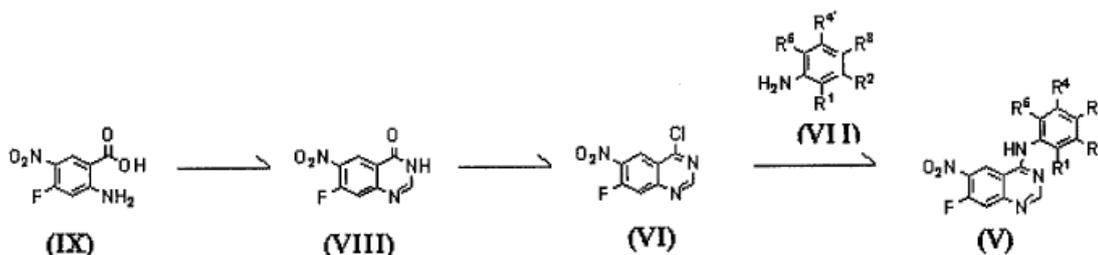
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y Z tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente;

- 5 R^7 es alquenoilo C_2-C_6 o alquinilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R^{13} , siendo R^{13} halógeno, hidroxilo, amino, tiol, carbamoilo, trifluorometilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -amina, di(alquil C_1-C_6)-amina, alquil C_1-C_6 -carboamina, alquenil C_2-C_6 -carboamina, alquinil C_2-C_6 -carboamina, di(alquil C_1-C_6)-carboamina, alquil C_1-C_6 -tio, alquil C_1-C_6 -sulfonilo, alquil C_1-C_6 -sulfonilcarboamina, alcoxi C_1-C_6 -carbonilo o heterociclo; y

G es halógeno, hidroxilo o alcanoiloxilo C_1-C_6 .

Cada etapa del procedimiento del esquema de reacción 1 es tal como sigue.

- 10 <Esquema de reacción 2>



en el que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.

- 15 En el esquema de reacción 2, Cl del compuesto de fórmula (VI) se sustituye por amina del compuesto de fórmula (VII) para obtener el compuesto de fórmula (V). En esta reacción de sustitución, puede añadirse una base seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, N,N-dimetilanilina y diisopropiletilamina. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como isopropanol, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido a una temperatura que oscila desde 0°C a 150°C , preferiblemente desde temperatura ambiente a 100°C .

- 20 El compuesto de fórmula (VI) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IX) a través de un compuesto de fórmula (VIII) según el método descrito en [Alexander J. Bridges *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 39: 267, 1996], y el compuesto de fórmula (VII) está disponible comercialmente.

<Esquema de reacción 3>

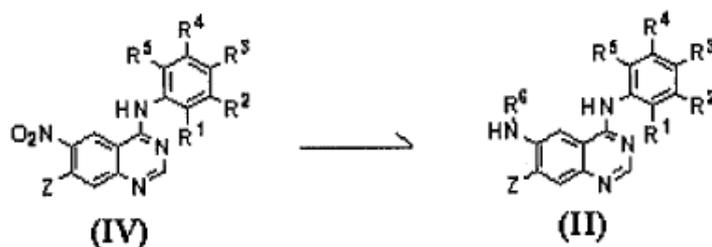


en el que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y Z tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.

5 En el esquema de reacción 3, F del compuesto de fórmula (V) preparado en el esquema de reacción 2 se sustituye con Z de un compuesto de alcohol (ZH) para obtener el compuesto de fórmula (IV), y el compuesto de alcohol puede usarse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (V). En la reacción de sustitución, puede usarse una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, trimetilsilanoato de potasio, t-butoxido de potasio o una base tal como trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletamina en una cantidad de 1 a 10
10 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (VI). El disolvente usado en esta reacción puede ser dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tolueno o dimetilglicol, y la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila desde 0°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente de 0 a 100°C.

<Esquema de reacción 4>

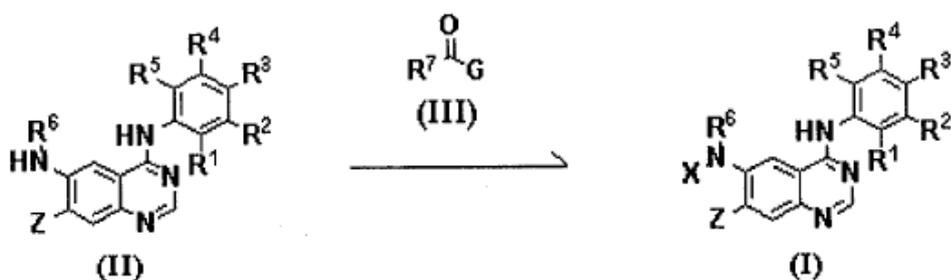


15 en el que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y Z tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.

20 En el esquema de reacción 4, el compuesto de fórmula (IV) preparado en el esquema de reacción 3 se somete a una reacción de reducción para obtener el compuesto de fórmula (II). El agente reductor que puede usarse en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en indio, paladio, platino, hierro, tártaro, y óxido y cloruro de los mismos, y emplearse en una cantidad 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV). La reacción de reducción puede llevarse a cabo en presencia de gas hidrógeno, y puede añadirse a la misma ciclohexeno o ciclohexadieno, o ácido orgánico o inorgánico tal como ácido acético y ácido clorhídrico. El disolvente usado en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en THF, 1,4-dioxano, acetato de etilo, alcohol C_1 - C_6 , cloruro de metileno, cloroformo, agua, hexano, tolueno y una mezcla de los mismos

25 <Esquema de reacción 5>



en el que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Z y G tienen los mismos significados tal como se definieron anteriormente.

En el esquema de reacción 5, el compuesto de fórmula (II) preparado en el esquema de reacción 4 se somete a una reacción de condensación con un compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (III) puede emplearse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (II).

- 5 En el caso de que G del compuesto de fórmula (III) sea halógeno o alcanoiloxilo, la reacción de condensación puede llevarse a cabo usando tan sólo un disolvente sin un reactivo de condensación, y en el caso de que G sea hidroxilo, la reacción de condensación puede llevarse a cabo usando un reactivo de condensación tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N-diciclohexildiimida, cloroformiato de alquilo C₁-C₆ y tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (II).

- 10 Además, en la reacción de condensación, puede usarse un catalizador tal como N,N-dimetilaminopiridina, N,N-hidroxisuccinimida y N-hidroxibenzotriazol en una cantidad de 0,05 a 1 equivalente basándose en el compuesto de fórmula (II), y puede usarse una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y N-metilmorfolina en una cantidad de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (II). El disolvente usado en la reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y una mezcla de los mismos, y la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila desde -20°C al punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente de 0 a 40°C.

- 15 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable derivada de un ácido orgánico o inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido glutárico, ácido acético, ácido maloico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico y ácido toluenosulfónico.

- 20 El compuesto de la invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe selectiva y eficazmente la actividad de una tirosina cinasa, preferiblemente un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y un receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) así como enfermedades provocadas por la sobreactividad de las tirosina cinasas, y proporciona efectos terapéuticos potenciados cuando se combina con otros medicamentos o agentes anticancerígenos. Por ejemplo, el compuesto de la invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para potenciar los efectos de medicamentos para tratar cáncer u otras enfermedades seleccionados del grupo que consiste en inhibidores de la transducción de señales celulares, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de p-glicoproteína, modificadores de reacciones biológicas, agentes antihormonales y antiandrógenos.

- 25 Específicamente, el derivado de quinazolinas de la invención presenta excelentes efectos inhibidores contra tirosina cinasa VEGFR2 (KDR) así como tirosina cinasa EGFR1 (Erb-B1 o HER-1) y EGFR2 (Erb-B2 o HER-2). Los compuestos, que son igualmente eficaces sobre tirosina cinasas VEGFR y EGFR, pueden tratar eficazmente cánceres relacionados con VEGF y EGF, preferiblemente cáncer sólido, más preferiblemente cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de colon y cáncer de próstata, y pueden usarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con VEGF, preferiblemente diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, angioma, nefropatía aguda y crónica, reestenosis arterial, enfermedad autoinmunitaria, infección aguda, enfermedad ocular provocada por desprendimiento venoso. A diferencia de los derivados de quinazolinina disponibles en el mercado, puesto que los compuestos pueden tratar eficazmente las enfermedades en una pequeña cantidad sin efectos secundarios tales como diarrea y exantema cutáneo, el derivado de quinazolinina de la invención y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse en la fabricación de medicamentos para inhibir la actividad de una tirosina cinasa o para tratar enfermedades provocadas por la sobreactividad de una tirosina cinasa.

- 30 Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para inhibir la actividad de una tirosina cinasa y una composición terapéutica para tratar enfermedades provocadas por la hiperactividad de una tirosina cinasa que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo junto con el portador farmacéuticamente aceptable.

- 35 La composición farmacéutica o terapéutica de la invención puede formularse según cualquier método convencional en forma de comprimido, gránulo, polvo, cápsula, jarabe, emulsión o microemulsión para administración oral, e intramuscular, intravenosa o subcutánea para administración parenteral.

- 40 La composición farmacéutica o terapéutica de la invención para administración oral puede prepararse mezclando el principio activo con un portador o excipiente tal como celulosa, silicato de calcio, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de calcio, fosfato de sodio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, tensioactivo, agente de suspensión, emulsionante y diluyente. Un ejemplo del portador empleado en la composición inyectable de la presente invención es agua, solución salina, disolución de glucosa, disolución similar a glucosa, alcohol, glicol éter (por ejemplo, polietilenglicol 400), aceite, ácido graso, éster de ácido graso, glicérido, tensioactivo, agente de suspensión y emulsionante.

El compuesto de la invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral o por vía parenteral a un mamífero incluyendo un ser humano para inhibir la actividad de una tirosina cinasa. La dosificación del principio activo puede ajustarse en vista de diversos factores relevantes tales como el estado del sujeto que va a tratarse, el tipo y la gravedad de la enfermedad, la tasa de administración y la opinión de un doctor.

5 El compuesto de fórmula (I) de la invención puede administrarse por vía oral o por vía parenteral en una cantidad eficaz que oscila entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg (de peso corporal), preferiblemente entre 0,2 y 50 mg/kg (de peso corporal) al día en el caso de un mamífero incluyendo un ser humano en una única dosis o en dosis divididas. En determinados casos, puede ser adecuada una cantidad inferior a la dosificación anterior. Puede usarse una cantidad superior a la dosificación anterior a menos que provoque efectos secundarios perjudiciales, y tal cantidad puede administrarse en dosis divididas al día.

10

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<1-1> éster t-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico

15 Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (17 g, 78 mmol) a una mezcla de 4-hidroximetilpiperidina (10 g, 87 mmol) y tetrahidrofurano (THF) 100 ml. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas, se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente, se lavó con solución salina y agua destilada y se extrajo con 100 ml de dietil éter dos veces. Se secó el extracto sobre sulfato de magnesio y se destiló obteniendo el compuesto el título 16,2 g (rendimiento: 86%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,21-1,12 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,73-1,65 (m, 3H), 2,70 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 4,13 (d, 2H).

<1-2> 7-fluoro-3H-quinazolin-4-ona

25 Se añadió una cantidad catalítica (1 ml) de N,N-dimetilamida a ácido 2-amino-4-fluorobenzoico (50 g, 322 mmol) y formamida (77 ml, 1934 mmol) y se agitó la disolución resultante. Se calentó la disolución hasta 180°C y se agitó durante 14 horas. Se enfrió la temperatura de la disolución hasta temperatura ambiente y se añadieron 300 ml de agua destilada a la misma. Se agitó el sólido resultante aproximadamente 30 min. y se filtró obteniendo el compuesto del título, 41,3 g (rendimiento: 78%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7,47-7,35 (m, 2H), 8,20-8,13 (m, 2H), 11,85 (sa, 1H).

<1-3> 7-fluoro-6-nitro-3H-quinazolin-4-ona

30 Se añadió lentamente el compuesto de <1-2> (25 g, 152 mmol) a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (50 ml) y ácido nítrico fumante (51 ml) a 0°C. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó hasta 110°C y se agitó durante 2 horas. Se enfrió la temperatura de la disolución hasta temperatura ambiente y se añadieron 300 ml de agua helada a la misma. Se agitó el sólido resultante aproximadamente 30 min. y se filtró obteniendo el compuesto del título, 25 g (rendimiento: 79%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,79 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 12,83 (sa, 1H).

35 <1-4> 4-cloro-7-fluoro-6-nitro-quinazolina

40 Se añadieron el compuesto de <1-3> (20 g, 96 mmol), cloruro de tionilo (170 ml), oxiclóruo de fósforo (30 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml) a una botella de reacción y se agitaron. Se calentó la disolución resultante hasta 100°C hasta que la mezcla se fundió quedando transparente y entonces se agitó durante 2 horas. Se enfrió la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente y se destiló la disolución a presión reducida para eliminar el disolvente. Se destiló el residuo resultante otra vez tras añadir 300 ml de tolueno al mismo y se repitió el procedimiento tres veces obteniendo el compuesto del título, 21 g (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,73 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,72 (d, 1H).

<1-5> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

45 Se agitó el compuesto de <1-4> (15 g, 66 mmol) con 4-bromo-2-fluoro-anilina (13 g, 66 mmol) en presencia de alcohol isopropílico (90 ml). Se calentó la disolución resultante hasta 80°C y se agitó durante 4 horas. Se enfrió la temperatura de la disolución hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución durante 10 min. tras diluir la disolución con 100 ml de acetona. Se filtró el sólido resultante, se añadieron 100 ml de metanol al mismo y se añadió 7 N de amoníaco diluido con metanol al mismo hasta que la disolución se volvió básica. Se destiló la disolución a presión reducida para eliminar el metanol, se añadieron 100 ml de agua a la misma y se filtró el sólido obteniendo el compuesto del título, 25 g (rendimiento: 99%).

50

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,39 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,41 (d, 1H), 10,35 (sa, 1H).

<1-6> éster t-butilico del ácido 4-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

5 Se agitó una mezcla de hidruro de sodio (2,5 g, 105 mmol) y N,N-dimetil-formamida (200 ml) a 0°C. Se añadió lentamente el compuesto de <1-1> (17 g, 78,7 mmol) disuelto en 100 ml de N,N-dimetil-formamida a la mezcla y se agitó la disolución resultante durante 30 min. Se añadió el compuesto de <1-5> (20 g, 52,5 mmol) disuelto en 200 ml de N,N-dimetil-formamida a la misma durante 20 min. Se calentó lentamente la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadieron 500 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio a la misma y se extrajo la disolución resultante con 500 ml de acetato de etilo dos veces y se lavó la fase orgánica separada con 500 ml de agua destilada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se destiló a presión reducida para eliminar la disolución. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 15 g (rendimiento: 50%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,42-1,27 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,88 (d, 2H), 2,11 (m, 1H), 2,78 (t, 2H), 4,08 (d, 2H), 4,21 (d, 2H), 7,42-7,39 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

15 <1-7> éster t-butilico del ácido 4-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

20 Se añadió hierro (3,35 g, 60 mmol) a 20 ml de ácido acético al 5% y se calentó hasta 100°C. Se añadió lentamente el compuesto de <1-6> (3,46 g, 6 mmol) disuelto en 20 ml de ácido acético y 20 ml de diclorometano al mismo. Se agitó la mezcla resultante durante 4 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró la disolución resultante con Celite y se lavó con 100 ml de diclorometano. Se añadieron 100 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio a la misma, se extrajo la disolución con 100 ml de cloroformo dos veces, se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se destiló a presión reducida para obtener el compuesto del título, 3,1 g (rendimiento: 95%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1,28-1,17 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,86 (d, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

25 <1-8> éster t-butilico del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

30 Se mezclaron y se agitaron el compuesto de <1-7> (1 g, 1,83 mmol) y 20 ml de diclorometano. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió lentamente cloruro de acrililoilo (166 mg, 1,83 mmol) diluido con diclorometano a la misma. Se calentó lentamente la disolución hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se lavó la disolución reaccionada con 30 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 30 ml de diclorometano. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio, se destiló a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 355 mg (rendimiento: 31%).

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,36-1,21 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,79 (d, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 4,02 (d, 2H), 4,18 (m, 2H), 5,84-5,79 (m, 1H), 6,45-6,24 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 8,17-8,10 (m, 2H), 8,58 (s, 1H), 9,08 (s, 1H).

<1-9> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

40 Se agitó el compuesto de <1-8> (258 mg, 0,43 mmol) en presencia de 5 ml de diclorometano. Se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético al mismo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se destiló la disolución resultante a presión reducida para eliminar el disolvente, se lavó con 10 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 20 ml de diclorometano. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título, 206 mg (rendimiento: 96%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,68-1,51 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 2H), 3,44 (d, 2H), 4,14 (d, 2H), 5,84 (t, 1H), 6,49 (d, 2H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,16 (s, 1H).

<1-10> N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

45 Se mezclaron y se agitaron el compuesto de <1-9> (220 mg, 0,44 mmol) y 7 ml de diclorometano. Se enfrió la temperatura de reacción hasta 0°C y se añadió lentamente cloruro de acetilo (38 mg, 0,48 mmol) diluido con 3 ml de diclorometano a la misma. Se calentó lentamente la disolución hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se lavó la disolución resultante con 10 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 20 ml de diclorometano. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio, se destiló a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 13 mg (rendimiento: 24%).

50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,42-1,33 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 3,14 (t, 1H), 3,92 (d, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 6,37-6,29-8 (m, 1H), 6,52-6,46 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,66 (sa, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

Ejemplo 2: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se añadió el compuesto del ejemplo <1-9> (200 mg, 0,4 mmol) a 10 ml de THF y se agitó. Se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (383 mg, 2,0 mmol), ácido trifluoroacético (182 mg, 1,6 mmol) y piridina (126 mg, 1,6 mmol) al mismo a temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Se lavó la disolución reaccionada con 10 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 20 ml de diclorometano. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio, se destiló a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 13 mg (rendimiento: 5%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,79-1,68 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 2H), 3,48 (t, 1H), 4,40 (d, 4H), 4,91 (d, 1H), 6,16-6,12 (m, 1H), 6,77-6,52 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,92 (sa, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,40 (s, 1H).

Ejemplo 3: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[1-(2-metanosulfonil-acetil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 2, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-9> (100 mg, 0,2 mmol) y ácido metanosulfonilacético (110 mg, 0,8 mmol) obteniendo el compuesto del título, 26 mg (rendimiento: 21%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,55-1,47 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,74 (t, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 4,27-4,04 (m, 4H), 4,76 (d, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,53-6,34 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 8,67 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 4: Preparación de amida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

Se mezclaron y se agitaron el compuesto del ejemplo <1-9> (150 mg, 0,3 mmol) y diclorometanol. Entonces, se añadió lentamente isocianato de trimetilsililo (155 mg, 1,35 mmol) a los mismos. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas, se lavó con 10 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con 20 ml de diclorometano. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio, se destiló a presión reducida y se sometió a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 33 mg (rendimiento: 20%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 1,38-1,29 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,90 (t, 2H), 4,15-4,04 (m, 4H), 5,89-5,85 (m, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 6,67-6,58 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 5: Preparación de N-[7-(1-acriloil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-9> (100 mg, 0,1998 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 22%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,14 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 6,63-6,50 (m, 2H), 6,33-6,25 (m, 2H), 8,86 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 4,1 (d, 2H), 3,13 (a, 1H), 2,73 (a, 1H), 2,25 (a, 1H), 1,99-1,50 (m, 4H), 1,56-1,45 (m, 2H).

Ejemplo 6: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(piridin-4-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<6-1> N⁴-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-7-fluoro-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (550 mg, 1,4430 mmol) obteniendo el compuesto del título, 410 mg (rendimiento: 77%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,95 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,52-7,32 (m, 3H), 7,12 (s, 1H).

<6-2> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-fluoro-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <6-1> (410 mg, 1,1153 mmol) obteniendo el compuesto del título, 100 mg (rendimiento: 22%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,80 (a, NH), 7,64-7,51 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 5,93 (d, 1H).

<6-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(piridin-4-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <6-2> (500 mg, 1,2339 mmol) y piridin-4-il-metanol (269 mg, 2,4679 mmol) obteniendo el compuesto del título, 152 mg (rendimiento: 25%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,80 (d, 2H), 8,85 (s, 1H), 8,59 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,63-7,47 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,49 (s, 1H).

Ejemplo 7: Preparación de N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<7-1> (7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-(2,3,4-trifluoro-fenil)-amina

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (5 g, 0,0189 mol) y 2,3,4-trifluoro-fenilamina (2,78 g, 0,0189 mol) obteniendo el compuesto del título, 5,8 g (rendimiento: 92%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,69 (s, 1H), 9,52 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,41-7,26 (m, 2H).

<7-2> éster t-butílico del ácido 4-[6-nitro-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <7-1> (700 mg, 2,0696 mmol) obteniendo el compuesto del título, 500 mg (rendimiento: 45%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,25 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,45-7,12 (m, 3H), 4,25 (d, 2H), 2,53 (d, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (t, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,81-1,73 (m, 3H).

<7-3> éster t-butílico del ácido 4-[6-amino-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <7-2> (1 g, 1,8744 mmol) obteniendo el compuesto del título, 660 mg (rendimiento: 70%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,58 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,21 (a, 2H), 4,05 (d, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,10 (a, 1H), 1,85 (d, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,43-1,35 (m, 2H).

- 20 <7-4> éster t-butílico del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <7-3> (500 mg, 0,9930 mmol) obteniendo el compuesto del título, 162 mg (rendimiento: 29%).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,39-6,30 (m, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,22 (a, 2H), 4,13 (d, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,06 (a, 1H), 1,86 (d, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,44-1,37 (m, 2H).

<7-5> N-[7-(piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <7-4> (170 mg, 0,3048 mmol) obteniendo el compuesto del título, 120 mg (rendimiento: 86%).

- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,10 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10-8,05 (m, 2H), 7,45 (a, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,42-6,33 (m, 2H), 5,86-5,72 (m, 1H), 4,09 (a, 2H), 4,04 (d, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,10-1,93 (m, 3H), 1,37-1,27 (m, 2H).

<7-6> N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <7-5> (120 mg, 0,2623 mmol) obteniendo el compuesto del título, 19 mg (rendimiento: 15%).

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,92 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,04 (t, 2H), 2,16 (a, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,85 (d, 2H), 1,34-1,22 (m, 2H).

Ejemplo 8: Preparación de N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<8-1> (4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

- 40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1,04 g, 4,56 mmol) y 4-bromo-2,5-difluoroanilina (950 mg, 4,56 mmol) obteniendo el compuesto del título, 540 mg (rendimiento: 29%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,58 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,64 (m, 2H).

- 45 <8-2> éster t-butílico del ácido 4-[4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <8-1> (540 mg, 1,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 510 mg (rendimiento: 64%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,18 (d, 2H), 4,07 (d, 2H), 2,99-2,65 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,84 (d, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 2H).

5 <8-3> N^4 -(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <8-2> (510 mg, 0,86 mmol) obteniendo el compuesto del título, 400 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,91 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 3,97 (d, 2H), 3,16 (d, 2H), 2,66 (d, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,85 (d, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H).

10 <8-4> 1-[4-[4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-il]-etanona

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <8-3> (395 mg, 0,8 mmol) obteniendo el compuesto del título, 294 mg (rendimiento: 68%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,71 (sa, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,28-7,26 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,08-3,91 (m, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,11 (t, 1H), 2,58 (t, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (d, 1H), 1,81 (d, 1H), 1,49-1,25 (m, 2H).

15 <8-5> 1-[4-[6-amino-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-il]-etanona

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <8-4> (294 mg, 0,55 mmol) obteniendo el compuesto del título, 276 mg (rendimiento:>99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1H), 7,76 (sa, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10-7,07 (m, 2H), 4,59 (d, 1H), 3,89-3,77 (m, 3H), 3,02 (t, 1H), 2,52 (t, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,78 (t, 2H), 1,26-1,15 (m, 3H).

20 <8-6> N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <8-5> (290 mg, 0,57 mmol) obteniendo el compuesto del título, 58 mg (rendimiento: 18%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,17 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,49-6,43 (m, 1H), 3,36-6,27 (m, 1H), 5,88-5,85 (m, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,91 (d, 1H), 3,13 (t, 1H), 2,61 (t, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,90 (d, 2H), 1,43-1,32 (m, 2H).

25 Ejemplo 9: Preparación de propilamida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 4, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-9> (100 mg, 0,1998 mmol) e isocianato de propilo (19 μl , 0,1998 mmol) obteniendo el compuesto del título, 98 mg (rendimiento: 84%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,72 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (a, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,07 (d, 2H), 3,99 (d, 2H), 2,96 (d, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,05 (a, 1H), 1,79 (d, 2H), 1,39 (q, 2H), 1,21-1,16 (m, 2H), 0,81 (t, 3H).

35 Ejemplo 10: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 2, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-9> (200 mg, 0,4 mmol) y ácido etildimetilamino-acético (165 mg, 1,6 mmol) obteniendo el compuesto del título, 45 mg (rendimiento: 38%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,13 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 6,50-6,26 (m, 2H), 5,87-5,84 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,16-3,03 (m, 4H), 2,62 (t, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,88 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 11: Preparación de t-butilamida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 5, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-9> (100 mg, 0,1998 mmol) e isocianato de t-butilo (22 μl , 0,1998 mmol) obteniendo el compuesto del título, 77 mg (rendimiento: 65%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,72 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 5,80 (dd, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,98 (d, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,05 (a, 1H),

1,78 (d, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,23-1,14 (m, 2H).

Ejemplo 12: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<12-1> 3-{3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil}-1,1-dimetil-urea

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 2, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <13-3> (300 mg, 0,69 mmol) y N,N-dimetil-glicina (85 mg, 0,83 mmol) obteniendo el compuesto del título, 180 mg (rendimiento: 50%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,78 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,55 (q, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,18 (q, 2H).

<12-2> 3-{3-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-propil}-1,1-dimetil-urea

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <12-1> (180 mg, 0,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 170 mg (rendimiento: 97%).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 8,48 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,04 (t, 2H).

<12-3> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <12-2> (170 mg, 0,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 73 mg (rendimiento: 39%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,07 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,68-6,59 (m, 1H), 6,45 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,51 (q, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,09-2,01 (m, 2H).

- 20 Ejemplo 13: Preparación de N-[7-(3-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<13-1> éster t-butílico del ácido (3-hidroxi-propil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 3-amino-propil-1-ol (10 g, 133 mmol) y dicarbonato de di-t-butilo (34,9 g, 159 mmol) obteniendo el compuesto del título, 18,6 g (rendimiento: 80%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,86 (sa, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,31 (q, 2H), 1,88 (sa, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

- 25 <13-2> éster t-butílico del ácido {3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (4,06 g, 10,6 mmol) y el compuesto de <13-1> (2,8 g, 15,9 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4 g (rendimiento: 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,75 (sa, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 4,96 (sa, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,41 (q, 2H), 2,31 (p, 2H), 1,45 (s, 9H).

- 30 <13-3> [7-(3-amino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <13-2> (3 g, 5,6 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,4 g (rendimiento: 98%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,43-7,30 (m, 3H), 4,37 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,09 (p, 2H).

- 35 <13-4> N-{3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <13-3> (360 mg, 0,83 mmol) y cloruro de acetilo (65 mg, 0,83 mmol) obteniendo el compuesto del título, 360 mg (rendimiento: 91%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,00 (sa, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 6,77 (t, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,49 (q, 2H), 2,07 (p, 2H), 1,99 (s, 3H).

- 40 <13-5> N-{3-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-propil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <13-4> (360 mg, 0,75 mmol) obteniendo el compuesto del título, 250 mg (rendimiento: 74%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,32 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,08 (p, 2H), 1,95 (s, 3H).

<13-6> N-[7-(3-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <13-5> (195 mg, 0,43 mmol) y cloruro de acrilóilo (39 mg, 0,43 mmol) obteniendo el compuesto del título, 34 mg (rendimiento: 16%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,19 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,75 (sa, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,71-6,63 (m, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 5,88-5,81 (m, 1H), 4,24 (q, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,08 (p, 2H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 14: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

<14-1> N-[3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil]-2,2,2-trifluoro-acetamida

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 2, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <13-3> (300 mg, 0,69 mmol) y ácido trifluoroacético (315 mg, 2,76 mmol) obteniendo el compuesto del título, 182 mg (rendimiento: 50%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,01 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,43-7,33 (m, 3H), 4,33 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,21-2,17 (m, 2H).

<14-2> N-[3-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-propil]-2,2,2-trifluoro-acetamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <14-1> (180 mg, 0,34 mmol) obteniendo el compuesto del título, 170 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,46-8,39 (m, 2H), 8,02 (sa, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,10-4,09 (m, 4H), 3,59 (t, 2H), 2,15-2,11 (m, 2H).

<14-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <14-2> (170 mg, 0,34 mmol) y cloruro de acrilóilo (31 mg, 0,34 mmol) obteniendo el compuesto del título, 41 mg (rendimiento: 22%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (sa, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,50-6,42 (m, 2H), 5,81-5,77 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,60 (q, 2H), 2,16 (p, 2H).

25 Ejemplo 15: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

<15-1> N-[3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil]-2-metanosulfonil-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 2, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <13-3> (300 mg, 0,69 mmol) y ácido metanosulfonilacético (381 mg, 2,76 mmol) obteniendo el compuesto del título, 200 mg (rendimiento: 52%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,64 (s, 2H), 8,23 (sa, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 4,30 (t, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,13 (m, 2H).

<15-2> N-[3-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-propil]-2-metanosulfonil-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <15-1> (200 mg, 0,36 mmol) obteniendo el compuesto del título, 165 mg (rendimiento: 87%).

35 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,31 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H).

<15-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <15-2> (165 mg, 0,31 mmol) y cloruro de acrilóilo (28 mg, 0,31 mmol) obteniendo el compuesto del título, 68 mg (rendimiento: 38%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,89 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18-8,12 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,39 (d, 2H), 5,78 (t, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H).

Ejemplo 16: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(3-etil-ureido)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

<16-1> 1-[3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil]-3-etil-urea

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 4, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <13-3> (300 mg, 0,69 mmol) e isocianato de etilo (54 mg, 0,76 mmol) obteniendo el compuesto del título, 120 mg (rendimiento: 34%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,18 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,50-7,29 (m, 3H), 5,92 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,19 (q, 2H), 2,99 (t, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

<16-2> 1-{3-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-propil}-3-etil-urea

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <16-1> (120 mg, 0,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 110 mg (rendimiento: 96%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,31 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,37 (q, 2H), 3,14 (q, 2H), 2,06 (p, 2H), 1,08 (t, 3H).

<16-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(3-etil-ureido)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <16-2> (110 mg, 0,23 mmol) y cloruro de acrilóilo (21 mg, 0,23 mmol) obteniendo el compuesto del título, 30 mg (rendimiento: 25%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,87 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,70-6,61 (m, 1H), 6,43-6,38 (m, 1H), 5,79-5,76 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,32 (t, 2H), 3,09 (q, 2H), 2,00 (p, 2H), 1,02 (t, 3H).

Ejemplo 17: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(3-metilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<17-1> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-[7-(3-metilamino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina

15 Se disolvió el compuesto del ejemplo <13-3> (300 mg, 0,69 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano y metanol (3 ml cada), formaldehído (0,098 ml, 1,32 mmol) y se añadió cianoborohidruro de sodio (0,064 g, 1,03 mmol) a la misma y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Cuando se terminó la reacción, se destiló la disolución que se hizo reaccionar a presión reducida, se disolvió en una pequeña cantidad de metanol, se recristalizó en dietil éter y se filtró obteniendo el compuesto del título, 190 mg (rendimiento: 59%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,82 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,48-7,43 (m, 3H), 4,38 (q, 2H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,14 (m, 2H).

<17-2> N⁴-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-7-(3-metilamino-propoxi)-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <17-1> (190 mg, 0,42 mmol) obteniendo el compuesto del título, 136 mg (rendimiento: 74%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,59-8,58 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 4,36 (sa, 2H), 4,19 (q, 2H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,04-2,01 (m, 2H).

<17-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(3-metilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <17-2> (136 mg, 0,32 mmol) y cloruro de acrilóilo (29 mg, 0,32 mmol) obteniendo el compuesto del título, 66,3 mg (rendimiento: 42%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,07 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,36 (sa, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,67 (sa, 1H), 7,27-7,16 (m, 3H), 6,44-6,26 (m, 2H), 5,79-5,75 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 2,43 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 2H).

Ejemplo 18: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<18-1> éster t-butilico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 2-amino-etanol (10 g, 160 mmol) obteniendo el compuesto del título, 24 g (rendimiento: 93%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,30 (sa, 1H), 3,72 (sa, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 1,35 (s, 9H).

<18-2> éster t-butilico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (3 g, 7,87 mmol) y el compuesto de <18-1> (1,9 g, 11,8 mmol) obteniendo el compuesto del título, 3,75 g (rendimiento: 91%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,10 (sa, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,28 (q, 2H), 1,29 (s, 9H).

<18-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <18-2> (3,7 g, 7,08 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,91 g (rendimiento: 97%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,05 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 4,17 (t, 2H), 2,86 (q, 2H).

<18-4> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <18-3> (2,91 g, 6,89 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,1 g (rendimiento: 66%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,41 (sa, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73-7,67 (m, 3H), 4,53 (t, 2H), 3,88 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

<18-5> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <18-4> (2,1 g, 4,52 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,4 g (rendimiento: 71%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,16 (sa, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,48 (sa, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,53 (t, 2H), 1,86 (s, 3H).

<18-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <18-5> (1,4 g, 3,22 mmol) obteniendo el compuesto del título, 250 mg (rendimiento: 16%).

15 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,92 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,73-6,63 (m, 1H), 6,42-6,36 (m, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 1,93 (s, 3H).

Ejemplo 19: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<19-1> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-[7-(2-dimetilamino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <17-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (200 mg, 0,47 mmol) obteniendo el compuesto del título, 71 mg (rendimiento: 34%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : (8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 7,95 (sa, 1H), 7,39-7,34 (m, 3H), 4,32 (t, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,36 (s, 6H).

<19-2> N^4 -(4-bromo-2-fluoro-fenil)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-quinazolin-4,6-diamina

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <19-1> (71 mg, 0,16 mmol) obteniendo el compuesto del título, 52 mg (rendimiento: 68%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,24 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,34 (s, 6H).

<19-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <19-2> (52 mg, 0,11 mmol) obteniendo el compuesto del título, 18 mg (rendimiento: 34%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,40 (sa, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40-7,25 (m, 3H), 6,52-6,46 (m, 2H), 5,83-5,54 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,38 (s, 6H).

Ejemplo 20: Preparación de N-[7-(4-acetilamino-butoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<20-1> éster t-butilico del ácido (4-hidroxi-butil)-carbámico

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 4-amino-butan-1-ol (3 g, 33,6 mmol) obteniendo el compuesto del título, 6,17 g (rendimiento: 97%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,61 (sa, 1H), 3,67-3,66 (m, 2H), 3,16-3,14 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 5H), 1,44 (s, 9H).

<20-2> éster t-butilico del ácido {4-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-butil}-carbámico

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (1 g, 2,60 mmol) y el compuesto de <20-1> (1,99 g, 10,5 mmol) obteniendo el compuesto del título, 300 mg (rendimiento: 21%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,33-7,26 (m, 3H), 4,18 (t, 2H), 3,17-3,15 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

<20-3> [7-(4-amino-butoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <20-2> (300 mg, 0,56 mmol) obteniendo el compuesto del título, 157 mg (rendimiento: 62%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,72 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 4,23 (t, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

<20-4> N-{4-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-butil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <20-3> (157 mg, 0,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 117 mg (rendimiento: 68%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 5,91 (sa, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,33 (q, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H).

<20-5> N-{4-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-butil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <20-4> (117 g, 0,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 93 mg (rendimiento: 75%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,44 (s, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,14-7,03 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,29 (q, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 2H).

<20-6> N-[7-(4-acetilamino-butoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <20-5> (93 mg, 0,18 mmol) obteniendo el compuesto del título, 18 mg (rendimiento: 19%).

20 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,79 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,24-7,13 (m, 3H), 6,36-6,24 (m, 2H), 5,64-5,58 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 5H), 1,53-1,50 (m, 2H).

Ejemplo 21: Preparación de {2-[6-acrilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

<21-1> {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo 2, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (250 mg, 0,59 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (101 mg, 1,18 mmol) obteniendo el compuesto del título, 99 mg (rendimiento: 34%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,31 (m, 3H), 4,31 (t, 2H), 3,70-3,65 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 1H), 0,90-0,87 (m, 2H), 0,77-0,71 (m, 2H).

<21-2> {2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <21-1> (99 mg, 0,20 mmol) obteniendo el compuesto del título, 81 mg (rendimiento: 90%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,31 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 1,56-1,52 (m, 1H), 0,92-0,88 (m, 2H), 0,78-0,71 (m, 2H).

35 <21-3> {2-[6-acrilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <21-2> (81 mg, 0,18 mmol) obteniendo el compuesto del título, 10 mg (rendimiento: 11%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,15 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,77-6,68 (m, 1H), 6,49-6,44 (m, 1H), 6,25 (t, 1H), 5,79-5,75 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 1H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,76-0,69 (m, 2H).

Ejemplo 22: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,2-difluoro-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<22-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2,2-difluoro-acetamida

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 2, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (300 mg, 0,71 mmol) obteniendo el compuesto del título, 248 mg (rendimiento: 69%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,98 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 5,95 (t, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,77 (t, 2H).

<22-2> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2,2-difluoro-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <22-1> (248 mg, 0,49 mmol) y ácido difluoroacético (136 mg, 1,42 mmol) obteniendo el compuesto del título, 170 mg (rendimiento: 73%).

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,17 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,29 (t, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,66 (q, 2H)

<22-3> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,2-difluoro-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <22-2> (170 mg, 0,36 mmol) obteniendo el compuesto del título, 24 mg (rendimiento: 13%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 9,03 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 6,49-6,17 (m, 1H), 5,99 (t, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,83 (t, 2H).

Ejemplo 23: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<23-1> 1-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-etil-urea

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 4, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (270 mg, 0,64 mmol) e isocianato de etilo (68 mg, 0,96 mmol) obteniendo el compuesto del título, 263 mg (rendimiento: 83%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,20 (sa, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 6,01-5,96 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,40 (q, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

<23-2> 1-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-etil-urea

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <23-1> (263 mg, 0,53 mmol) obteniendo el compuesto del título, 160 mg (rendimiento: 64%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,59-7,53 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,19 (t, 1H), 5,92 (t, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,46 (q, 2H), 3,02 (q, 2H), 0,98 (t, 3H).

<23-3> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <23-2> (160 mg, 0,34 mmol) y cloruro de acrilóilo (31 mg, 0,34 mmol) obteniendo el compuesto del título, 32 mg (rendimiento: 18%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,37 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,98-6,88 (m, 1H), 6,36-6,30 (m, 1H), 6,21-6,19 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,50 (q, 2H), 3,02 (q, 2H), 0,96 (t, 3H).

Ejemplo 24: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-ureido-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

30 <24-1> éster t-butilíco del ácido {2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-2> (600 mg, 1,15 mmol) obteniendo el compuesto del título, 562 mg (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,34 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,62 (q, 2H), 1,49 (s, 9H).

35 <24-2> éster t-butilíco del ácido {2-[6-acrilóilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <24-1> (562 mg, 1,14 mmol) y cloruro de acrilóilo (103 mg, 1,14 mmol) obteniendo el compuesto del título, 110 mg (rendimiento: 18%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1H), 9,11 (sa, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 5,84-5,81 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

40 <24-3> N-[7-(2-amino-etoxi-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <24-2> (100 mg, 0,18 mmol) obteniendo el compuesto del título, 79 mg (rendimiento: 97%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,03 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (sa, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,41-6,39 (m, 2H), 5,76-5,73 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,20 (m, 2H).

<24-4> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-ureido-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 4, excepto porque se usó el compuesto de <24-3> (50 mg, 0,11 mmol) e isocianato de trimetilsililo (58 mg, 0,5 mmol) obteniendo el compuesto del título, 44 mg (rendimiento: 82%).

5 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,00 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 5,84-5,80 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,66-3,63 (m, 2H).

Ejemplo 25: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

<25-1> N-[2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil]-2-dimetilamino-acetamida

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <12-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (300 mg, 0,71 mmol) obteniendo el compuesto del título, 201 mg (rendimiento: 56%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 4,37 (t, 2H), 3,84 (q, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,34 (s, 6H).

<25-2> N-[2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-2-dimetilamino-acetamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <25-1> (200 mg, 0,39 mmol) obteniendo el compuesto del título, 113 mg (rendimiento: 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,45 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,30 (sa, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,70 (q, 2H), 2,89 (s, 2H).

<25-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <25-2> (113 mg, 0,24 mmol) y cloruro de acrilóilo (23 mg, 0,28 mmol) obteniendo el compuesto del título, 39 mg (rendimiento: 31%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,83 (q, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,25 (s, 6H).

Ejemplo 26: Preparación de N-[2-[6-acrilóilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acrilamida

<26-1> N-[2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acrilamida

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (800 mg, 1,90 mmol) obteniendo el compuesto del título, 220 mg (rendimiento: 25%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,75 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,40 (d, 3H), 6,51 (t a, 1H), 6,36-6,16 (m, 2H), 5,71 (d, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,90 (q, 2H).

<26-2> N-[2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acrilamida

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <26-1> (220 mg, 0,46 mmol) obteniendo el compuesto del título, 86 mg (rendimiento: 42%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,39 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,33-6,17 (m, 2H), 5,68 (d, 1H), 4,28-4,19 (m, 2H), 3,82 (t, 2H).

<26-3> N-[2-[6-acrilóilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acrilamida

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <26-2> (86 mg, 0,19 mmol) y cloruro de acrilóilo (19 mg, 0,23 mmol) obteniendo el compuesto del título, 8,8 mg (rendimiento: 10%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,01 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,81-7,26 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,83-6,17 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,25-6,15 (m, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,80 (d, 2H).

Ejemplo 27: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

40 <27-1> N-[2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil]-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (250 mg, 0,59 mmol) obteniendo el compuesto del título, 227 mg (rendimiento: 80%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,17 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,95 (t a, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 3H), 4,32 (t, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 2,08 (q, 2H), 0,98 (t, 3H).

<27-2> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <27-1> (227 mg, 0,47 mmol) obteniendo el compuesto del título, 200 mg (rendimiento: 94%).

5 ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,37 (s, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,26 (q, 2H), 1,19-1,14 (m, 3H).

<27-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <27-2> (200 mg, 0,45 mmol) y cloruro de acrilóilo (43 mg, 0,54 mmol) obteniendo el compuesto del título, 10,8 mg (rendimiento: 5%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,43 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,70-7,29 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,94-6,86 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,08 (t, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,81 (q, 2H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 28: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

<28-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2,2,2-trifluoro-acetamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 2, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (250 mg, 0,59 mmol) obteniendo el compuesto del título, 190 mg (rendimiento: 62%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,18 (s, 1H), 9,55 (t a, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 4,45 (t, 2H), 3,64 (q, 2H).

<28-2> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2,2,2-trifluoro-acetamida

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <28-1> (190 mg, 0,37 mmol) obteniendo el compuesto del título, 140 mg (rendimiento: 78%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 8,21 (s, 1H), 7,67 (t a, 1H), 7,45-7,20 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,71 (s, 2H).

<28-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <28-2> (140 mg, 0,29 mmol) y cloruro de acrilóilo (31 mg, 0,34 mmol) obteniendo el compuesto del título, 9,6 mg (rendimiento: 6%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 9,05 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,78-7,61 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,76-6,67 (s, 1H), 6,47 (dd, 1H), 5,84 (dd, 1H), 4,32-4,25 (m, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,08 (s, 1H).

Ejemplo 29: Preparación de N-[7-(2-amino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

30 <29-1> éster t-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 2-amino-etanol (10 g, 160 mmol) obteniendo el compuesto del título, 24 g (rendimiento: 91%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,30 (sa, 1H), 3,72 (sa, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,16 (t, 2H), 1,35 (s, 9H).

<29-2> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (15 g, 66 mmol) y 4-bromo-2-fluoro-anilina (13 g, 66 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 g (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,39 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,41 (d, 1H), 10,35 (sa, 1H).

<29-3> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <29-1> (17 g, 78,7 mmol) y el compuesto de <29-2> (20 g, 52,5 mmol) obteniendo el compuesto del título, 15 g (rendimiento: 50%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,10 (sa, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,47-7,38 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,28 (q, 2H), 1,29 (s, 9H).

<29-4> éster t-butílico del ácido {2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <29-3> (3,46 g, 6 mmol) obteniendo el compuesto del título, 3,1 g (rendimiento: 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,65 (t, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 1,48 (s, 9H).

5 <29-5> éster t-butilico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

10 Se añadieron secuencialmente 20 ml de agua destilada y bicarbonato de sodio (3,48 g, 41,43 mmol) a 200 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. Se añadió el compuesto de <29-4> (6,80 g, 13,81 mmol) a los mismos; tras agitar la disolución durante 10 min., se enfrió la temperatura de reacción hasta 0°C y se añadió cloruro de acrilóilo (1,68 ml, 20,72 mmol) a la misma. Se agitó la disolución durante 40 min. mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) a la misma y se extrajo con cloroformo (100 ml) dos veces. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida y se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 2,8 g (rendimiento: 37,1%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,26 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,55 (ab, 1H), 5,84 (ab, 1H), 4,98 (t, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,70 (q, 2H), 1,47 (s, 9H).

<29-6> N-[7-(2-amino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <29-5> (2,8 g, 5,2 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,4 g (rendimiento: 99%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,54-6,35 (m, 2H), 5,85 (dd, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,26 (t, 2H).

Ejemplo 30: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<30-1> éster t-butilico del ácido (2-hidroxi-etil)-metil-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 2-metilamino-etanol (20 g, 266,2 mmol) obteniendo el compuesto del título, 44,3 g (rendimiento: 95%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,75 (q, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

<30-2> éster t-butilico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-metil-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-2> (570 mg, 1,49 mmol) y el compuesto de <30-1> (786 mg, 4,48 mmol) obteniendo el compuesto del título, 218 mg (rendimiento: 27%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (s, 1H), 8,56-8,50 (m, 1H), 8,44-8,36 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 3H), 4,38-4,35 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

<30-3> éster t-butilico del ácido {2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-metil-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <30-2> (218 mg, 0,4 mmol) obteniendo el compuesto del título, 201 mg (rendimiento: 99%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,67-8,61 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,90 (sa, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,76 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

<30-4> éster t-butilico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-metil-carbámico

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <30-3> (201 mg, 0,4 mmol) obteniendo el compuesto del título, 40 mg (rendimiento: 18%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,22 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,56-6,50 (m, 1H), 5,84-5,81 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

<30-5> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <30-4> (38 mg, 0,07 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 64%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,34-7,31 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,51-6,37 (m, 2H), 5,81-5,78 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 31: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-but-3-eniloxi-quinazolin-6-il]-acrilamida

<31-1> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-(7-but-3-eniloxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (1 g, 2,62 mmol) y but-3-en-1-ol (567 mg, 7,87 mmol) obteniendo el compuesto del título, 386 mg (rendimiento: 34%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (s, 1H), 8,46-8,40 (m, 2H), 7,52 (sa, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 6,00-5,88 (m, 1H), 5,27-5,17 (m, 2H), 4,31 (t, 2H), 2,69 (q, 2H).

<31-2> N^4 -(4-bromo-2-fluoro-fenil)-7-but-3-eniloxi-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <31-1> (386 mg 0,89 mmol) obteniendo el compuesto del título, 350 mg (rendimiento: 97%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,63-8,57 (m, 2H), 7,36-7,18 (m, 4H), 6,90 (s, 1H), 5,99-5,85 (m, 1H), 5,24-5,14 (m, 2H), 4,31 (sa, 2H), 4,21 (t, 2H), 2,65 (q, 2H).

<31-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-but-3-eniloxi-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <31-2> (314 mg, 0,78 mmol) obteniendo el compuesto del título, 62,8 mg (rendimiento: 17%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,11 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,49-6,43 (m, 1H), 6,32-6,23 (m, 1H), 5,97-5,83 (m, 2H), 5,29-5,20 (m, 2H), 4,27 (t, 2H), 2,69 (q, 2H).

Ejemplo 32: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<32-1> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-[7-(2-metoxi-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (1 g, 2,62 mmol) y 2-metoxi-etanol (598 mg, 7,87 mmol) obteniendo el compuesto del título, 434 mg (rendimiento: 38%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (t, 1H), 7,54 (sa, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 3,50 (s, 3H).

<32-2> N^4 -(4-bromo-2-fluoro-fenil)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-4,6-diamina

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <32-1> (434 mg 0,99 mmol) obteniendo el compuesto del título, 380 mg (rendimiento: 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,65-8,59 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,36 (sa, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,46 (s, 3H).

<32-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <32-2> (380 mg, 0,93 mmol) obteniendo el compuesto del título, 21 mg (rendimiento: 5%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,17 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39-8,30 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,40-6,31 (m, 1H), 5,87-5,84 (m, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,48 (s, 3H).

Ejemplo 33: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

35 <33-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-metanosulfonamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (250 mg, 0,59 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (50 μl , 0,65 mmol) obteniendo el compuesto del título, 286 mg (rendimiento: 95%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,22 (d, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58-7,47 (m, 3H), 7,31 (t, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,41 (q, 2H), 2,94 (s, 3H).

<33-2> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-metanosulfonamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <33-1> (286 mg, 0,57 mmol) obteniendo el compuesto del título, 80 mg (rendimiento: 30%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,53 (s, 2H),

4,12 (t, 2H), 3,38 (q, 2H), 2,91 (s, 3H).

<33-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <33-2> (70 mg, 0,15 mmol) obteniendo el compuesto del título, 3 mg (rendimiento: 3,8%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,81-7,64 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,65 (ab, 2H), 5,88 (dd, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,21 (s, 3H).

Ejemplo 34: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-propil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

10 Se añadió isocianato de propilo (0,02 ml) al compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) diluido con diclorometano (5,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se terminó la reacción con 10 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la disolución que se hizo reaccionar con cloroformo (50 ml) dos veces. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida. Se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 28 mg (rendimiento: 48%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 9,10 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,92 (ab, 1H), 6,50 (dd, 1H), 5,88 (dd, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 35: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-metil-tioureido)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) e isocianato de metilo (0,015 ml) obteniendo el compuesto del título, 24 mg (rendimiento: 41%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (ab, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,80 (dd, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 36: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-tioureido)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 34, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) e isocianato de etilo (0,020 ml) obteniendo el compuesto del título, 24 mg (rendimiento: 41%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,95 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,69 (ab, 2H), 6,30 (dd, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 37: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-isopropil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 34, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) e isocianato de isopropilo (0,022 ml) obteniendo el compuesto del título, 28 mg (rendimiento: 47%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,37 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (ab, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,82 (dd, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,76 (q, 2H), 3,93 (m, 1H), 1,14 (d, 6H).

Ejemplo 38: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-sec-butil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 34, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) e isocianato de sec-butilo (0,026 ml) obteniendo el compuesto del título, 24 mg (rendimiento: 38%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,99 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (ab, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,59 (q, 2H), 1,32 (t, 2H), 0,98 (d, 3H), 0,77 (t, 3H).

Ejemplo 39: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-vinil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 34, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) e isocianato de vinilo (0,026 ml) obteniendo el compuesto del título, 27 mg (rendimiento: 47%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,99 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 6,76 (ab, 2H), 6,43 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 4,14-4,08 (m, 2H), 3,64 (s, 2H).

Ejemplo 40: Preparación de N-[7-[2-(3-alil-ureido)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) e isocianato de alilo (0,020 ml) obteniendo el compuesto del título, 26 mg (rendimiento: 44%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,00 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,81 (ab, 1H), 6,43 (dd, 1H), 5,76 (dd, 2H), 4,97 (ab, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,73 (d, 2H), 3,63 (q, 2H).

Ejemplo 41: Preparación de {2-[6-acrililamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido morfolino-4-carboxílico

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 93, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (80 mg, 0,166 mmol) obteniendo el compuesto del título, 46 mg (rendimiento: 46%).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 9,91 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,83 (ab, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,84 (q, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,38 (t, 4H).

- 10 Ejemplo 42: Preparación de N-[7-[2-(acetil-metil-amino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<42-1> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-[7-(2-metilamino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <30-2> (80 mg, 0,15 mmol) obteniendo el compuesto del título 40 mg (rendimiento: 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,75 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 4,34 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,56 (s, 3H).

- 15 <42-2> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-N-metil-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <42-1> (40 mg, 0,09 mmol) obteniendo el compuesto del título, 40 mg (rendimiento: 93%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,99 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 4,39 (t, 2H), 3,84 (q, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

- 20 <42-3> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-N-metil-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <42-2> (40 mg, 0,084 mmol) obteniendo el compuesto del título, 30 mg (rendimiento: 80%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,59-8,51 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

- 25 <42-4> N-[7-[2-(acetil-metil-amino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <42-3> (30 mg, 0,067 mmol) obteniendo el compuesto del título, 5 mg (rendimiento: 15%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,23 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,97 (q, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

- 30 Ejemplo 43: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etilsulfanil)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<43-1> éster t-butílico del ácido (2-mercapto-etil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 2-amino-etanotiol (5,0 g, 64,8 mmol) obteniendo el compuesto del título, 9,8 g (85,3%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 5,01 (s, 1H), 3,30 (t, 2H), 2,63 (q, 2H), 1,43 (s, 9H).

<43-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-il-sulfanil]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (698 mg, 3,94 mmol) y el compuesto de <43-1> (500 mg, 1,31 mmol) obteniendo el compuesto del título, 540 mg (rendimiento: 77%).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ : 9,46 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,24 (t a, 2H), 1,34 (s, 9H).

<43-3> [7-(2-amino-etilsulfanil)-6-nitro-quinazolin-4-il]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <43-2> (540 mg, 1,0 mmol) obteniendo el compuesto del título, 380 mg (rendimiento: 87%).

¹H-RMN (DMSO) δ: 9,42 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,47 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,91 (q, 2H).

<43-4> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-ilsulfanil]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <43-3> (380 mg, 0,86 mmol) y cloruro de acetilo (0,07 ml, 0,95 mmol) obteniendo el compuesto del título, 120 mg (rendimiento: 29%).

5 ¹H-RMN (DMSO) δ: 9,50 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 3,25 (t, 2H), 1,80 (s, 3H).

<43-5> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-ilsulfanil]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <43-4> (120 mg, 0,25 mmol) obteniendo el compuesto del título, 93 mg (rendimiento: 83%).

10 ¹H-RMN (DMSO) δ: 9,39 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,67-7,37 (m, 5H), 3,09 (t, 2H), 1,80 (s, 3H).

<43-6> N-[7-(2-acetilamino-etilsulfanil)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <43-5> (50 mg, 0,10 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,2 mg (rendimiento: 2%).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,13 (s, 1H), 8,76-8,62 (m, 4H), 8,40 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,42-7,37 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 6,55-6,50 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,68 (q, 2H), 3,53 (q, 2H), 3,24 (t, 3H).

Ejemplo 44: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

20 Se añadieron secuencialmente piridina (26 mg, 0,33 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (84 mg, 0,44 mmol) a una mezcla del compuesto de <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido metoxiacético (30 mg, 0,33 mmol) diluido con THF (5 ml) y se agitó durante 6 horas. Se terminó la reacción añadiendo agua (30 ml) y se extrajo la disolución reaccionada con cloroformo (30 ml) dos veces. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida. Se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 35%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1H), 8,95 (sa, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,65 (sa, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,56-6,50 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,23 (t, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,88 (q, 2H), 3,43 (s, 3H).

Ejemplo 45: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-hidroxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido hidroxiacético (25 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4 mg (rendimiento: 7%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 9,05 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,52-7,33 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (q, 2H).

35 Ejemplo 46: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metilsulfanil-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido metilsulfanilacético (35 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 13 mg (rendimiento: 22%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 9,03 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,83-6,74 (m, 1H), 6,52-6,46 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,81 (q, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,04 (s, 3H).

40 Ejemplo 47: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metanosulfonil-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido metilsulfonilacético (45 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 23 mg (rendimiento: 37%).

45 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,77 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,79-6,71 (m, 1H), 6,35-6,30 (m, 1H), 5,85-5,83 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,11 (s, 3H).

Ejemplo 48: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-isobutirilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,013 ml, 0,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 24 mg (rendimiento: 42%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,26 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37-7,34 (m 2H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (ab, 1H), 6,55 (dd, 1H), 5,87 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,84 (q, 2H), 1,17 (d, 6H).

Ejemplo 49: Preparación de N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-metil-acrilamida

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y cloruro de metacrilato (0,015 ml, 0,13 mmol) obteniendo el compuesto del título, 14 mg (rendimiento: 24%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,22 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,53 (ab, 1H), 6,34 (t, 1H), 5,83 (ab, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,94 (q, 2H), 1,96 (s, 3H).

- 15 Ejemplo 50: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido but-2-enoico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y cloruro de but-2-enoilo (45 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 24 mg (rendimiento: 42%).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,02 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,52-6,45 (m, 1H), 5,96-5,85 (m, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 1,86-1,84 (m, 3H).

Ejemplo 51: Preparación de N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-butilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido butírico (29 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 11 mg (rendimiento: 19%).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,85 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,16-7,06 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,96-6,60 (m, 1H), 6,32-6,27 (m, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 3,98 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 1,99 (t, 2H), 1,57-1,37 (m, 2H), 0,66 (t, 3H).

Ejemplo 52: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido pent-2-enoico

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (500 mg, 1,1 mmol) y ácido trans-pent-2-enoico (336 mg, 3,3 mmol) obteniendo el compuesto del título, 327 mg (rendimiento: 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,64 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,81-6,59 (m, 2H), 6,26-6,20 (m, 1H), 5,85-5,73 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,53 (q, 2H), 2,02 (q, 2H), 0,87 (t, 3H).

- 35 Ejemplo 53: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico

<53-1> {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-bromo-but-2-enoico

- 40 Se añadió secuencialmente cloruro de oxalilo (449 mg, 3,54 mmol) y 1 gota de N,N-dimetilformamida a 4-bromo-2-butenato de t-butildimetilsililo (842 mg, 3,54 mmol) diluido con diclorometano (5 ml). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora y se destiló a presión reducida. Se disolvió el residuo obtenido en THF (10 ml), y se añadió diisopropiletilamina (459 mg, 3,55 mmol) al mismo. Se añadió el compuesto del ejemplo <18-3> (1 g, 2,36 mmol) diluido con THF (5 ml) al mismo a 0°C y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se terminó la reacción añadiendo disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla 3:1 (30 ml) de cloroformo y alcohol isopropílico dos veces y se lavó con solución salina (30 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida y se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 280 mg (rendimiento: 22%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,81 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,64 (sa, 1H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,40 (sa, 1H), 4,38 (t, 2H), 4,20 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,92 (t, 2H).

- 50 <53-2> {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin]-etil}-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico

- Se añadió dimetilamina 2 N (5,2 ml, 10,5 mmol) al compuesto de <53-1> (280 mg, 0,52 mmol) diluido con THF (5 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se terminó la reacción añadiendo disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo la disolución que se hizo reaccionar con una mezcla 3:1 (30 ml) de cloroformo y alcohol isopropílico dos veces y se lavó con solución salina (30 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida y se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 190 mg (rendimiento: 67%).
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,92 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,75 (sa, 1H), 7,59-7,34 (m, 3H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,33 (sa, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 3,16 (d, 2H), 2,35 (s, 6H).
- <53-3> {2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico
- Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <53-2> (190 mg, 0,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 120 mg (rendimiento: 67%).
- ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,80 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,52-7,49 (m, 3H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,38 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,12 (d, 2H), 2,33 (s, 6H).
- <53-4> {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico
- Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <53-3> (120 mg, 0,23 mmol) obteniendo el compuesto del título, 36 mg (rendimiento: 28%).
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,17 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,95-6,73 (m, 2H), 6,48-6,43 (m, 2H), 5,82-5,79 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,66 (q, 2H), 2,69 (s, 6H).
- Ejemplo 54: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-t-butil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida
- Se repitió el procedimiento del ejemplo 11, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (80 mg, 0,166 mmol) obteniendo el compuesto del título, 22 mg (rendimiento: 23%).
- ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 9,91 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,83 (ab, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,84 (q, 2H), 1,25 (s, 9H).
- Ejemplo 55: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-oxo-propilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida
- Se añadió 1-cloro-propan-2-ona (24 mg, 0,26 mmol) a una mezcla del compuesto del ejemplo <29-6> (100 mg, 0,22 mmol) y carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmol) diluido con N,N-dimetilformamida (1 ml) y se sometió a reflujo la disolución y se agitó a 70°C durante 2 horas. Se terminó la reacción añadiendo agua y se lavó con agua dos veces la fase orgánica extraída con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida y se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 10 mg (rendimiento: 9%).
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,80 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,73-6,64 (m, 1H), 6,43-6,38 (m, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,23-4,21 (m, 2H), 3,63 (q, 2H), 2,15 (s, 3H).
- Ejemplo 56: Preparación de N-(4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-etoxi]-quinazolin-6-il)-acrilamida
- <56-1> 2-bromo-N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida
- Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (8,5 g, 20,13 mmol) y ácido bromoacético (3,4 g, 24,16 mmol) obteniendo el compuesto del título, 7,1 g (rendimiento: 64%).
- ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,29 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,53 (s, 3H), 4,38 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,21 (s, 2H).
- <56-2> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-(etil-metil-amino)-acetamida
- Se añadió el compuesto de <56-1> (350 mg, 0,64 mmol) a una mezcla de N-etilmetilamina (0,066 ml, 0,77 mmol) y carbonato de potasio (133 mg, 0,96 mmol) diluido con N,N-dimetilformamida (10 ml) y se sometió a reflujo la disolución y se agitó a 90°C durante 3 horas y se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente. Se terminó la reacción añadiendo disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo la disolución reaccionada con acetato de etilo (30 ml). Se lavó la fase orgánica separada con agua destilada 4 veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida y se sometió el residuo impuro resultante a

cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 220 mg (rendimiento: 66%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,91 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,83 (q, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,51 (q, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,06 (t, 3H).

<56-3> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-(etil-metil-amino)-acetamida

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <56-2> (220 mg, 0,42 mmol) obteniendo el compuesto del título, 210 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,56 (s, 1H), 8,48 (t, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (t, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,79 (q, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,46 (q, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,01 (t, 3H).

<56-4> N-(4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-{2-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-etoxi}-quinazolin-6-il)-acrilamida

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <56-3> (210 mg, 0,43 mmol) obteniendo el compuesto del título, 100 mg (rendimiento: 43%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,25 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,86 (ab, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,84 (dd, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,87 (q, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,47 (q, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,01 (t, 3H).

- 15 Ejemplo 57: Preparación de N-[7-[2-(2-amino-acetilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<57-1> éster t-butílico del ácido ({2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoil}-metil)-carbámico

- 20 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido t-butoxicarbonilamino-acético (0,39 mg, 0,22 mmol) obteniendo el compuesto del título, 70,4 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,96 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,68 (ab, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 1,29 (s, 9H).

<57-2> N-[7-[2-(2-amino-acetilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <57-1> (70,4 mg, 0,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 39,2 mg (rendimiento: 67%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,95 (s, H), 8,42 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,72 (ab, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,05 (s, 2H).

- 30 Ejemplo 58: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

- 35 Se diluyeron N-[7-[2-(2-amino-propionilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida (30 mg, 0,06 mmol) y formaldehído al 37% en peso (9 μl , 0,12 mmol) con THF (1 ml) y metanol (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (11 mg, 0,17 mmol) a los mismos y se agitó la disolución durante 4 horas. Se destiló la disolución resultante a presión reducida para eliminar el disolvente, se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) a la misma y se extrajo con cloroformo (20 ml) dos veces. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida y se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 23 mg (rendimiento: 73%).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,46 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,37 (t, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,83 (ab, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,88 (dd, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,05 (s, 1H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo 59: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

- 45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,10 mmol) y clorhidrato del ácido 3-dietilaminopropiónico (23 mg, 0,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 26,8 mg (rendimiento: 42%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,25 (t, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,87 (ab, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,81 (dd, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,78 (q, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,54 (q, 4H), 2,42 (t, 2H), 1,00 (t, 6H).

Ejemplo 60: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<60-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-metilamino-acetamida

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (100 mg, 0,24 mmol) y sarcosina (25 mg, 0,28 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 17%).

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 8,79 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,96 (q, 1H), 7,33 (t, 3H), 6,48 (d, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,33 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,72 (t, 1H).

<60-2> éster t-butílico del ácido ({2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoil}-metil)-metil-carbámico

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó el compuesto de <60-1> (20 mg, 0,04 mmol) obteniendo el compuesto del título, 40 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 8,69 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,56 (q, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,17 (s, 3H).

15 <60-3> éster t-butílico del ácido ({2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoil}-metil)-metil-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <60-2> (40 mg, 0,07 mmol) obteniendo el compuesto del título, 38 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 8,45 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,56 (q, 2H), 2,00 (d, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,14 (s, 3H).

20 <60-4> éster t-butílico del ácido ({2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoil}-metil)-metil-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <60-3> (38 mg, 0,07 mmol) obteniendo el compuesto del título, 7 mg (rendimiento: 16%).

25 $^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 9,23 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,74 (ab, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,82 (dd, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (s, 3H).

<60-5> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <60-4> (7 mg, 0,01 mmol) obteniendo el compuesto del título, 3 mg (rendimiento: 51%).

30 $^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 9,16 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 6,42 (ab, 2H), 5,84 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,02 (d, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,86 (d, 3H).

Ejemplo 61: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dimetilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (100 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato de ácido 3-dimetilamino-propiónico (103 mg, 0,67 mmol) obteniendo el compuesto del título, 23 mg (rendimiento: 19%).

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 9,22 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,98 (t, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,62 (sa, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,79 (q, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,22 (s, 6H).

40 **Ejemplo 62:** Preparación de N-[7-[2-(3-amino-propionilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<62-1> éster t-butílico del ácido (2-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoil}-etil)-carbámico

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (40 mg, 0,09 mmol) y ácido 3-t-butoxicarbonilamino-propiónico (34 mg, 0,18 mmol) obteniendo el compuesto del título, 42 mg (rendimiento: 76%).

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)}$ δ : 9,00 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H),

6,45 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 3,32 (q, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,39 (t, 2H), 1,31 (s, 9H).

<62-2> N-[7-[2-(3-amino-propionilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <62-1> (40 mg, 0,06 mmol) obteniendo el compuesto del título, 13 mg (rendimiento: 39%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,13 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,39 (t, 2H).

Ejemplo 63: Preparación de éster metílico del ácido {2-[6-acriolilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (100 mg, 0,22 mmol) y metilcloroformiato (23 mg, 0,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 23%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,75 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,37-6,31 (m, 1H), 5,87-5,84 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,51 (q, 2H).

Ejemplo 64: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (100 mg, 0,22 mmol) y ácido 3-metoxi-propiónico (25 μl , 0,27 mmol) obteniendo el compuesto del título, 17,5 mg (rendimiento: 15%).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,25 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,85 (ab, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,84 (dd, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,85 (q, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,54 (t, 2H).

Ejemplo 65: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<65-1> N'-bencil-N,N-dietil-etano-1,2-diamina

- 25 Se disolvieron clorhidrato de cloruro de 2-(dietilamino)-etilo (1 g, 5,81 mmol) y bencilamina (1,3 ml, 11,62 mmol) en t-butanol (40 ml), se añadió trietilamina (3,2 ml, 23,24 mmol) a los mismos y se sometió a reflujo la disolución resultante durante 12 horas. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se destiló a presión reducida para eliminar el disolvente. Se eliminó el sólido resultante mediante filtración a presión reducida y se extrajo la disolución residual con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica separada con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título, 560 mg (rendimiento: 47%).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,43 (s, 5H), 3,80 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,50 (q, 4H), 0,99 (t, 6H).

<65-2> 2-(dietilamino)-etilamina

- 35 Se disolvió el compuesto de <65-1> (560 mg, 2,71 mmol) en alcohol metílico (15 ml), se añadió el 10% en peso de paladio/carbono (560 mg) al mismo y se agitó la disolución durante 48 horas en presencia de gas hidrógeno a 1 atmósfera. Se filtró la disolución resultante a presión reducida para eliminar el paladio/carbono y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título, 315 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,18 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,39 (q, 4H), 0,87 (t, 6H).

<65-3> ácido [4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-acético

- 40 Se añadió disolución acuosa de HCl 3 N (2 ml) al compuesto del ejemplo <109-2> (180 mg, 0,39 mmol) diluido con etanol (2 ml) y se sometió a reflujo la disolución resultante durante 12 horas. Se concentró la disolución a presión reducida, se basificó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Se acidificó la fase de agua separada con HCl 3 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica separada con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título, 46 mg (rendimiento: 27%).

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 8,76 (s, 1H), 8,38-8,25 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,35 (s, 2H).

<65-4> 2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-N-(2-dietilamino-etil)-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <65-3> (46 mg, 0,11 mmol) y el

compuesto de <65-2> (25 mg, 0,22 mmol) obteniendo el compuesto del título, 17 mg (rendimiento: 29%).

$^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 300 MHz) δ : 9,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,75-2,50 (m, 4H), 1,02-0,85 (m, 6H).

<65-5> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <65-4> (16 mg, 0,030 mmol) obteniendo 2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-N-(2-dietilamino-etil)-acetamida, 15 mg (rendimiento: 80%) y entonces se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5> sin ninguna purificación obteniendo el compuesto del título, 2 mg (rendimiento: 12%).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 9,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,49-7,30 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,2, 17,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,75-2,50 (m, 4H), 1,02-0,85 (m, 6H).

Ejemplo 66: Preparación de N-{2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (100 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato del ácido 3-(dimetilamino)butírico (23 mg, 0,13 mmol) obteniendo el compuesto del título, 11 mg (rendimiento: 18%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ : 9,20 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,84 (ab, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,80 (dd, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,85 (q, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,83 (q, 2H).

- 20 Ejemplo 67: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<67-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-metoxi-propionilamida

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (500 mg, 1,18 mmol) y ácido 3-metoxi-propiónico (0,167 ml, 1,78 mmol) obteniendo el compuesto del título, 500 mg (rendimiento: 83%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,23 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 3H), 4,31 (t, 1H), 3,77-3,46 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,31 (t, 2H).

<67-2> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-hidroxi-propionilamida

- 30 Se diluyó el compuesto de <67-1> (500 mg, 0,984 mmol) con diclorometano (10 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió lentamente tribromuro de boro (0,279 ml, 2,95 mmol) a la misma mientras se mantenía la temperatura de disolución y se agitó durante 3 horas. Se calentó lentamente la disolución hasta temperatura ambiente y se terminó la reacción añadiendo bicarbonato de sodio saturado. Se destiló la disolución resultante a presión reducida para eliminar el disolvente y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título, 400 mg (rendimiento: 82%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55-7,43 (m, 3H), 4,33 (t, 2H), 3,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,26 (t, 2H).

<67-3> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-hidroxi-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <67-2> (400 mg, 0,809 mmol) obteniendo el compuesto del título, 290 mg (rendimiento: 77%).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,16 (s, 1H), 8,23-8,16 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,49 (a, 2H), 4,59 (t, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,64 (q, 2H), 3,56 (q, 2H), 2,31 (t, 2H).

<67-4> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamido)-7-[2-(3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <67-3> (100 mg, 0,215 mmol) obteniendo el compuesto del título, 44 mg (rendimiento: 51%)

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,05 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,47 (m, 2H).

Ejemplo 68: Preparación de N-[4-(2,4-difluorofenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino)-acetilamino]-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

<68-1> N-(2,4-difluorofenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (500 mg, 1,89 mmol) y 2,4-difluoroanilina (247 μ l, 2,46 mmol) obteniendo el compuesto del título, 442 mg (rendimiento: 63%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 9,86 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,63-7,44 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H).

5 <68-2> 2-[4-(2,4-difluorofenilamino)-6-nitroquinazolin-7-iloxi]etilcarbamato de t-butilo

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <68-1> (394 mg, 1,06 mmol) obteniendo el compuesto del título, 363 mg (rendimiento: 74%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 10,28 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 6,96 (sa, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,34 (q, 2H), 1,36 (s, 9H).

10 <68-3> 7-(2-aminoetoxi)-N-(2,4-difluorofenil)-6-nitroquinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <68-2> (350 mg, 0,76 mmol) obteniendo el compuesto del título, 240 mg (rendimiento: 87%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 9,15 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,13 (sa, 1H), 2,95 (q, 2H).

15 <68-4> N-{2-[4-(2,4-difluorofenilamino)-6-nitroquinazolin-7-iloxi]etil}-2-(dimetilamino)-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <25-1>, excepto porque se usó el compuesto de <68-3> (220 mg, 0,61 mmol) obteniendo el compuesto del título, 143 mg (rendimiento: 56%)

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 8,03 (sa, 1H), 7,80 (sa, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,82 (q, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,32 (s, 6H).

20 <68-5> N-{2-[6-amino-4-(2,4-difluorofenilamino)-quinazolin-7-iloxi]etil}-2-(dimetilamino)-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <68-4> (120 mg, 0,27 mmol) obteniendo el compuesto del título, 112 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD) 8,21 (sa, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 4,26 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 1,97 (s, 6H).

25 <68-6> N-[4-(2,4-difluorofenilamino)-7-{2-[2-(dimetilamino)-acetamido]etoxi}]quinazolin-6-il]acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <68-5> (100 mg, 0,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 26 mg (rendimiento: 23%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 9,70 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 (sa, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12-7,11 (m, 3H), 6,85 (dd, J = 10,2, 17,1 Hz, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 4,24 (t, J $_2$ H), 3,63 (t, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,16 (s, 6H).

Ejemplo 69: Preparación de éster etílico del ácido N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]etil}-malónico

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (150 mg, 0,336 mmol) y malonato de mono-etilo (47 μ l, 0,402 mmol) obteniendo el compuesto del título, 500 mg (rendimiento: 64%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,76 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,00 (q, 2H), 3,63 (m, 3H), 2,71 (s, 2H), 1,11 (t, 3H).

40 Ejemplo 70: Preparación de ácido N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]etil}-malónico

Se diluyó el compuesto del ejemplo 69 (70 mg, 0,125 mmol) con THF (1 ml) y agua (1 ml), y se añadió hidróxido de litio (10 mg, 0,375 mmol) al mismo. Tras 1 hora, se ajustó el pH a 4 añadiendo disolución acuosa de HCl 2 N y se filtró el sólido resultante a presión reducida y se lavó con agua obteniendo el compuesto del título, 18 mg (rendimiento: 278%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,55 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,66 (m, 3H), 3,25 (s, 2H).

Ejemplo 71: Preparación de éster etílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-oxalámico

5 Se diluyó el compuesto del ejemplo <29-6> (150 mg, 0,336 mmol) con diclorometano (1 ml) y se añadió cloro-oxoacetato de etilo (45 µl, 0,402 ml) al mismo. Tras agitar la disolución durante 1 hora, se destiló la disolución a presión reducida para eliminar el disolvente y se basificó con bicarbonato de sodio saturado. Se filtró el sólido resultante a presión reducida y se lavó con agua obteniendo el compuesto del título, 180 mg (rendimiento: 98%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,77 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,69 (m, 2H), 1,26 (t, 3H).

10 **Ejemplo 72:** Preparación de ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-oxalámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 70, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo 71 (100 mg, 0,183 mmol) obteniendo el compuesto del título, 180 mg (rendimiento: 98%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,77 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,22 (q, 2H), 3,69 (m, 2H), 1,26 (t, 3H).

15 **Ejemplo 73:** Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxiimino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (100 mg, 0,224 mmol) y ácido metoxiimino-acético (28 mg, 0,269 mmol) obteniendo el compuesto del título, 77 mg (rendimiento: 65%).

20 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,77 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (m, 2H).

Ejemplo 74: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dimetilamino-2-metil-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

25 <74-1> éster t-butílico del ácido (2-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoil}-propil-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (500 mg, 1,18 mmol) y ácido 3-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (289 mg, 1,42 mmol) obteniendo el compuesto del título, 680 mg (rendimiento: 95%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 4,33 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,28 (t, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,38 (m, 9H), 1,14 (d, 3H).

<74-2> 3-amino-N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-metil-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <74-1> (680 mg, 1,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 520 mg (rendimiento: 92%).

35 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,95 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,75-7,39 (m, 4H), 4,39 (t, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,25 (d, 3H).

<74-3> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-dimetilamino-2-metil-propionilamida

40 Se diluyeron el compuesto del ejemplo <74-2> (520 mg, 1,03 mmol) y formaldehído al 37% en peso (305 mg, 4,10 mmol) con etanol (5 ml) y ácido acético (0,5 ml) y se agitó durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (386 mg, 6,15 mmol) a los mismos y se agitó la disolución durante 1 hora y se basificó con bicarbonato de sodio saturado. Se secó la fase orgánica separada extraída con acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida y se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 280 mg (rendimiento: 51%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,17 (d, 3H).

<74-4> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dimetilamino-2-metil-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-5>, excepto porque se usó el compuesto de <74-3> (280 mg, 0,525 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 9%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,21 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,68 (a, 1H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 1,23 (d, 3H).

Ejemplo 75: Preparación de N-{2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-dimetilamino-butilamida

- 5 <75-1> éster t-butilico del ácido (2-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}carbamoil)-1-metil-etil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (500 mg, 1,18 mmol) y ácido 3-t-butoxicarbonilaminobutírico (361 mg, 1,78 mmol) obteniendo el compuesto del título, 680 mg (rendimiento: 95%).

- 10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,17 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 4,32 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

<75-2> 3-amino-N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-butilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <75-1> (680 mg, 1,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 540 mg (rendimiento: 94%).

- 15 ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 9,25 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,46-7,30 (m, 3H), 4,34 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 1,26 (d, 3H).

<75-3> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-dimetilamino-butilamino

Se repitió el procedimiento del ejemplo <74-3>, excepto porque se usó el compuesto de <75-2> (588 mg, 1,09 mmol) obteniendo el compuesto del título, 85 mg (rendimiento: 15%).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 4,37 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,29 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

<75-4> N-{2-[6-acriiloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-dimetilamino-butilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-5>, excepto porque se usó el compuesto de <75-3> (60 mg, 0,118 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2 mg (rendimiento: 1%).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,23 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,87 (m, 1), 6,56 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,24 (m, 1H), 1,14 (d, 3H).

Ejemplo 76: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-2-metil-acrilamida

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-5> (50 mg, 0,11 mmol) y cloruro de 2-metil-acrioloilo (12 mg, 0,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 15 mg (rendimiento: 27%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,25 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 7,52 (sa, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,17 (t, 1H), 4,33-4,27 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

- 35 Ejemplo 77: Preparación de [7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido propiónico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-5> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido propiónico (23 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 13 mg (rendimiento: 24%).

- 40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,05 (s, 1H), 8,77 (sa, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,03 (t, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,78 (q, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 78: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-N-metil-acrilamida

<78-1> éster t-butilico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-formilamino-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

- 45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-4> (500 mg, 1,02 mmol) y ácido fórmico (140 mg, 3,06 mmol) obteniendo el compuesto del título, 411 mg (rendimiento: 77%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,08 (s, 2H), 8,69-8,62 (m, 2H), 8,38 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,99-4,86 (m, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,72-3,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

<78-2> éster t-butilico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-metilamino-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

- 5 Se diluyó hidruro de litio y aluminio (150 mg, 3,95 mmol) con THF (5 ml) a 0°C y se añadió lentamente el compuesto de <78-1> (411 mg, 0,79 mmol) diluido con THF (5 ml) a los mismos. Tras agitar durante 2 horas, se terminó la reacción añadiendo agua (1 ml) y NaOH 1 N (1,5 ml). Tras agitar durante 10 min., se filtró la disolución usando Celite a presión reducida y se extrajo con cloroformo (30 ml). Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida y se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 125 mg (rendimiento: 31%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,80-8,75 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,24 (sa, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,85 (q, 2H), 3,20 (d, 3H), 1,66 (s, 9H).

- 10 <78-3> éster t-butilico del ácido {2-[6-(acriloil-metil-amino)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <78-2> (125 mg, 0,25 mmol) obteniendo el compuesto del título, 66 mg (rendimiento: 47%).

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,74 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,92 (sa, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 6,05-5,96 (m, 1H), 5,57-5,53 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,55 (q, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

<78-4> N-[7-(2-amino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-N-metil-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <78-3> (66 mg, 0,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 53 mg (rendimiento: 92%).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,67 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,02 (sa, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,32-7,21 (m, 3H), 6,35-6,30 (m, 1H), 6,07-5,98 (m, 1H), 5,49-5,45 (m, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,27 (s, 3H).

<78-5> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-N-metil-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <78-4> (53 mg, 0,11 mmol) obteniendo N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-N-metil-acrilamida, 18 mg (rendimiento: 32%).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,36-6,30 (m, 1H), 6,09-6,00 (m, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,93 (s, 3H).

Ejemplo 79: Preparación de N-4-(4-bromo-3-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida

<79-1> (4-bromo-3-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (3 g, 11,36 mmol) y 4-bromo-3-fluoro-fenilamina (2,16 g, 11,36 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4,0 g (rendimiento: 93%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H).

<79-2> éster t-butilico del ácido {3-[4-(4-bromo-3-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

- 35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <67-2>, excepto porque se usó el compuesto de <79-1> (4,0 g, 10,49 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4,0 g (rendimiento: 73%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,11 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 1,38 (s, 9H).

<79-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-amina

- 40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <79-2> (4,0 g, 7,65 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,96 g (rendimiento: 61%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,47 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 2,95 (s, 2H).

<79-4> N-{2-[4-(4-bromo-3-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil}-2-dimetilamino-acetamida

- 45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <79-3> (135 mg, 0,319 mmol) obteniendo el compuesto del título, 146 mg (rendimiento: 90%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,24 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,40 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,14 (s, 6H).

<79-5> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-3-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil}-2-dimetilamino-acetamida

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <79-4> (145 mg, 0,285 mmol) obteniendo el compuesto del título, 65 mg (rendimiento: 48%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,49 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, 2H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,54 (sa, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,21 (s, 6H).

<79-6> N-4-(4-bromo-3-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <79-5> (65 mg, 0,136 mmol) obteniendo el compuesto del título, 55 mg (rendimiento: 75%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 8,87 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,52-7,50 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,53 (d, 2H), 6,19 (d, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,66 (t, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,71 (s, 6H).

Ejemplo 80: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-1-metil-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

15 <80-1> éster t-butílico del ácido (2-hidroxi-propil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 1-amino-propan-2-ol (1,9 g, 25,1 mmol) obteniendo el compuesto del título, 3,2 g (rendimiento: 73%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,64 (sa, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,57 (sa, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,15 (d, 3H).

20 <80-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (382 mg, 1,0 mmol) y el compuesto de <80-1> (500 mg, 2,9 mmol) obteniendo el compuesto del título, 431 mg (rendimiento: 80%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,79 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (t, 1H), 7,55 (sa, 1H), 7,41-7,38 (m, 3H), 4,87 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,14 (d, 3H).

<80-3> [7-(2-amino-1-metil-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <80-2> (431 mg, 0,80 mmol) obteniendo el compuesto del título, 330 mg (rendimiento: 95%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,84 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,92 (t, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 1,22 (d, 3H).

<80-4> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <80-3> (330 mg, 0,76 mmol) y cloruro de acetilo (65 mg, 0,83 mmol) obteniendo el compuesto del título, 204 mg (rendimiento: 56%).

35 ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,98 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,39-7,27 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,19-4,18 (d, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,35 (d, 3H).

<80-5> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-propil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <80-4> (204 mg, 0,43 mmol) obteniendo el compuesto del título, 169 mg (rendimiento: 88%).

40 ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,31 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,30 (d, 3H).

<80-6> N-[7-(2-acetilamino-1-metil-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <80-5> (169 mg, 0,38 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 11%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (s, 1H), 8,95 (sa, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 (sa, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,85-5,77 (m, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,83

(t, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,31 (d, 3H).

Ejemplo 81: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida <81-1> éster t-butílico del ácido (2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 2-amino-propan-1-ol (3 g, 39,9 mmol) obteniendo el compuesto del título, 6,4 g (rendimiento: 91%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,89 (sa, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,31 (d, 3H).

<81-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (5 g, 13,1 mmol) y el compuesto de <81-1> (6,9 g, 39,3 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,2 g (rendimiento: 31%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (t, 1H), 7,55 (sa, 1H), 7,41-7,38 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (d, 3H).

<81-3> éster t-butílico del ácido {2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <81-2> (2,1 g, 3,9 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2 g (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,65-8,59 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,19 (sa, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,41 (sa, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (d, 3H).

<81-4> éster t-butílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <81-3> (2,0 g, 3,9 mmol) obteniendo el compuesto del título, 200 mg (rendimiento: 9%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,25 (s, 1H), 9,20 (sa, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,56-6,51 (m, 1H), 5,84-5,81 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,94 (t, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,31 (d, 3H).

25 <81-5> N-[7-(2-amino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <81-4> (200 mg, 0,36 mmol) obteniendo el compuesto del título, 165 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,17 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (sa, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,58 (sa, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,40-6,32 (m, 1H), 5,87-5,84 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 1,26 (d, 3H).

30 <81-6> N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <81-5> (200 mg, 0,44 mmol) obteniendo el compuesto del título, 161 mg (rendimiento: 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,18 (sa, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,46 (sa, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,22 (d, 3H).

35 Ejemplo 82: Preparación de (R)-N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<82-1> éster t-butílico del ácido (R)-(2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó (R)-2-amino-propan-1-ol (3 g, 39,9 mmol) obteniendo el compuesto del título, 5,7 g (rendimiento: 82%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,89 (sa, 1H), 3,90 (sa, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,30 (d, 3H).

<82-2> éster t-butílico del ácido (R)-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (500 mg, 1,31 mmol) y el compuesto de <82-1> (690 mg, 3,93 mmol) obteniendo el compuesto del título, 188 mg (rendimiento: 35%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,71-8,60 (m, 2H), 8,15-8,10 (m 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 4,89 (d, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,24 (d, 3H).

<82-3> (R)-[7-(2-amino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <82-2> (188 mg, 0,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 107 mg (rendimiento: 71%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,97 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,48-3,32 (m, 1H), 1,22 (d, 3H).

<82-4> (R)-N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-acetamida

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <82-3> (107 mg, 0,25 mmol) obteniendo el compuesto del título, 45 mg (rendimiento: 36%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,87 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 6,62 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,29 (d, 3H).

<82-5> (R)-N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-acetamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <82-4> (45 mg, 0,09 mmol) obteniendo el compuesto del título, 40 mg (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,30 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,31 (d, 3H).

<82-6> (R)-N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <82-5> (40 mg, 0,09 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 44%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 9,10-9,02 (m, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,56-6,50 (m, 1H), 5,86 (d, 1H), 4,64 (sa, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,90 (t, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,32-1,29 (m, 3H).

25 Ejemplo 83: Preparación de (S)-N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<83-1> éster t-butílico del ácido (S)-(2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó (S)-2-amino-propan-1-ol (3 g, 39,9 mmol) obteniendo el compuesto del título, 5,2 g (rendimiento: 75%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,85 (sa, 1H), 3,99 (sa, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (d, 3H).

30 <83-2> éster t-butílico del ácido (S)-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (500 mg, 1,31 mmol) y el compuesto de <83-1> (690 mg, 3,93 mmol) obteniendo el compuesto del título, 277 mg (rendimiento: 40%).

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 7,58 (sa, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 4,84 (sa, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (d, 2H).

<83-3> (S)-[7-(2-amino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <83-2> (277 mg, 0,52 mmol) obteniendo el compuesto del título, 192 mg (rendimiento: 85%).

40 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,53-7,43 (m, 3H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,21 (q, 1H), 1,10 (d, 3H).

<83-4> (S)-N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <83-3> (38 mg, 0,48 mmol) obteniendo el compuesto del título, 114 mg (rendimiento: 54%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,82 (s, 1H), 8,68 (m, 2H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 3H), 6,20 (d, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H),

4,26-4,15 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,35 (d, 3H).

<83-5> (S)-N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <83-4> (114 mg, 0,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 100 mg (rendimiento: 91%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,47-8,39 (m, 2H), 7,37-7,19 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 2H), 6,34 (d, 1H), 4,48 (sa, 2H), 3,82-3,69 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,20 (d, 3H).

<83-6> (S)-N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <83-5> (100 mg, 0,22 mmol) obteniendo el compuesto del título, 38 mg (rendimiento: 34%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,27 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 7,66 (sa, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,98-6,89 (m, 1H), 6,63-6,57 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,78-4,71 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,91 (t, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,40 (d, 3H)

Ejemplo 84: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <81-5> (50 mg, 0,11 mmol) y cloruro de propionilo (11 mg, 0,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 23 mg (rendimiento: 40%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,07 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,52-6,47 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,67-4,62 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,85 (t, 1H), 2,33-2,15 (m, 2H), 1,28 (d, 3H), 1,12 (t, 3H).

20 Ejemplo 85: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-propil-ureido)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

25 Se diluyeron el compuesto del ejemplo <81-5> (50 mg, 0,11 mmol) y 1-isocianato-propano (28 mg, 0,33 mmol) con diclorometano (3 ml) y se agitó la disolución durante 3 horas. Se terminó la reacción añadiendo agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml) dos veces. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida y se sometió el residuo impuro resultante a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 42%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,11 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (q, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,45-4,43 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,83 (t, 1H), 3,13 (t, 2H), 1,46 (q, 2H), 1,26 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

30 Ejemplo 86: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-butoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<86-1> éster t-butílico del ácido (1-hidroximetil-propil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 2-amino-butan-1-ol (5 g, 56 mmol) obteniendo el compuesto del título, 9 g (rendimiento: 85%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,60 (sa, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 2,43 (sa, 1H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,94 (t, 3H).

<86-2> éster t-butílico del ácido {1-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloximetil]-propil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (500 mg, 1,31 mmol) y el compuesto de <86-1> (745 mg, 3,93 mmol) obteniendo el compuesto del título, 300 mg (rendimiento: 42%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,09-9,06 (m, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,77-7,76 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 2H), 4,77 (t, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,34 (t, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,03-0,98 (m, 3H).

<86-3> [7-(2-amino-butoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <86-2> (350 mg, 0,63 mmol) obteniendo el compuesto del título, 285 mg (rendimiento: 99%).

45 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,82 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,29-7,19 (m, 3H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

<86-4> N-{1-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloximetil]-propil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <86-3> (285 mg, 0,63 mmol) obteniendo el compuesto del título, 200 mg (rendimiento: 65%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,91 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,59 (sa, 1H), 4,29-4,23 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,78-1,67 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

5 <86-5> N-{1-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-propil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <86-4> (200 mg, 0,41 mmol) obteniendo el compuesto del título, 185 mg (rendimiento: 97%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 8,40-8,25 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,60-1,46 (m, 2H), 0,93 (t, 3H).

10 <86-6> N-[7-(2-acetilamino-butoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <86-5> (185 mg, 0,4 mmol) obteniendo el compuesto del título, 30 mg (rendimiento: 14%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,91 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 6,47-6,42 (m, 1H), 5,81-5,78 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,67-1,46 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

15 Ejemplo 87: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(3-propionilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<87-1> éster t-butilico del ácido (3-hidroxi-propil)-carbámico

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó 3-amino-propan-1-ol (10 g, 133 mmol) obteniendo el compuesto del título, 18,6 g (rendimiento: 80%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,86 (sa, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,31 (q, 2H), 1,88 (sa, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

<87-2> éster t-butilico del ácido {3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (4,06 g, 10,6 mmol) y el compuesto de <87-1> (2,8 g, 15,9 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4 g (rendimiento: 70%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,75 (sa, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 4,96 (sa, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,41 (q, 2H), 2,31 (p, 2H), 1,45 (s, 9H).

<87-3> [7-(3-amino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <87-2> (3 g, 5,6 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,4 g (rendimiento: 98%).

30 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 9,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,43-7,30 (m, 3H), 4,37 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,09 (p, 2H).

<87-4> N-{3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-propil}-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <87-3> (370 mg, 0,85 mmol) y cloruro de propionilo (86 mg, 0,93 mmol) obteniendo el compuesto del título, 250 mg (rendimiento: 60%).

35 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 8,85 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 3H), 4,27 (t, 2H), 3,48-3,39 (m, 2H), 2,22 (t, 2H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,09 (t, 3H).

<87-5> N-{3-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-propil}-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <87-4> (200 mg, 0,41 mmol) obteniendo el compuesto del título, 189 mg (rendimiento: 99%).

40 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 8,48 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 2H), 6,72 (sa, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 3H).

<87-6> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(3-propionilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <87-5> (189 mg, 0,41 mmol) obteniendo el compuesto del título, 34 mg (rendimiento: 16%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,20 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 5,85-5,79 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,55 (q, 2H), 2,25 (q, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 88: Preparación de N-[7-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

5 <88-1> éster t-butílico del ácido 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó pirrolidinol (1,6 g, 18,36 mmol) obteniendo el compuesto del título, 3,2 g (rendimiento: 93%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,13 (s, 1H), 2,05-1,94 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

<88-2> éster t-butílico del ácido 3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-pirrolidin-1-carboxílico

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (300 mg, 0,79 mmol) y el compuesto de <88-1> (442 mg, 2,36 mmol) obteniendo el compuesto del título, 210 mg (rendimiento: 49%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,68-3,45 (m, 4H), 3,28 (d, 2H), 1,39 (s, 9H).

15 <88-3> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-[6-nitro-7-(pirrolidin-3-iloxi)-quinazolin-4-il]-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <88-2> (210 mg, 0,38 mmol) obteniendo el compuesto del título, 154 mg (rendimiento: 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 7,37-7,34 (m, 3H), 5,09 (s, 1H), 3,35-3,22 (m, 2H), 3,11 (d, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H).

20 <88-4> 1-{3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-etanona

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <88-3> (154 mg, 0,34 mmol) obteniendo el compuesto del título, 148 mg (rendimiento: 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,73 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 5,20 (t, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,88-3,68 (m, 4H), 2,52-2,32 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).

25 <88-5> 1-{3-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-pirrolidin-1-il}-etanona

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <88-4> (148 mg, 0,30 mmol) obteniendo el compuesto del título, 90 mg (rendimiento: 65%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,63 (s, 2H), 7,37-7,17 (m, 5H), 6,97 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,87-3,64 (m, 4H), 2,48-2,25 (m, 2H), 1,61 (s, 3H).

30 <88-6> N-[7-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <88-5> (90 mg, 0,20 mmol) obteniendo el compuesto del título, 13 mg (rendimiento: 13%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,16 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,29-8,26 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,35 (ab, 1H), 5,85 (dd, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,90-3,66 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 89: Preparación de N-[7-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<89-1> éster t-butílico del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó piperidin-3-ol (5 g, 49,4 mmol) obteniendo el compuesto del título, 8,2 g (rendimiento: 83%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,86-3,80 (m, 3H), 3,06-2,97 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,69 (t, 2H), 1,49 (s, 9H).

<89-2> éster t-butílico del ácido 3-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (1 g, 2,62 mmol) y el compuesto de <89-1> (1,58 g, 7,86 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,3 g (rendimiento: 88%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,76 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,63 (sa, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 3,74-3,70 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

<89-3> éster t-butilico del ácido 3-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <89-2> (1,3 mg, 2,3 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,08 g (rendimiento: 88%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,68-8,60 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,35 (sa, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 2H), 3,15-3,09 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

<89-4> éster t-butilico del ácido 3-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-piperidin-1-carboxílico

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <89-3> (210 mg, 0,4 mmol) obteniendo el compuesto del título, 57 mg (rendimiento: 24%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (t, 1H), 7,79 (sa, 1H), 7,38-7,28 (m, 3H), 6,51-6,46 (m, 2H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,64 (sa, 1H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,14-3,03 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

<89-5> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(piperidin-3-iloxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <89-4> (57 mg, 0,1 mmol) obteniendo el compuesto del título, 31 mg (rendimiento: 64%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,13 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 7,69 (sa, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,44-6,42 (m, 2H), 5,79-5,75 (m, 1H), 4,59 (sa, 1H), 3,08-3,03 (m, 3H), 2,09-2,83 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 4H).

<89-6> N-[7-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <89-5> (31 mg, 0,06 mmol) obteniendo el compuesto del título, 12 mg (rendimiento: 38%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (s, 1H), 8,72 (sa, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,67 (sa, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,71-1,66 (m, 3H).

25 Ejemplo 90: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(tiazol-2-ilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<90-1> éster etílico del ácido N-carboxílico del ácido (tiazol)-2-il-oxalámico

30 Se diluyó 2-amino-tiazol (3 g, 30 mmol) con piridina (7,5 ml), se añadió cloro-oxoacetato (4,5 g, 33 mmol) a los mismos durante 20 min. y se añadió acetona (30 ml) a los mismos. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 30 min., se añadió agua helada (20 ml) a la misma y se filtró el sólido resultante a presión reducida y se lavó con agua obteniendo el compuesto del título 4,85 g (rendimiento: 81%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 11,30 (sa, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,47 (q, 2H), 1,46 (t, 3H).

<90-2> 2-(tiazol-2-ilamino)-etanol

35 Se diluyó hidruro de litio y aluminio (1,5 g, 40,4 mmol) con THF (60 ml,) y se añadió el compuesto de <90-1> (2,7 g, 13,5 mmol) diluido con THF (20ml) a los mismos durante 20 min. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se terminó la reacción añadiendo NaOH 1 N. Se filtró la disolución reaccionada a presión reducida usando Celite y se lavó con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica separada extraída con acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título, 1,8 g (rendimiento: 92%).

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,10 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,71 (sa, 1H), 3,85 (t, 2H), 3,49 (t, 2H).

<90-3> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-{6-nitro-7-[2-(tiazol-2-ilamino)-etoxi]-quinazolin-4-il}-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (300 mg, 0,79 mmol) y el compuesto de <90-2> (170 mg, 1,2 mmol) obteniendo el compuesto del título, 100 mg (rendimiento: 25%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (sa, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,05 (q, 2H).

<90-4> N⁴-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-7-[2-(tiazol-2-ilamino)-etoxi]-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <90-3> (30 mg, 0,06 mmol) obteniendo el compuesto del título, 19 mg (rendimiento: 66%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 8,36 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,82 (t, 2H).

5 <90-5> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(tiazol-2-ilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <90-4> (19 mg, 0,04 mmol) obteniendo el compuesto del título, 5 mg (rendimiento: 24%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,66 (s, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48-7,26 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 6,49-6,25 (m, 2H), 5,79-5,74 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,87 (q, 2H).

10 Ejemplo 91: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-oxo-oxazolidin-5-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<91-1> 5-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloximetil]-oxazolidin-2-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (1,0 g, 2,62 mmol) y oxazolidinona (922 mg, 7,87 mmol) obteniendo el compuesto del título, 546 mg (rendimiento: 44%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,24 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,30 (t, 3H), 4,98 (s, 1H), 4,57-4,43 (m 2H), 3,63 (t, 1H).

<91-2> 5-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-oxazolidin-2-ona

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <91-1> (546 mg, 1,14 mmol) obteniendo el compuesto del título, 420 mg (rendimiento: 82%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94-7,52 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,67 (t, 1H), 3,43 (t, 1H).

<91-3> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-oxo-oxazolidin-5-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <91-2> (120 mg, 0,27 mmol) obteniendo el compuesto del título, 8,5 mg (rendimiento: 6%).

25 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,91 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,38 (d, 2H), 5,78 (t, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,37-4,26 (m, 2H), 3,49-3,27 (m, 2H), 3,01 (s, 1H).

Ejemplo 92: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y cloruro de 2-tiofencarbonilo (0,015 ml, 0,13 mmol) obteniendo el compuesto del título, 15 mg (rendimiento: 24%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,98 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 3H), 6,45 (ab, 1H), 5,83 (ab, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,86 (q, 2H).

35 Ejemplo 93: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido morfolin-4-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y cloruro de 2-morfolincarbonilo (0,014 ml, 0,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 13 mg (rendimiento: 20%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,23 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,57-7,32 (m 2H), 7,17 (s, 1H), 6,83 (ab, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,84 (q, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,38 (t, 4H).

Ejemplo 94: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido piperazin-1-carboxílico

<94-1> éster t-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-1>, excepto porque se usó piperazina (1,7 g, 19,7 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,5 g (rendimiento: 41%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,08 (t, 4H), 2,81 (t, 4H), 1,40 (s, 9H).

<94-2> éster t-butílico del ácido 4-clorocarbonil-piperazin-1-carboxílico

- 5 Se diluyó el compuesto de <94-1> (500 mg, 2,7 mmol) con diclorometano (1,35 ml) y se añadió piridina (0,40 ml, 5,4 mmol) al mismo. Se enfrió la temperatura de reacción hasta 0°C, se añadieron secuencialmente trifosgeno (319 mg, 1,1 mmol) diluido con diclorometano (2,75 ml) y disolución acuosa de HCl 0,1 N (2,7 ml) a la misma. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 30 min., y se secó el residuo resultante sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título, 494 mg (rendimiento: 74%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,89 (ab, 3H), 3,73-3,64 (m, 4H), 3,47-3,44 (m, 1H), 1,70 (s, 9H).

<94-3> éster t-butílico del ácido 4-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoil}-piperazin-1-carboxílico

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y el compuesto de <94-2> (33,4 mg, 0,134 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 34%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,23 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54-7,36 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,53 (ab, 1H), 5,82 (ab, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,83 (q, 2H), 3,42 (t, 4H), 3,22 (t, 4H).

- 15 <94-4> {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido piperazin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <94-3> (24 mg, 0,04 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 98%).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,29 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,50 (dd, 1H), 5,81 (dd 1H), 4,20 (t, 2H), 3,83 (q, 2H), 3,39 (t, 4H), 2,86 (t, 4H).

Ejemplo 95: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo 94 (17 mg, 0,03 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4,2 mg (rendimiento: 23%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,17 (s, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,49 (d 1H), 5,06 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,46 (d, 4H), 3,33 (t, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (d, 1H).

Ejemplo 96: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 58, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo 94 (30 mg, 0,05 mmol) obteniendo el compuesto del título, 12 mg (rendimiento: 39%).

¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 9,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,76 (ab, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,77 (dd, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 2,31 (s, 4H), 2,24 (s, 4H), 1,16 (s, 3H).

- 35 Ejemplo 97: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico

<97-1> éster t-butílico del ácido 2-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico

- 40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (500 mg, 1,12 mmol) y éster 1-t-butílico del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico (482 mg, 2,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 470 mg (rendimiento: 65%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,25 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (ab, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,85 (dd, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,84 (s a, 2H), 3,37 (s a, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,26 (s, 9H).

- 45 <97-2> {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <97-1> (470 mg, 0,73 mmol) obteniendo el compuesto del título, 390 mg (rendimiento: 98%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,28 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36

(s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,96 (ab, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,87 (dd, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,05 (t, 1H), 3,92-3,77 (m, 3H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,72-1,54 (m, 1H).

Ejemplo 98: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-pirrolidin-2-carboxílico

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <74-3>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo 97 (30 mg, 0,006 mmol) obteniendo el compuesto del título, 16 mg (rendimiento: 52%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,23 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,89 (ab, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 3,92-3,92 (m, 1H), 3,74-3,30 (m, 1H), 3,10 (t, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,25 (s, 2H).

10 **Ejemplo 99:** Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <20-6> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido pirrol-2-carboxílico (25 mg, 0,22 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 33%).

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,5 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,39-8,32 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,76 (s, 2H).

Ejemplo 100: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-pirrolidin-2-carboxílico

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (30 mg, 0,07 mmol) y ácido 1-metil-pirrolidin-2-carboxílico (17 mg, 0,13 mmol) obteniendo el compuesto del título, 23 mg (rendimiento: 61%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,24 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,89 (ab, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,84 (dd, 1H), 4,24-4,19 (m, 2H), 3,95-3,92 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,07 (t, 1H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,26 (s, 2H).

25 **Ejemplo 101:** Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<101-1> N-[7-[2-(2-bromo-acetilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 2, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (8,5 g, 19,04 mmol) y ácido bromoacético (7,9 g, 57,14 mmol) obteniendo el compuesto del título, 6,9 g (rendimiento: 64%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,79 (sa, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 5,12 (sa, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,65 (q, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H).

<101-2> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 55, excepto porque se usó el compuesto de <101-1> (150 mg, 0,26 mmol) y piperidina (27 mg, 0,32 mmol) obteniendo el compuesto del título, 45 mg (rendimiento: 30%).

35 ¹H-RMN (CDCl₃+CD₃OD) δ: 9,06 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,54-6,49 (m, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,86 (q, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,43 (m, 4H), 1,56-1,55 (m, 4H), 1,44-1,42 (m, 2H).

Ejemplo 102: Preparación de N-(4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-etoxi]-quinazolin-6-il)-acrilamida

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 55, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <101-1> (150 mg, 0,26 mmol) y 4-metilpiperazina (32 mg, 0,32 mmol) obteniendo el compuesto del título, 21 mg (rendimiento: 14%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,23 (s, 1H), 8,97 (sa, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,65-7,32 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,56-6,50 (m, 1H), 5,85-5,82 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,86 (q, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,28 (s, 3H).

45 **Ejemplo 103:** Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 55, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <101-1> (150 mg, 0,26 mmol) y morfolina (28 mg, 0,32 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 17%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,23 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,57-6,51 (m, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,88 (q, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,09 (s, 2H), 2,53 (t, 4H).

5 Ejemplo 104: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido 1-piperidin-propiónico (21 mg, 0,13 mmol) obteniendo el compuesto del título, 36 mg (rendimiento: 56%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,25 (t, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (ab, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,81 (dd, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,79 (q, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,41 (t, 6H), 1,50 (t, 4H).

Ejemplo 105: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo 97 (60 mg, 0,11 mmol) obteniendo el compuesto del título, 63 mg (rendimiento: 97%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (ab, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,80 (dd, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,54 (t, 1H), 3,45 (q, 2H), 2,40 (s, 1H), 1,90 (t, 1H).

20 Ejemplo 106: Preparación de {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-propionil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo 97 (50 mg, 0,09 mmol) y ácido propiónico (6,7 mg, 0,09 mmol) obteniendo el compuesto del título, 45 mg (rendimiento: 82%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,16 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,10 (t, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 6,88 (ab, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,82 (dd, 1H), 4,62 (dd, 1H), 4,19-3,80 (m, 2H), 3,79 (s a, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,49-3,38 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,27 (q, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,25 (s, 2H), 1,02 (t, 3H).

Ejemplo 107: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<107-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 55, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <101-1> (100 mg, 0,18 mmol) y pirrolidina (0,018 ml, 0,22 mmol) obteniendo el compuesto del título, 97 mg (rendimiento: 98%),

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,79 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,82 (q, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,61 (s, 4H), 1,82 (s, 4H).

<107-2> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <107-1> (106 mg, 0,20 mmol) obteniendo el compuesto del título, 95 mg (rendimiento: 94%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,53 (t, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,79 (q, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,58 (s, 4H), 1,76 (s, 4H).

<107-3> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <107-2> (95 mg, 0,19 mmol) obteniendo el compuesto del título, 27,7 mg (rendimiento: 26%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,25 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,84 (dd, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,87 (q, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,59 (s, 4H), 1,79 (s, 4H).

45 Ejemplo 108: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<108-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 55, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <101-1> (100 mg, 0,18

mmol) y 3-pirrolina (0,017 ml, 0,22 mmol) obteniendo el compuesto del título, 76 mg (rendimiento: 78%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,72 (s, 2H), 8,01 (s, 4H), 7,74 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,80 (q, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,35 (s, 2H).

<108-2> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-acetamida

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <108-1> (76 mg, 0,14 mmol) obteniendo el compuesto del título, 65 mg (rendimiento: 91%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,57 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,81 (q, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,36 (s, 2H).

10 <108-3> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <108-2> (65 mg, 0,13 mmol) obteniendo el compuesto del título, 16 mg (rendimiento: 22%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,23 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,71-7,66 (m, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,87 (q, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,40 (s, 2H).

Ejemplo 109: Preparación de N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<109-1> (4,5-dihidro-oxazol-2-il)-metanol

20 Se diluyeron ácido glicólico (1,9 g, 25 mmol) y 2-aminoetanol (1,5 ml, 25 mmol) con xileno (30 ml) y se sometió a reflujo la disolución y se agitó usando una trampa Dean-Stark durante 6 horas. Se enfrió la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente, se filtró la disolución a presión reducida para eliminar el disolvente y se sometió el residuo impuro a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 2,5 g (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 300 MHz) δ : 3,97 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,37 (t, 2H).

<109-2> (4-bromo-2-fluoro-fenil)-[7-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilmetoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (590 mg, 1,42 mmol) y el compuesto de <109-1> (430 mg, 4,25 mmol) obteniendo el compuesto del título, 452 mg (rendimiento: 69%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 9,38 (sa, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,70 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,29 (s, 2H).

30 <109-3> N⁴-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-7-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilmetoxi)-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <109-2> (200 mg, 0,43 mmol) obteniendo el compuesto del título, 118 mg (rendimiento: 63%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 8,86 (sa, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,28 (t, 2H).

35 <109-4> N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <109-3> (50 mg, 0,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 10 mg (rendimiento: 17%).

$^1\text{H-RMN}$ (MeOD, 300 MHz) δ : 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 5,84 (d, 1H), 3,82 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,29 (s, 2H).

40 Ejemplo 110: Preparación de N-[7-[2-(2-azetidín-1-il-acetilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<110-1> 2-azetidín-1-il-N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 55, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <101-1> (80 mg, 0,15 mmol) y azetidina (0,012 ml, 0,18 mmol) obteniendo el compuesto del título, 76 mg (rendimiento: 99%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,31 (s, 2H), 4,27 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,29 (t, 4H), 3,09 (s, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H).

<110-2> N-[2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-2-azetidin-1-il-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <110-1> (76 mg, 0,15 mmol) obteniendo el compuesto del título, 70 mg (rendimiento: 97%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,57 (s, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,78 (q, 2H), 3,29 (t, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,05 (m, 2H).

<110-3> N-[7-[2-(2-azetidin-1-il-acetilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <110-2> (70 mg, 0,14 mmol) obteniendo el compuesto del título, 7 mg (rendimiento: 9%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,18 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83-6,77 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,84-5,78 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,48 (t, 2H).

Ejemplo 111: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<111-1> éster t-butílico del ácido {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1,2 g, 5,24 mmol) y 4-cloro-2-fluoro-anilina (763 mg, 5,24 mmol) obteniendo (3-cloro-4-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina, 1,5 g (rendimiento: 85%) y entonces se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6> sin ninguna purificación obteniendo el compuesto del título, 1 g (rendimiento: 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,15 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,35 (q, 2H), 1,36 (s, 9H).

20 <111-2> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <111-1> (1 g, 2,09 mmol) obteniendo el compuesto del título, 270 mg (rendimiento: 34%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,32 (q, 2H).

25 <111-3> N-[2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <111-2> (250 mg, 0,66 mmol) obteniendo el compuesto del título, 250 mg (rendimiento: 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,15 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,45 (q, 2H), 1,81 (s, 3H).

30 <111-4> N-[2-[6-amino-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <111-3> (250 mg, 0,66 mmol) obteniendo el compuesto del título, 70 mg (rendimiento: 30%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,83 (sa, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,68 (sa, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,52 (q, 2H), 1,84 (s, 3H).

35 <111-5> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <111-4> (70 mg, 0,18 mmol) obteniendo el compuesto del título, 11 mg (rendimiento: 14%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,78 (sa, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73-6,64 (m, 1H), 6,24-6,18 (m, 1H), 5,74-5,70 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,42 (q, 2H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo 112: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<112-1> (4-cloro-2-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (3 g, 11,3 mmol) y 4-cloro-2-fluoro-anilina (1,97 g, 13,6 mmol) obteniendo el compuesto del título, 3 g (rendimiento: 79%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,60 (sa, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H).

<112-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <112-1> (2 g, 5,94 mmol) obteniendo el compuesto del título, 450 mg (rendimiento: 16%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,69 (sa, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 5,13 (sa, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,70 (q, 2H), 1,45 (s, 9H).

<112-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <112-2> (450 mg, 0,94 mmol) obteniendo el compuesto del título, 355 mg (rendimiento: 99%).

10 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,40 (q, 2H).

<112-4> N-[2-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <112-3> (355 mg, 0,94 mmol) obteniendo el compuesto del título, 300 mg (rendimiento: 75%).

15 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 8,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,15 (sa, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

<112-5> N-[2-[6-amino-4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <112-4> (150 mg, 0,36 mmol) obteniendo el compuesto del título, 115 mg (rendimiento: 82%).

20 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 9,17 (sa, 1H), 8,22-8,20 (m, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 5,49 (sa, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,51 (q, 2H), 1,85 (s, 3H).

<112-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <112-5> (32 mg, 0,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 8 mg (rendimiento: 6%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,59 (sa, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,66-6,57 (m, 1H), 6,16-6,10 (m, 1H), 5,66-5,62 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,34 (q, 2H), 1,67 (s, 3H).

Ejemplo 113: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<113-1> (4-cloro-2-cloro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1 g, 3,8 mmol) y 4-cloro-2-cloro-anilina (674 mg, 4,1 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,1 g (rendimiento: 82%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,36 (sa, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,38 (sa, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73-7,60 (m, 2H), 7,25 (s, 1H).

<113-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-2-cloro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <113-1> (1,1 g, 3,11 mmol) obteniendo el compuesto del título, 570 mg (rendimiento: 37%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,89 (sa, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 5,10 (sa, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,67 (q, 2H), 1,46 (s, 9H).

<113-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-cloro-2-cloro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <113-2> (570 mg, 1,15 mmol) obteniendo el compuesto del título, 380 mg (rendimiento: 83%).

40 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 8,88 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,73 (q, 2H).

<113-4> N-[2-[4-(4-cloro-2-cloro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <113-3> (380 mg, 0,96 mmol) obteniendo el compuesto del título, 161 mg (rendimiento: 38%).

¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 8,80 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,93 (sa, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 6,12 (sa, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,79 (q, 2H), 2,05 (s, 3H).

<113-5> N-[2-[6-amino-4-(4-cloro-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acetamida

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <113-4> (160 mg, 0,37 mmol) obteniendo el compuesto del título, 120 mg (rendimiento: 80%).

¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 8,48-8,45 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,01 (s, 3H).

<113-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <113-5> (100 mg, 0,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 30 mg (rendimiento: 26%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,16 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,78 (sa, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,89-5,86 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,75 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

15 Ejemplo 114: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<114-1> (4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1 g, 3,8 mmol) y 4-cloro-2-trifluorometil-anilina (1,0 g, 4,16 mmol) obteniendo el compuesto del título, 850 mg (rendimiento: 52%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,22 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,55 (d, 2H).

<114-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <114-1> (850 mg, 1,97 mmol) obteniendo el compuesto del título, 490 mg (rendimiento: 43%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,72 (s, 1H), 8,47 (sa, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (dd, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,11 (sa, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,66 (q, 2H), 1,45 (s, 9H).

<114-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-cloro-2-trifluorometil-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <114-2> (490 mg, 0,85 mmol) obteniendo el compuesto del título, 381 mg (rendimiento: 95%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 8,55 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,81 (q, 2H).

<114-4> N-[2-[4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <114-3> (540 mg, 1,14 mmol) obteniendo el compuesto del título, 335 mg (rendimiento: 57%).

35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,67 (sa, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,17 (t, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,79 (q, 2H), 2,04 (s, 3H).

<114-5> N-[2-[6-amino-4-(4-cloro-2-trifluorometil-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <114-4> (335 mg, 0,65 mmol) obteniendo el compuesto del título, 170 mg (rendimiento: 53%).

40 ¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 8,47 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,76 (q, 2H), 2,02 (s, 3H).

<114-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <114-5> (150 mg, 0,31 mmol) obteniendo el compuesto del título, 40 mg (rendimiento: 24%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,23 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 5,93 (t, 1H), 5,86-5,82 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,83 (q, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 115: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<115-1> (4-bromo-2-cloro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1 g, 3,8 mmol) y 4-bromo-2-cloro-anilina (860 g, 4,16 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,0 g (rendimiento: 66%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,38 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,51 (sa, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,68-7,46 (m, 3H).

<115-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <115-1> (1,0 g, 2,51 mmol) obteniendo el compuesto del título, 760 mg (rendimiento: 56%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,81 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,90 (sa, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,11 (sa, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 1,47 (s, 9H).

<115-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-[4-bromo-2-cloro-fenil

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <115-2> (760 mg, 1,41 mmol) obteniendo el compuesto del título, 618 mg (rendimiento: 99%).

15 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 8,82 (s, 1H), 8,51-8,48 (m, 2H), 8,00 (sa, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,85 (q, 2H).

<115-4> N-{2-[4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <115-3> (630 mg, 1,43 mmol) obteniendo el compuesto del título, 630 mg (rendimiento: 91%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (s, 1H), 8,57-8,51 (m, 2H), 7,98 (sa, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,15 (sa, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,80 (q, 2H), 2,05 (s, 3H).

<115-5> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <115-4> (595 mg, 1,23 mmol) obteniendo el compuesto del título, 250 mg (rendimiento: 45%).

25 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{MeOD}$) δ : 8,49-8,44 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,01 (s, 3H).

<115-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <115-5> (150 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 26 mg (rendimiento: 15%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,31 (s, 1H), 8,91 (sa, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,95 (sa, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,57-6,52 (m, 1H), 5,92 (t, 1H), 5,86-5,82 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,83 (q, 2H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 116: Preparación de N-{4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<116-1> éster t-butílico del ácido {2-[6-amino-4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <112-2> (5,7 g, 11,93 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4,24 g (rendimiento: 79%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,69-8,60 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 4,94 (sa, 1H), 4,40 (sa, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

<116-2> éster t-butílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <116-1> (4,24 g, 9,47 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,51 g (rendimiento: 53%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,76 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,74-6,68 (m, 1H), 6,37-6,30 (m, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 2,94 (q, 2H), 1,37 (s, 9H).

<116-3> N-[7-(2-amino-etoxi)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <116-2> (2,5 g, 5 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,65 g (rendimiento: 82%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,95 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,33-6,27 (m, 1H), 5,82-5,78 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,02 (q, 2H).

5 <116-4> N-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <116-3> (600 mg, 1,5 mmol) y N,N-dimetilglicina (231 mg, 2,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 250 mg (rendimiento: 34%).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,77 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,36-6,30 (m, 1H), 5,86-5,82 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,54 (q, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,12 (s, 6H).

Ejemplo 117: Preparación de N-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-{2-[2-(dimetilamino)-acetamido]-etoxi}quinazolin-6-il]-acrilamida

<117-1> N-(3-cloro-2-fluorofenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-amina

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (500 mg, 1,89 mmol) y 3-cloro-2-fluoro-anilina (264 μl, 2,46 mmol) obteniendo el compuesto del título, 497 mg (rendimiento: 68%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 9,87 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,37 (t, 1H).

<117-2> 2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitroquinazolin-7-iloxi]-etilcarbamato de t-butilo

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <117-1> (420 mg, 1,08 mmol) obteniendo el compuesto del título, 295 mg (rendimiento: 57%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 10,15 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,96-6,94 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,35 (q, 2H), 1,36 (s, 9H).

<117-3> 7-(2-aminoetoxi)-N-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-nitroquinazolin-4-amina

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <117-2> (280 mg, 0,59 mmol) obteniendo el compuesto del título, 223 mg (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 9,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,31 (sa, 1H), 2,98 (q, J = 5,4 Hz, 2H).

<117-4> N-[2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitroquinazolin-7-iloxi]-etil]-2-(dimetilamino)-acetamida

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <116-4>, excepto porque se usó el compuesto de <117-3> (210 mg, 0,56 mmol) obteniendo el compuesto del título, 200 mg (rendimiento: 77%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) 8,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,23 (sa, 1H), 8,19 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (sa, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30-7,16 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,82 (q, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,32 (s, 6H).

<117-5> N-{2-[6-amino-4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-(dimetilamino)-acetamida

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <117-4> (184 mg, 0,40 mmol) obteniendo el compuesto del título, 165 mg (rendimiento: 95%).

¹H-RMN (300 MHz, MeOD) 8,23 (sa, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,30 (s, 6H).

<117-6> N-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-[2-(dimetilamino)-acetamido]-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <117-5> (130 mg, 0,30 mmol) obteniendo el compuesto del título, 35 mg (rendimiento: 24%)

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 9,88 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,26 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,17 (s, 6H).

Ejemplo 118: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

45 <118-1> (2,3,4-trifluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1 g, 3,8 mmol) y 2,3,4-trifluoro-anilina (611 mg, 4,16 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,14 g (rendimiento: 80%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,48 (sa, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H).

5 <118-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <118-1> (700 mg, 2,07 mmol) obteniendo el compuesto del título, 250 mg (rendimiento: 26%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,91 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 5,40 (sa, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,65 (q, 2H), 1,46 (s, 9H).

10 <118-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(2,3,4-trifluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <118-2> (250 mg, 0,52 mmol) obteniendo el compuesto del título, 185 mg (rendimiento: 93%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 8,73 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,21-6,18 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,86 (q, 2H).

15 <118-4> N-{2-[4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <118-3> (185 mg, 0,49 mmol) obteniendo el compuesto del título, 189 mg (rendimiento: 92%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,73 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,25-6,23 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,79 (q, 2H), 2,05 (s, 3H).

20 <118-5> N-{2-[6-amino-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <118-4> (250 mg, 0,59 mmol) obteniendo el compuesto del título, 96 mg (rendimiento: 40%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 8,39 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09-7,00 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 2,01 (s, 3H).

25 <118-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <118-5> (95 mg, 0,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 30 mg (rendimiento: 27%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,86 (sa, 1H), 7,53 (sa, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,85-5,82 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,95 (q, 2H), 2,08 (s, 3H).

30 Ejemplo 119: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<119-1> (4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1 g, 3,8 mmol) y 4-bromo-2,5-difluoro-anilina (866 mg, 4,16 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,2 g (rendimiento: 79%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,31 (sa, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72-7,52 (m, 3H).

<119-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <119-1> (1,2 g, 3,0 mmol) obteniendo el compuesto del título, 720 mg (rendimiento: 44%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 3,65 (q, 2H), 1,46 (s, 9H).

<119-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <119-2> (720 mg, 1,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 500 mg (rendimiento: 85%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 8,95 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,61

(t, 2H).

<119-4> N-{2-[4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <119-3> (500 mg, 1,13 mmol) obteniendo el compuesto del título, 380 mg (rendimiento: 69%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,93 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 2,03 (s, 3H).

<119-5> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <119-4> (380 mg, 0,79 mmol) obteniendo el compuesto del título, 280 mg (rendimiento: 78%).

10 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 8,51 (s, 1H), 8,42 (t, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 2,01 (s, 3H).

<119-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <119-5> (120 mg, 0,26 mmol) obteniendo el compuesto del título, 40 mg (rendimiento: 29%).

15 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 9,10 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,21 (sa, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,84-6,75 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,90 (5,86 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 120: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<120-1> (4-bromo-2,5-difluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1 g, 3,8 mmol) y 4-bromo-2,6-difluoro-anilina (866 mg, 4,16 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,28 g (rendimiento: 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,74 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,36 (s, 2H).

<120-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <120-1> (1,0 g, 2,5 mmol) obteniendo el compuesto del título, 810 mg (rendimiento: 60%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,69 (s, 2H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 5,13 (t, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,65 (q, 2H), 1,46 (s, 9H).

<120-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <120-2> (810 mg, 1,49 mmol) obteniendo el compuesto del título, 655 mg (rendimiento: 99%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,18 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,51 (t, 2H), 3,31 (q, 2H).

<120-4> N-{2-[4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <120-3> (940 mg, 2,13 mmol) obteniendo el compuesto del título, 170 mg (rendimiento: 25%).

35 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 8,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,32 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 2,03 (s, 3H).

<120-5> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <120-4> (170 mg, 0,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 150 mg (rendimiento: 94%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 8,39 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,73 (q, 2H), 2,01 (s, 3H).

40 <120-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <120-5> (150 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 39 mg (rendimiento: 23%).

¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 9,05 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,54-6,48 (m, 1H), 5,88-5,85 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,76 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 121: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <136-6> (150 mg, 0,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 21 mg (rendimiento: 12%).

¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 9,05 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,75 (d, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 122: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,4,5-tricloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<122-1> (2,4,5-tricloro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1 g, 3,8 mmol) y 2,4,5-tricloro-anilina (818 mg, 4,16 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,27 g (rendimiento: 86%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,74 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, 2H).

<122-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(2,4,5-tricloro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <122-1> (1,0 g, 2,58 mmol) obteniendo el compuesto del título, 660 mg (rendimiento: 48%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,00 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,91 (sa, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,68 (q, 2H), 1,46 (s, 9H).

<122-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(2,4,5-tricloro-fenil)-amina

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <122-2> (660 mg, 1,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 425 mg (rendimiento: 80%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,10 (s, 1H), 8,71-8,69 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,80 (q, 2H).

<122-4> N-{2-[4-(2,4,5-tricloro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <122-3> (770 mg, 1,8 mmol) obteniendo el compuesto del título, 625 mg (rendimiento: 74%).

25 ¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 8,81 (s, 1H), 8,71-8,69 (m, 1H), 8,31 (sa, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (sa, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,75 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

<122-5> N-{2-[6-amino-4-(2,4,5-tricloro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <122-4> (625 mg, 1,32 mmol) obteniendo el compuesto del título, 200 mg (rendimiento: 34%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 9,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,75 (q, 2H), 2,02 (s, 3H).

<122-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,4,5-tricloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <122-5> (150 mg, 0,34 mmol) obteniendo el compuesto del título, 41 mg (rendimiento: 24%).

35 ¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 9,18 (s, 1H), 8,60 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,89-5,85 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,77 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 123: Preparación de N-[4-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-7-{2-[2-(dimetilamino)-acetamido]-etoxi}-quinazolin-6-il]-acrilamida

<123-1> N-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-7-fluoro-6-nitroquinazolin-4-amina

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (500 mg, 1,89 mmol) y 4-bromo-2,6-difluoroanilina (393 mg, 1,89 mmol) obteniendo el compuesto del título, 600 mg (rendimiento: 71%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 9,60 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,60 (d, 1H), 7,68 (d, 2H).

<123-2> 2-(4-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-6-nitroquinazolin-7-iloxi)-etilcarbarnato de t-butilo

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <123-1> (600 mg, 1,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 282 mg (rendimiento: 39%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 8,90 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,28 (q, 2H), 1,45 (s, 9H).

<123-3> 7-(2-aminoetoxi)-N-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-6-nitroquinazolin-4-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <123-2> (280 mg, 0,52 mmol) obteniendo el compuesto del título, 145 mg (rendimiento: 63%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 9,00 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,13 (t, 2H).

10 <123-4> N-[2-[4-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-6-nitroquinazolin-7-iloxi]-etil]-2-(dimetilamino)-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <123-3> (135 mg, 0,31 mmol) obteniendo el compuesto del título, 148 mg (rendimiento: 91%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) 8,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 (sa, 1H), 7,83 (sa, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 4,33 (t, 2H), 3,82 (q, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,30 (s, 6H).

15 <123-5> N-[2-[6-amino-4-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-2-(dimetilamino)-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <123-4> (140 mg, 0,27 mmol) obteniendo el compuesto del título, 100 mg (rendimiento: 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD) 8,36 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,28 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,32 (s, 6H).

20 <123-6> N-[4-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-7-{2-[2-(dimetilamino)-acetamido]-etoxi}-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <123-5> (90 mg, 0,18 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 20%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 9,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,32 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,31 (s, 6H).

25 Ejemplo 124: Preparación de N-{4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<124-1> 4-bromo-2,3-difluoro-fenilamina

30 Se diluyó 2,3-difluoro-fenilamina (13,45 g, 104,2 mmol) con ácido acético (180 ml), se añadió lentamente bromo (2,6 ml) diluido con ácido acético (5 ml) a la misma a 0°C y se agitó la disolución durante 5 horas. Se destiló la disolución resultante a presión reducida para eliminar el disolvente, se basificó añadiendo disolución de hidróxido de sodio al 50% (250 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml) dos veces. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título, 6,46 g (rendimiento: 30%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,08-7,02 (m, 1H), 6,49-6,42 (m, 1H), 3,72 (sa, 2H).

35 <124-2> (4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (8,2 g, 31,08 mmol) y el compuesto de <124-1> (6,46 g, 31,08 mmol) obteniendo el compuesto del título, 8,82 g (rendimiento: 63%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ : 9,49 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H).

40 <124-3> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <124-2> (4,5 g, 9,96 mmol) obteniendo el compuesto del título, 3,50 g (rendimiento: 65%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ : 9,04 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,93 (sa, aH), 4,28 (t, 2H), 3,34 (t, 2H), 1,35 (s, 9H).

45 <124-4> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2,3-difluoro-fenil)-amida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <124-3> (2,0 g, 3,70 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,59 g (rendimiento: 98%).

¹H-RMN (DMSO) δ: 9,08 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,33 (sa, 2H), 2,98 (t, 2H).

5 <124-5> N-{2-[4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil}-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <12-1>, excepto porque se usó el compuesto de <124-4> (135 mg, 0,31 mmol) obteniendo el compuesto del título, 105 mg (rendimiento: 65%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,31 (sa, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,81 (dd, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,30 (s, 6H).

10 <124-6> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil}-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <124-5> (105 mg, 0,199 mmol) obteniendo el compuesto del título, 95,4 mg (rendimiento: 96%).

¹H-RMN (DMSO) δ: 9,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,55 (sa, 2H), 4,12 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,50 (s, 6H).

15 <124-7> N-{4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <124-6> (95,4 mg, 0,192 mmol) obteniendo el compuesto del título, 83,2 mg (rendimiento: 79%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88-6,79 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,03 (s, 2H).

20 Ejemplo 125: Preparación de N-{4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<125-1> N-{2-[4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil}-3-dietilamino-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <124-4> (35 mg, 0,306 mmol) y ácido 3-dietilamino-propiónico (111 mg, 0,61 mmol) obteniendo el compuesto del título, 98 mg (rendimiento: 78%).

¹H-RMN (DMSO) δ: 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,56 (dd, 4H), 2,40 (s, 2H), 1,02 (t, 6H).

<125-2> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil}-3-dietilamino-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <125-1> (98,9 mg, 0,176 mmol) obteniendo el compuesto del título, 93,3 mg (rendimiento: 97%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,06 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,35 (sa, 2H), 4,15 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,44 (dd, 4H), 2,34 (t, 2H), 0,92 (t, 6H).

<125-3> N-{4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <125-2> (93,3 mg, 0,168 mmol) obteniendo el compuesto del título, 50 mg (rendimiento: 50%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,29 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,57 (dd, 2H), 2,43 (t, 4H), 2,05 (d, 2H), 0,88 (t, 6H).

40 Ejemplo 126: Preparación de N-{4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<126-1> N-{2-[4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil}-3-piperidin-1-il-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <124-4> (135 mg, 0,306 mmol) y ácido 3-piperidin-1-il-propiónico (96,4 mg, 0,613 mmol) obteniendo el compuesto del título, 133 mg (rendimiento: 75%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,05 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,39-7,36 (m, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 6H), 1,46-1,33 (m, 2H).

<126-2> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil}-3-piperidin-1-il-propionilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <126-1> (134 mg, 0,231 mmol) obteniendo el compuesto del título, 114 mg (rendimiento: 89%).

5 $^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$: 9,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,26 (sa, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 6H), 1,42-1,41 (m, 2H).

<126-3> N-{4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <126-2> (114 mg, 0,207 mmol) obteniendo el compuesto del título, 79 mg (rendimiento: 64%).

10 $^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$: 9,22 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,94 (sa, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,53-6,48 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,16 (t, 2H), 1,52-1,45 (m, 8H), 1,44-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 127: Preparación de N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida

<127-1> N-{2-[4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <124-4> (135 mg, 0,306 mmol) y ácido 4-dimetilamino-butírico (102 mg, 0,613 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 20%).

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$: 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,95-7,97 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 4,40 (t, 2H), 3,93 (t, 2H), 2,02 (t, 2H), 1,44 (s, 2H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 6H).

<127-2> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <127-1> (25 mg, 0,045 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 81%).

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$: 8,59 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,89 (sa, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 2,05 (t, 2H), 1,49-1,43 (m, 4H), 1,27 (s, 6H).

<127-3> N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <127-2> (20 mg, 0,036 mmol) obteniendo el compuesto del título, 14 mg (rendimiento: 67%).

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3\text{)} \delta$: 9,14 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 4,48 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,70-2,69 (m, 2H), 2,02 (s, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).

Ejemplo 128: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

30 <128-1> (6-cloro-piridin-3-il)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1,5 g, 6,59 mmol) y 5-amino-2-cloro-piridina (0,93 g, 7,25 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,3 g (rendimiento: 61%).

$^1\text{H-RMN (DMSO)} \delta$: 10,65 (s, 1H), 9,58 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,59 (d, 1H).

35 <128-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <128-1> (1,0 g, 3,13 mmol) y éster t-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (1,0 g, 6,26 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,1 g (rendimiento: 76%).

40 $^1\text{H-RMN (DMSO)} \delta$: 10,23 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,91 (s a, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,31 (q, 2H), 1,36 (s, 9H).

<128-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-[6-cloro-piridin-3-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <128-2> (1,1 g, 2,39 mmol) obteniendo el compuesto del título, 720 mg (rendimiento: 85%).

45 $^1\text{H-RMN (DMSO)} \delta$: 9,21 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36-8,32 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,76 (q, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,95 (s, 2H).

<128-4> N-{2-[4-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <128-3> (500 mg, 1,39 mmol) obteniendo el compuesto del título, 340 mg (rendimiento: 61%).

5 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,02 (s, 1H), 8,63 (d, 3H), 8,49-8,43 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 3H), 4,29 (t, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,00 (s, 3H).

<128-5> N-{2-[6-amino-4-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <128-4> (340 mg, 0,84 mmol) obteniendo el compuesto del título, 300 mg (rendimiento: 95%).

10 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,74 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

<128-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <128-5> (300 mg, 0,80 mmol) obteniendo el compuesto del título, 54 mg (rendimiento: 16%).

15 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,00 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,79 (q, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,88 (dd, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,75 (q, 2H), 2,01 (s, 3H).

Ejemplo 129: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<129-1> (4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1,5 g, 5,7 mmol) y 4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-anilina (1,0 g, 6,25 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,03 g (rendimiento: 49%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,32 (d, 1H).

<129-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <129-1> (1,0 g, 2,72 mmol) obteniendo el compuesto del título, 497 mg (rendimiento: 36%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,80 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,71 (sa, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,29 (q, 2H), 1,45 (s, 9H).

<129-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-amina

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <129-2> (497 mg, 0,98 mmol) obteniendo el compuesto del título, 399 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,07 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,51 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (q, 2H).

<129-4> N-{2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <129-3> (399 mg, 0,98 mmol) obteniendo el compuesto del título, 250 mg (rendimiento: 56%).

35 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 8,94 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

<129-5> N-{2-[6-amino-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <129-4> (250 mg, 0,55 mmol) obteniendo el compuesto del título, 140 mg (rendimiento: 60%).

40 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 8,50 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (q, 2H), 2,01 (s, 3H).

<129-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <129-5> (140 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 13%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,87 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,38-6,32 (m, 1H), 5,88-5,84 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,56 (q, 2H), 1,93 (s, 3H).

Ejemplo 130: Preparación de N-{7-(2-acetilamino-etoxi)-4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-acrilamida

5 <130-1> 7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico (800 mg, 1,73 mmol, véanse las publicaciones de patente internacionales WO WO2006/071079) obteniendo el compuesto del título, 690 mg (rendimiento: 85%).

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,46 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98-7,83 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,69 (q, 2H), 3,43 (q, 2H), 3,29 (s, 2H).

<130-2> N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-6-nitro-quinazolin-7-iloxi}-etil)-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <130-1> (500 mg, 1,07 mmol) obteniendo el compuesto del título, 170 mg (rendimiento: 31%).

15 ¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 8,97 (s, 1H), 8,60-8,54 (m, 2H), 7,89-7,79] (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 3,72 (q, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,05 (s, 3H).

<130-3> N-(2-{6-amino-4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-7-iloxi}-etil)-acetilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <130-2> (170 mg, 0,33 mmol) obteniendo el compuesto del título, 26 mg (rendimiento: 16%).

20 ¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 8,55 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,34-7,32 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,27 (sa, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,70 (q, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

<130-4> N-{7-(2-acetilamino-etoxi)-4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <130-3> (25 mg, 0,05 mmol) obteniendo el compuesto del título, 7 mg (rendimiento: 25%).

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,93 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,83-7,49 (m, 4H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 5,81-5,78 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,67 (q, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 131: Preparación de 5-[7-(2-acetilamino-etoxi)-6-acriloilamino-quinazolin-4-ilamino]-2-bromo-4-fluoro-N-metoxi-benzamida

<131-1> 5-amino-2,4-difluoro-N-metil-benzamida

30 Se agitó ácido 5-amino-2,4-difluoro-benzoico (6 g, 34,6 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (13,3 g, 69,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (9,3 g, 69,3 mmol) en THF (100 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (7,2 ml, 41,5 mmol) y clorhidrato de metilhidroxiamina (4,3 g, 51,9 mmol) a los mismos y se agitó la disolución durante 5 horas. Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo y se lavó con solución salina. Se recristalizó el residuo resultante en dietil éter obteniendo el compuesto del título, 5 g (rendimiento: 71%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 8,7,18-7,12 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 3,79 (s, 3H).

35 <131-2> 2,4-difluoro-5-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-ilamino)-N-metil-benzamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto de <131-1> (765 mg, 3,78 mmol) y el compuesto del ejemplo <1-4> (1 g, 3,78 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,38 g (rendimiento: 92%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,65 (s, 1H), 10,61 (sa, 1H), 9,49 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,55 (t, 1H), 3,70 (s, 3H).

40 <131-3> {5-[7-(2-acetilamino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-ilamino]-2,4-difluoro-N-metil-benzamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <131-2> (600 mg, 1,52 mmol) y N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (421 µl, 4,57 mmol) obteniendo el compuesto del título, 170 mg (rendimiento: 23%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,77 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,66 (t, 1H), 4,44 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,59 (q, 2H), 2,09 (s, 3H).

45 <131-4> 5-[7-(2-acetilamino-etoxi)-6-amino-quinazolin-4-ilamino]-2,4-difluoro-N-metil-benzamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <131-3> (340 mg, 0,35 mmol) obteniendo el compuesto del título, 140 mg (rendimiento: 87%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,60 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,73 (t, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,75 (sa, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,51 (q, 2H), 1,85 (s, 3H).

5 <131-5> 5-[7-(2-acetilamino-etoxi)-6-acriloilamino-quinazolin-4-ilamino]-2-bromo-4-fluoro-N-metoxi-benzamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <131-4> (100 mg, 0,22 mmol) obteniendo el compuesto del título, 27 mg (rendimiento: 25%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,57 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H), 6,31-6,25 (m, 1H), 5,81-5,77 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 3,39 (q, 2H), 1,90 (s, 3H).

10 Ejemplo 132: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida <132-1> (2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (1,15 g, 4,37 mmol) y 2,4-dicloro-5-metoxi-anilina (1,0 g, 4,80 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,6 g (rendimiento: 95%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,74 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

<132-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <132-1> (1,0 g, 2,60 mmol) obteniendo el compuesto del título, (430 mg, rendimiento: 31%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ : 8,83 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (sa, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,12 (sa, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,67 (q, 2H), 1,46 (s, 9H).

<132-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <132-2> (430 mg, 0,82 mmol) obteniendo el compuesto del título, (350 mg, rendimiento: 99%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃+MeOD) δ : 8,91 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,36 (q, 2H).

<132-4> N-{2-[4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <132-3> (350 mg, 0,82 mmol) obteniendo el compuesto del título, (300 mg, rendimiento: 78%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃+MeOD) δ : 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,10 (sa, 1H), 4,34 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (q, 2H), 2,03 (s, 3H).

<132-5> N-{2-[6-amino-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <132-4> (295 mg, 0,63 mmol) obteniendo el compuesto del título, (260 mg, rendimiento: 94%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃+MeOD) δ : 8,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,74 (q, 2H), 2,02 (s, 3H).

<132-6> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <132-5> (120 mg, 0,27 mmol) obteniendo el compuesto del título, (30 mg, rendimiento: 22%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,73 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,54 (q, 2H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 133: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<133-1> 4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <124-1>, excepto porque se usó 5-cloro-2-fluoro-fenilamina (3,0 g,

20,6 mmol) obteniendo el compuesto del título, (4,8 g, rendimiento: 97%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,31-7,20 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,80 (1s, 2H).

<133-2> (4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (4,9 g, 21,44 mmol) y el compuesto de <133-1> (4,8 g, 21,44 mmol) obteniendo el compuesto del título, 5,7 g (rendimiento: 64%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,67 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,95-7,87 (m, 4H).

<133-3> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <133-2> (3,0 g, 7,22 mmol) y éster t-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (3,5 g, 21,66 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,7 g (rendimiento: 67%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,90 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 1,48 (s, 9H).

15 <133-4> éster t-butílico del ácido {2-[6-amino-4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <133-3> (1,7 g, 3,05 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,4 g (rendimiento: 85%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,08 (t, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 1,48 (s, 9H).

20 <133-5> éster t-butílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-8>, excepto porque se usó el compuesto de <133-4> (1,4 g, 2,60 mmol) obteniendo el compuesto del título, 380 mg (rendimiento: 25%).

25 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,06 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91-6,80 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 1,46 (s, 9H).

<133-6> N-[7-(2-amino-etoxi)-4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <133-5> (380 mg, 0,65 mmol) obteniendo el compuesto del título, 300 mg (rendimiento: 95%).

30 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,06 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91-6,80 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,63 (t, 2H).

<133-7> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <133-6> (63 mg, 0,13 mmol) obteniendo el compuesto del título, 8,9 mg (rendimiento: 13%).

35 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,06 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91-6,80 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 134: Preparación de N-[4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <133-6> (53 mg, 0,11 mmol) y cloruro de propionilo (0,01, ml 0,12 mmol) obteniendo el compuesto del título, 26 mg (rendimiento: 44%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,21 (q, 2H), 1,12 (t, 3H).

Ejemplo 135: Preparación de N-{4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo <25-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <133-6> (150 mg, 0,31 mmol) obteniendo el compuesto del título, 109 mg (rendimiento: 61%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,30 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,44-8,21 (m, 2H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,88-6,78 (m, 1H), 6,35-6,29 (m, 1H), 5,84-5,81 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,60 (q, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,13 (s, 6H).

Ejemplo 136: Preparación de N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida <136-1> 4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamina

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-2>, excepto porque se usó 1,2-dicloro-4-fluoro-5-nitro-benceno (15 g, 7,14 mmol) obteniendo el compuesto del título, 12,9 g (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 7,10 (d, 1H), 6,95 (d, 1H).

<136-2> (4,5-dicloro-2-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (19 g, 72 mmol) y el compuesto de <136-1> (13 g, 72 mmol) obteniendo el compuesto del título, 23 g (rendimiento: 86%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,45 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89-7,77 (m, 3H).

<136-3> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto de <136-2> (23 g, 62 mmol) y éster t-butílico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico (30 g, 186 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 g (rendimiento: 63%).

¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 5,36 (sa, 1H), 4,26 (t, 3H), 3,61 (q, 2H), 1,42 (s, 9H).

<136-4> éster t-butílico del ácido {2-[6-amino-4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

- 20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <136-3> (20 g, 39 mmol) obteniendo el compuesto del título, 17,7 g (rendimiento: 94%).

¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 8,82 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

<136-5> éster t-butílico del ácido {2-[6-acriolamino-4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <136-4> (17,7 g, 36,7 mmol) obteniendo el compuesto del título, 6,7 g (rendimiento: 34%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,87 (sa, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,43 (sa, 1H), 7,84 (sa, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,39-6,33 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 1,39 (s, 9H).

<136-6> N-[7-(2-amino-etoxi)-4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <136-5> (6,7 g, 12,5 mmol) obteniendo el compuesto del título, 5,4 g (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,05 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,34-6,28 (m, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 2,96 (m, 2H).

<136-7> N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

- 35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <74-3>, excepto porque se usó el compuesto de <136-6> (50 mg, 0,11 mmol) obteniendo el compuesto del título, 29 mg (rendimiento: 57%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,31 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,69-8,64 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,53-6,40 (m, 2H), 5,84-5,80 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,40 (s, 6H).

- 40 Ejemplo 137: Preparación de N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <136-6> (50 mg, 0,11 mmol) y cloruro de propionilo (13 mg, 0,14 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 37%).

¹H-RMN (CDCl₃+MeOD) δ: 9,05 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 2,28 (q, 2H), 1,64 (t, 3H).

Ejemplo 138: Preparación de N-{4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <136-6> (50 mg, 0,11 mmol) y cloruro de metoxiacetilo (20 μ l, 0,221 mmol) obteniendo el compuesto del título, 28 mg (rendimiento: 50%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) δ : 9,07 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,82-6,73 (m, 1H), 6,53-6,48 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,41 (s, 3H).

Ejemplo 139: Preparación de N-{4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metanosulfonil-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <136-6> (50 mg, 0,11 mmol) y ácido metilsulfonilacético (30 mg, 0,220 mmol) obteniendo el compuesto del título, 18 mg (29%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,87 (sa, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,37-6,31 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,66-4,58 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,12 (s, 3H).

15 Ejemplo 140: Preparación de N-{4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <25-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <136-6> (150 mg, 0,31 mmol) obteniendo el compuesto del título, 109 mg (rendimiento: 61%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,30 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,30-8,21 (m, 2H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,88-6,78 (m, 1H), 6,35-6,29 (m, 1H), 5,84-5,81 (m, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,76 (q, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

20 Ejemplo 141: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<141-1> 4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <124-1>, excepto porque se usó 3-cloro-2-fluoroanilina (1,0 g, 6,87 mmol) obteniendo el compuesto del título, 900 mg (rendimiento: 58%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,18-7,15 (m, 1H), 6,68-6,55 (m, 1H), 3,84 (s, 2H).

<141-2> (4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (913 mg, 4,0 mmol) y el compuesto de <141-1> (900 mg, 4,0 mmol) obteniendo el compuesto del título, 665 mg (rendimiento: 40%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,77 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,48 (s, 1H).

<141-3> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <30-2>, excepto porque se usó el compuesto de <141-2> (665 mg, 1,6 mmol) obteniendo el compuesto del título, 470 mg (rendimiento: 53%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,66 (q, 2H), 1,45 (s, 9H).

<141-4> éster t-butílico del ácido {2-[6-amino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <141-3> (470 mg, 0,84 mmol) obteniendo el compuesto del título, 400 mg (rendimiento: 90%).

40 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,40 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,21 (t a, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,64 (q, 2H), 1,47 (s, 9H).

<141-5> éster t-butílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo <25-1>, excepto porque se usó el compuesto de <141-4> (400 mg, 0,76 mmol) obteniendo el compuesto del título, 66 mg (rendimiento: 15%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,00 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,75-6,66 (m, 1H),

6,47 (dd, 1H), 5,81 (dd, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,59 (q, 2H) 1,39 (s, 9H).

<141-6> N-[7-(2-amino-etoxi)-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <141-5> (66 mg, 0,11 mmol) obteniendo el compuesto del título, 45 mg (rendimiento: 82%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,98 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,66-6,44 (m, 2H), 5,82 (dd, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,22 (t, 2H).

<141-7> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto de <141-6> (20 mg, 0,04 mmol) obteniendo el compuesto del título, 12 mg (rendimiento: 56%).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,95 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,75-6,67 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 1,94 (s, 3H).

Ejemplo 142: Preparación de N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 106, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (20 mg, 0,04 mmol) obteniendo el compuesto del título, 16 mg (rendimiento: 70%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,95 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,82-6,73 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,27 (s, 6H), 2,17 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 143: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

- 20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <25-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (400 mg, 0,83 mmol) obteniendo el compuesto del título, 191 mg (rendimiento: 41%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 8,89 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,59-7,33 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,70-6,61 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 5,70 (dd, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,67 (q, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,11 (s, 6H).

- 25 Ejemplo 144: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (150 mg, 0,31 mmol) y clorhidrato del ácido 3-dietilaminopropiónico (67 mg, 0,37 mmol) obteniendo el compuesto del título, 40 mg (rendimiento: 22%).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,33 (t, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,78 (q, 2H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,80 (t, 1H), 2,66 (t, 2H), 2,59-2,48 (m, 6H), 2,42 (t, 2H), 1,19-0,97 (m, 7H).

Ejemplo 145: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

- 35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (60 mg, 0,12 mmol) y ácido 3-hidroxipropiónico (1,0 ml, 0,24 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,0 mg (rendimiento: 3%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) δ : 9,41 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 3,31 (s,s 2H).

- 40 Ejemplo 146: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 138, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (70 mg, 0,146 mmol) obteniendo el compuesto del título, 10 mg (rendimiento: 13%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,4 (a, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,50 (s, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,53-3,46 (m, 5H), 3,19 (s, 3H).

- 45 Ejemplo 147: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (700 mg,

1,46 mmol) y ácido 3-piperidin-1-il-propiónico (367 mg, 2,19 mmol) obteniendo el compuesto del título, 60 mg (rendimiento: 7%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,29 (t, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,23 (t, 2H), 7,79 (a, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,92-6,83 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 1,46 (m, 6H).

5 Ejemplo 148: Preparación de N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (700 mg, 1,46 mmol) y ácido 4-dimetilaminobutírico (367 mg, 2,19 mmol) obteniendo el compuesto del título, 87 mg (rendimiento: 10%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,22 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,79 (a, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,78 (q, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,80 (p, 2H).

Ejemplo 149: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-hidroxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (700 mg, 1,46 mmol) y ácido hidroxiaacético (167 mg, 2,19 mmol) obteniendo el compuesto del título, 77 mg (rendimiento: 10%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 9,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,82 (m, 2H).

20 Ejemplo 150: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (90 mg, 0,187 mmol) y ácido 3-metoxi-propiónico (19 mg, 0,281 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 19%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,8 (a, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,53 (t, 2H).

Ejemplo 151: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<151-1> 2-bromo-N-{2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

30 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-3> (1,6 g, 2,9 mmol) obteniendo [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenil)-amina, y entonces se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó ácido bromoacético (456 mg, 3,28 mmol) sin ninguna purificación obteniendo el compuesto del título, 800 mg (rendimiento: 67%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,23 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,54 (t, 2H).

<151-2> N-{2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-dietilamino-acetilamino

Se repitió el procedimiento del ejemplo 55, excepto porque se usó el compuesto de <151-1> (400 mg, 0,693 mmol) y dietilamina (0,108 ml, 1,04 mmol) obteniendo el compuesto del título, 190 mg (rendimiento: 48%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,76 (s, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,23 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,01 (m, 6H).

<151-3> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-dietilamino-acetilamino

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <151-2> (190 mg, 0,343 mmol) obteniendo el compuesto del título, 108 mg (rendimiento: 99%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,76 (s, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,23 (t, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,01 (m, 6H).

<151-4> N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <151-3> (108 mg,

0,200 mmol) obteniendo el compuesto del título, 25 mg (rendimiento: 21%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,22 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,9 (t, 1H), 7,8 (a, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,55 (m, 4H), 0,95 (m, 6H).

5 Ejemplo 152: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<152-1> (4-bromo-3-cloro-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (639 mg, 2,42 mmol) y 4-bromo-3-cloro-fenilamina (500 mg, 2,42 mmol) obteniendo el compuesto del título, 658 mg (rendimiento: 68%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,78 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85-7,87 (m, 3H).

<152-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-3-cloro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <67-2>, excepto porque se usó el compuesto de <152-1> (658 mg, 1,65 mmol) obteniendo el compuesto del título, 782 mg (rendimiento: 86%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,98 (sa, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 1,38 (s, 9H).

<152-3> 7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il)-(4-bromo-3-cloro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <152-2> (781 mg, 1,41 mmol) obteniendo el compuesto del título, 517 mg (rendimiento: 81%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,47 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 2,95 (s, 2H).

<152-4> N-{2-[4-(4-bromo-3-cloro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil}-2-dimetilamino-acetilamino

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <152-3> (135 mg, 0,298 mmol) obteniendo el compuesto del título, 97 mg (rendimiento: 62%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,22 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,96 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,53 (s, 6H).

<152-5> N-2-[6-amino-4-(4-bromo-3-cloro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil-2-dimetilamino-acetilamino

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <152-4> (97 mg, 0,184 mmol) obteniendo el compuesto del título, 92 mg (rendimiento: 91%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,40 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,78 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,49 (sa, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,15 (s, 6H).

<152-6> N-{4-(4-bromo-3-cloro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <152-5> (92 mg, 0,187 mmol) obteniendo el compuesto del título, 10 mg (rendimiento: 10%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 9,00 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,50 (d, 2H), 5,88 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,31 (s, 2H), 2,51 (s, 6H).

Ejemplo 153: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <81-5> (100 mg, 0,219 mmol) obteniendo el compuesto del título, 38 mg (rendimiento: 32%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,00 (dd, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,01 (s, 2H), 1,34 (d, 3H).

Ejemplo 154: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-2-metil-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

45 <154-1> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-1,1-dimetil-etil}-carbámico

- Se repitió el procedimiento del ejemplo <30-2>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (5 g, 12,0 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4 g (rendimiento: 61%).
- ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 1,28 (m, 9H), 1,17 (s, 6H).
- <154-2> [7-(2-amino-2-metil-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina
- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <154-1> (4 g, 7,26 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,2 g (rendimiento: 45%).
- ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,02 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,41-7,13 (m, 2H), 7,05 (s, 1H) 3,96 (s, 2H), 1,13 (s, 6H).
- <154-3> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-1,1-dimetil-etil}-2-dimetilamino-acetamida
- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <74-3>, excepto porque se usó el compuesto de <154-2> (500 mg, 1,11 mmol) obteniendo el compuesto del título, 360 mg (rendimiento: 61%).
- ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,45 (a, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,40 (d, 3H).
- <154-4> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-2-metil-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida
- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-5>, excepto porque se usó el compuesto de <154-3> (360 mg, 0,289 mmol) obteniendo el compuesto del título, 140 mg (rendimiento: 38%).
- ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 10,45 (a, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,40 (d, 3H).
- 20 Ejemplo 155: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida
- <155-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-3-dietilamino-propionamida
- Se repitió el procedimiento del ejemplo <125-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (314 mg, 0,667 mmol) obteniendo el compuesto del título, 130 mg (rendimiento: 61%).
- 25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,24 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,56 (q, 4H), 2,35 (t, 2H), 1,34 (d, 3H), 1,04 (t, 6H).
- <155-2> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida
- Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-5>, excepto porque se usó el compuesto de <155-1> (130 mg, 0,217 mmol) obteniendo el compuesto del título, 100 mg (rendimiento: 29%).
- 30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,24 (m, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,41 (q, 4H), 1,34 (d, 3H), 0,98 (t, 6H).
- Ejemplo 156: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-3-metil-butoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida
- 35 <156-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-1-metil-etil}-3-dietilamino-propionamida
- Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (2 g, 4,81 mmol) obteniendo el compuesto del título, 411 mg (rendimiento: 41%).
- ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,84 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 4H), 4,75 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,04 (t, 6H).
- 40 <156-2> [7-(2-amino-3-metil-butoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina
- Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <156-1> (1,1 g, 1,95 mmol) obteniendo el compuesto del título, 800 mg (rendimiento: 89%).
- ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 9,00 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 4,42-4,26 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,04 (d, 6H).
- 45 <156-3> N-{1-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloximetil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-

acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 10, excepto porque se usó el compuesto de <156-2> (400 mg, 0,862 mmol) obteniendo el compuesto del título, 473 mg (rendimiento: 99%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 4,35-4,28 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 2,99 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,05 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).

<156-4> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-3-metil-butoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-5>, excepto porque se usó el compuesto de <156-3> (500 mg, 0,910 mmol) obteniendo el compuesto del título, 89 mg (rendimiento: 16%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,70 (a, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,80 (m, 1), 6,55 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,07 (m, 6H).

Ejemplo 157: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

15 <157-1> éster t-butílico del ácido 2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <81-2>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-2> (800 mg, 1,925 mmol) obteniendo el compuesto del título, 765 mg (rendimiento: 70%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,18 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 0,98 (d, 9H).

<157-2> [7-(2-amino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <157-1> (765 mg, 1,34 mmol) obteniendo el compuesto del título, 520 mg (rendimiento: 82%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,23 (dd, 2H), 1,24 (d, 3H).

<157-3> N-{2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil}-2-dimetilamino-acetilamino

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <157-2> (150 mg, 0,318 mmol) obteniendo el compuesto del título, 107 mg (rendimiento: 60%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,30 (d, 3H).

<157-4> N-2-[6-amino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <157-3> (107 mg, 0,193 mmol) obteniendo el compuesto del título, 50 mg (rendimiento: 49%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,66 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,11 (dd, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,36 (d, 3H).

<157-5> N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <157-4> (50 mg, 0,095 mmol) obteniendo el compuesto del título, 20 mg (rendimiento: 36%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,22 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,73 (sa, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,86 (t, 1H), 2,97 dd, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,35 (d, 3H).

45 Ejemplo 158: Preparación de (S)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida

<158-1> éster t-butílico del ácido (S)-{2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (1 g, 2,62 mmol) y éster t-butilico del ácido (S)-(2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico (1,38 g, 7,86 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,09 g (rendimiento: 71%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,58 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,96-8,92 (m, 3H), 8,36-8,33 (m, 1H), 5,64 (m, 2H), 5,39-5,28 (m, 1H), 2,83 (s, 9H), 2,61 (d, 3H).

<158-2> (S)-[7-(2-amino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <158-1> (400 mg, 0,745 mmol) obteniendo el compuesto del título, 311 mg (rendimiento: 95%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,19 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,54-8,51 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 5,12 (t, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,14 (d, 3H).

<158-3> (S)-N-2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil-2-dimetilamino-acetilamino

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <158-2> (311 mg, 0,712 mmol) obteniendo el compuesto del título, 110 mg (rendimiento: 30%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,19 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,54-8,51 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 5,12 (t, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,14 (d, 3H).

<158-4> (S)-N-2-[6-amino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <158-3> (110 mg, 0,210 mmol) obteniendo el compuesto del título, 40 mg (rendimiento: 39%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,61 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,21-4,02 (dd, 2H), 3,00 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,38 (d, 3H).

<158-5> (S)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida

25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <158-4> (40 mg, 0,018 mmol) obteniendo el compuesto del título, 9 mg (rendimiento: 20%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,00 (dd, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,01 (s, 2H), 1,34 (d, 3H).

30 Ejemplo 159: Preparación de (R)-N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<159-1> éster t-butilico del ácido (R)-2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil-carbámico

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (1 g, 2,62 mmol) y éster t-butilico del ácido (R)-(2-hidroxi-1-metil-etil)-carbámico (1,38 g, 7,86 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,02 g (rendimiento: 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,58 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,96-8,92 (m, 3H), 8,36-8,33 (m, 1H), 5,64 (m, 2H), 5,39-5,28 (m, 1H), 2,83 (s, 9H), 2,61 (d, 3H).

<159-2> (R)-[7-(2-amino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <159-1> (400 mg, 0,745 mmol) obteniendo el compuesto del título, 344 mg (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,19 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,54-8,51 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 5,12 (t, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,14 (d, 3H).

<159-3> (S)-N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil}-2-dimetilamino-acetamida

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <159-2> (344 mg, 0,788 mmol) obteniendo el compuesto del título, 156 mg (rendimiento: 38%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,40 (d, 3H).

<159-4> (R)-N-2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <159-3> (150 mg, 0,287 mmol) obteniendo el compuesto del título, 57 mg (rendimiento: 40%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,61 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 1H), 4,21-4,02 (dd, 2H), 3,00 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,38 (d, 3H).

<159-5> (R)-N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <159-4> (57 mg, 0,116 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4,5 mg (rendimiento: 7%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,35-7,31 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,00 (dd, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,01 (s, 2H), 1,34 (d, 3H).

Ejemplo 160: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-butoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

15 <160-1> éster t-butílico del ácido {1-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloximetil]-propil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-6>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-5> (2 g, 4,81 mmol) y éster t-butílico del ácido (1-hidroximetil-2-metil-propil)-carbámico (2,73 g, 14,4 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,6 g (rendimiento: 99%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,58 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,96-8,92 (m, 3H), 8,36-8,33 (m, 1H), 5,64 (m, 2H), 5,39-5,28 (m, 1H), 2,83 (s, 9H), 2,61 (d, 3H).

<160-2> [7-(2-amino-butoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <160-1> (2,7 g, 4,91 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,2 g (rendimiento: 99%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,19 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 8,54-8,51 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 5,12 (t, 2H), 3,56 (m, 1H), 2,14 (d, 3H).

<160-3> N-{1-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloximetil]-propil}-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <160-2> (500 mg, 1,11 mmol) obteniendo el compuesto del título, 360 mg (rendimiento: 44%).

30 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 4,28 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 1,67 (m, 2H), 1,10 (t, 3H).

<160-4> N-{1-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-propil}-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-5>, excepto porque se usó el compuesto de <160-3> (260 mg, 0,486 mmol) obteniendo el compuesto del título, 92 mg (rendimiento: 35%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,23 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (m, 1), 6,55 (d, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,96 (1H), 2,98 (q, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,10 (t, 3H).

Ejemplo 161: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

40 <161-1> éster t-butílico del ácido (1-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoil}-2-metoxi-etil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (1,54 g, 3,65 mmol) y ácido 2-t-butoxicarbonilamino-3-metoxi-propiónico (1,2 g, 5,47 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,5 g (rendimiento: 68%).

45 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,77 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,10 (t, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,83-3,79 (m, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

<161-2> 2-amino-N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-metoxi-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <161-1> (1,5 g, 2,41 mmol) obteniendo el compuesto del título, 1,3 g (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,05 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,33 (s, 3H).

5 <161-3> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-dimetilamino-3-metoxi-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <74-3>, excepto porque se usó el compuesto de <161-2> (1,3 g, 2,48 mmol) obteniendo el compuesto del título, 600 mg (rendimiento: 44%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (t, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 3H), 4,38 (m, 2H), 3,81-3,66 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,37 (s, 6H).

10 <161-4> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-5>, excepto porque se usó el compuesto de <161-3> (250 mg, 0,353 mmol) obteniendo el compuesto del título, 23 mg (rendimiento: 91%).

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,57 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,87 (m, 1), 6,56 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,32 (s, 6H).

Ejemplo 162: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<162-1> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-dimetilamino-3-hidroxi-propionamida

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <67-2>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <161-3> (350 mg, 0,635 mmol) obteniendo el compuesto del título, 318 mg (rendimiento: 96%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,64 (a, 1H), 7,43-7,36 (m, 3H), 4,37 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,14 (m, 1H), 2,38 (s, 6H).

25 <162-2> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <65-5>, excepto porque se usó el compuesto de <162-1> (318 mg, 0,611 mmol) obteniendo el compuesto del título, 23 mg (rendimiento: 8,4%).

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,21 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,73 (m, 1), 6,56 (d, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,97-3,85 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 2,30 (s, 6H).

Ejemplo 163: Preparación de (S)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida

<163-1> éster t-bufílico del ácido (S)-2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil-carbámico

35 Se repitió el procedimiento del ejemplo <158-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-2> (500 mg, 1,20 mmol) obteniendo el compuesto del título, 600 mg (rendimiento: 87%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,18 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 0,98 (d, 9H).

<163-2> (S)-[7-(2-amino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenil)-amina

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <163-1> (600 mg, 1,05 mmol) obteniendo el compuesto del título, 271 mg (rendimiento: 55%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,23 (dd, 2H), 1,24 (d, 3H).

45 <163-3> (S)-N-{2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil}-2-dimetilamino-acetilamino

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <163-2> (271 mg, 0,575 mmol) obteniendo el compuesto del título, 209 mg (rendimiento: 65%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,30 (d, 3H).

<163-4> (S)-N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil}-2-dimetilamino-acetilamino

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <163-3> (209 mg, 0,376 mmol) obteniendo el compuesto del título, 145 mg (rendimiento: 73%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,11 (dd, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,36 (d, 3H).

- 10 <163-5> (S)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <163-4> (145 mg, 0,25 mmol) obteniendo el compuesto del título, 53 mg (rendimiento: 33%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,73 (sa, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,86 (t, 1H), 2,97 (dd, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,35 (d, 3H).

- 15 Ejemplo 164: Preparación de (R)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida

<164-1> éster t-butílico del ácido (R)-2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil-carbámico

- 20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <159-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-2> (500 mg, 1,20 mmol) obteniendo el compuesto del título, 531 mg (rendimiento: 77%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,33 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,18 (m, 1H), 1,16 (d, 3H), 0,98 (d, 9H).

<164-2> (S)-[7-(2-amino-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenil)-amina

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <164-1> (531 mg, 0,930 mmol) obteniendo el compuesto del título, 236 mg (rendimiento: 54%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 4,82-4,80 (m, 1H), 4,23 (dd, 2H), 1,24 (d, 3H).

- 30 <164-3> (R)-N-{2-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil}-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <164-2> (236 mg, 0,501 mmol) obteniendo el compuesto del título, 160 mg (rendimiento: 21%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,80 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,31 (t, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (t, 2H), 4,52-4,50 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,30 (d, 3H).

- 35 <164-4> (R)-N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-1-metil-etil}-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <164-3> (184 mg, 0,331 mmol) obteniendo el compuesto del título, 161 mg (rendimiento: 92%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H), 4,11 (dd, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,28 (s, 6H), 1,36 (d, 3H).

- 40 <164-5> (R)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <164-4> (162 mg, 0,308 mmol) obteniendo el compuesto del título, 65 mg (rendimiento: 37%).

- 45 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,73 (sa, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,86 (t, 1H), 2,97 (dd, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,35 (d, 3H).

Ejemplo 165: Preparación de éster metílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 63, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (100 mg, 0,208 mmol) obteniendo el compuesto del título, 12 mg (rendimiento: 11%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,25 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,80 (m, 1), 6,56 (d, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,67 (s, 3H).

Ejemplo 166: Preparación de N-{4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<166-1> (4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-5>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-4> (2 g, 7,57 mmol) y 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamina (1,42 g, 7,57 mmol) obteniendo el compuesto del título, 2,86 g (rendimiento: 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,32 (s, 1H), 9,56 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

- 15 <166-2> éster t-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <18-2>, excepto porque se usó el compuesto de <166-1> (1 g, 2,64 mmol) obteniendo el compuesto del título, 400 mg (rendimiento: 32%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8,86 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (q, 2H), 2,13 (s, 3H).

- 20 <166-3> [7-(2-amino-etoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-amina

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <166-2> (270 mg, 0,518 mmol) obteniendo el compuesto del título, 132 mg (rendimiento: 61%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,18 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,71 (d, 6H), 2,94 (t, 2H).

- 25 <166-4> N-{2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-oxi]-etil-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto de <166-3> (132 mg, 0,314 mmol) obteniendo el compuesto del título, 108 mg (rendimiento: 70%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,83 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (sa, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,99 (d, 6H), 3,84 (t, 2H), 3,01 (s, 2H) 2,33 (s, 6H).

- 30 <166-5> N-{2-[6-amino-4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil-2-dimetilamino-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <166-4> (108 mg, 0,220 mmol) obteniendo el compuesto del título, 95 mg (rendimiento: 90%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,83 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (sa, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,99 (d, 6H), 3,84 (t, 2H), 3,01 (s, 2H) 2,33 (s, 6H).

- 35 <166-6> N-{4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <166-4> (95 mg, 0,200 mmol) obteniendo el compuesto del título, 39 mg (rendimiento: 37%)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,21 (sa, 1H), 7,21 (sa, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,86 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,99 (d, 6H), 3,88 (t, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,29 (s, 6H).

- 40

Ejemplo 167: Preparación de N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

<167-1> 2-bromo-N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

- 45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 44, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <18-3> (900 mg, 2,13 mmol) y ácido bromoacético (355 mg, 2,56 mmol) obteniendo el compuesto del título, 745 mg (rendimiento: 64%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 8,97 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 4,54-4,26 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 2H).

<167-2> N-{2-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-dietilamino-acetamida

5 Se diluyeron dietilamina (0,16 ml, 1,55 mmol) y carbonato de potasio (267 mg, 1,93 mmol) con dimetilformamida (40 ml), y se añadió a los mismos el compuesto de <167-1> (700 mg, 1,29 mmol). Se sometió a reflujo la disolución a 90°C durante 3 horas, se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y se terminó la reacción con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 ml). Se extrajo la disolución resultante con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua destilada (100 ml) 4 veces. Se secó la fase orgánica separada sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió a cromatografía en columna obteniendo el compuesto del título, 240 mg (rendimiento: 35%).

10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,81 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,38 (t, 4H), 4,33 (t, 2H), 3,82 (q, 2H), 2,57 (q, 4H), 1,02 (t, 5H).

<167-3> N-{2-[6-amino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-dietilamino-acetamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <167-2> (240 mg, 0,45 mmol) y ácido bromoacético (355 mg, 2,56 mmol) obteniendo el compuesto del título, 223 mg (rendimiento: 99%).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,62 (s, 1H), 8,56 (t, 2H), 7,88 (t, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,85 (q, 2H), 2,59 (q, 4H), 0,91 (t, 6H).

<167-4> N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

20 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <167-3> (240 mg, 0,45 mmol) y ácido bromoacético (355 mg, 2,56 mmol) obteniendo el compuesto del título, 39 mg (rendimiento: 16%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,22 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,27 (t, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,19 (t, 2H), 3,84 (q, 2H), 3,27 (t, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,53 (q, 4H), 0,96 (t, 6H).

25 Ejemplo 168: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <23-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (80 mg, 0,166 mmol) obteniendo el compuesto del título, 21 mg (rendimiento: 23%)

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,91 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,08 (q, 2H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 169: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-propil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 34, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (80 mg, 0,166 mmol) obteniendo el compuesto del título, 30 mg (rendimiento: 32%).

35 ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 9,91 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 1,49 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

Ejemplo 170: Preparación de N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-tioureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 36, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <141-6> (80 mg, 0,166 mmol) obteniendo el compuesto del título, 28 mg (rendimiento: 30%).

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 9,91 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,45 (dd, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 1,13 (t, 3H).

Ejemplo 171: Preparación de etilamida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo <26-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <1-9> (100 mg, 0,20 mmol) obteniendo el compuesto del título, 4,2 mg (rendimiento: 37%)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,17 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, sH), 6,54-6,30 (m, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 4,93 (sa, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,13 (d, 2H), 4,05 (d, 2H), 3,32 (q, 2H), 2,87 (t, 2H),

2,13 (m, 1H), 1,89 (d, 2H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 172: Preparación de N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

<172-1> N-{2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-6-nitro-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

5 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-10>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <166-3> (1 g, 2,64 mmol) obteniendo el compuesto del título, 400 mg (rendimiento: 32%)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,86 (s, 1H), 8,67 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,67 (q, 2H), 2,13 (s, 3H).

<172-2> N-{2-[6-amino-4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-acetamida

10 Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-7>, excepto porque se usó el compuesto de <172-1> (150 mg, 0,25 mmol) obteniendo el compuesto del título, 127 mg (rendimiento: 85%)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,45 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,54 (d, 2H), 2,12 (s, 3H).

<172-3> N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

15 Se repitió el procedimiento del ejemplo <29-5>, excepto porque se usó el compuesto de <172-2> (120 mg, 0,23 mmol) obteniendo el compuesto del título, 18 mg (rendimiento: 25%)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,21 (sa, 1H), 7,21 (sa, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,86 (d, 2H), 4,25 (t, 2H), 3,99 (d, 6H), 3,88 (t, 2H), 2,06 (s, 6H).

Ejemplo 173: Preparación de N-[7-[2-(2-amino-propionilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

20 <173-1> éster t-butílico del ácido (1-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etilcarbamoiil}-etil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo <12-1>, excepto porque se usó el compuesto del ejemplo <29-6> (150 mg, 0,31 mmol) y ácido 2-t-butoxicarbonilaminopropiónico (70 mg, 0,37 mmol) obteniendo el compuesto del título, 109 mg (rendimiento: 58%).

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ: 9,12 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,42 (t, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 4,13 (t, 1H), 3,80 (q, 2H), 1,39 (s, 9H).

<173-2> N-[7-[2-(2-amino-propionilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo <1-9>, excepto porque se usó el compuesto de <173-1> (109 mg, 0,18 mmol) obteniendo el compuesto del título, 93 mg (rendimiento: 99%).

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9,25 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,94-3,61 (m, 4H), 3,59 (q, 2H), 1,36 (d, 4H), 1,26 (s, 9H).

Preparación de formulación para administración oral e inyección

35 Los ejemplos de preparación representativos para la administración del compuesto inventivo de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (a continuación en el presente documento, "compuesto X") son tal como sigue:

Ejemplo de preparación 1: Comprimido

[Tabla 1]

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Compuesto X	50
Lactosa Farm. Eur.	223,75
Croscarmelosa de sodio	6,0
Almidón de maíz	15,0
Pasta de polivinilpirrolidina (5% p/v de pasta)	2,25
Estearato de magnesio	3,0

Ejemplo de preparación 2: Formulación para inyección

[Tabla 2]

Componente	Cantidad (1 mg/ml)
Compuesto X	0,1% p/v
Fosfato de sodio BP	2,26% p/v
Ácido cítrico	0,38% p/v
Polietilenglicol 400	3,5% p/v
Se controló el pH hasta 7,6 usando HCl 0,1 N y se ajustó el volumen hasta el 100% mediante agua inyectable	

Las formulaciones de los ejemplos de preparación 1 y 2 pueden prepararse según cualquiera de los métodos convencionales en el campo farmacéutico. Además, el comprimido puede recubrirse con por ejemplo, acetato-ftalato de celulosa según cualquiera de los métodos convencionales.

5 Prueba de inhibición de crecimiento de células de cáncer

Ejemplo de prueba 1: Efecto inhibitor sobre el crecimiento de las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)

10 Se suspendieron HUVEC (Young Science, Inc) en un medio de cultivo, EBM-2 (medios básicos endoteliales, Cambrex) complementados con suero bovino al 2% (Cambrex) y aditivos auxiliares para el cultivo de HUVEC (por ejemplo, EGF, VEGF, FGF, etc., Cambrex), se inocularon en un matraz de cultivo recubierto con gelatina al 1% y se incubaron en un incubador a 37°C bajo CO₂ al 5% y humedad al 100%.

15 Se añadieron 100 µl de medio de suero bovino al 5% que contenía 10 ng/ml de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y aditivos auxiliares, mientras se excluyeron otros factores de crecimiento, a cada pocillo de una placa de 96 pocillos. Se diluyeron los compuestos de prueba obtenidos en los ejemplos 1 a 173 (100 mM) hasta 10 µM, se añadieron al primer pocillo y se diluyeron tres veces. Se usó DMSO (dimetilsulfóxido) para disolver los compuestos de prueba y la concentración final de DMSO fue inferior al 1%. Se usaron PTK787 (Novartis, control 1) que inhibe selectivamente VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, y ZD6474 (AstraZeneca, control 2) que inhibe selectivamente VEGFR2 y EGFR1 como compuestos control a una concentración de 10 µM.

20 Se separaron las HUVEC cultivadas en el matraz de cultivo del matraz usando disolución de tripsina-EDTA (ácido etilendiaminotetraacético, Gibco) y se diluyeron las células separadas con EBM-2 (que incluía suero bovino al 5%) hasta una a concentración de 0,5x10⁵ a 1,0x10⁵ células /ml. Se añadieron 100 µl de la disolución celular diluida a cada pocillo de la placa de 96 pocillos, que se incubó en un incubador durante 96 horas.

25 Entonces se añadieron 20 µl de disolución de MTS (metanotiosulfonato, Promega) a cada pocillo de la placa y se incubó la placa en un incubador durante 4 horas para inducir decoloración. Tras 4 horas, se disolvieron los sedimentos mediante agitación meticulosa y se determinó la absorbancia a 490 nm. Se obtuvo la CI₅₀ calculando el intervalo de crecimiento del 50% de las células no tratadas con los compuestos de prueba. El cálculo de la CI₅₀ y el análisis de los resultados se llevaron a cabo usando Microsoft Excel, y los resultados se muestran en la tabla 3.

Ejemplo de prueba 2: Efecto inhibitor sobre el crecimiento de diversas líneas de células de cáncer

30 Se usaron una línea de células de cáncer de piel, A431 (ATCC: CRL-1555), una línea de células de cáncer de mama, SK-Br3 (ATCC: HTB-30) y una línea de células de cáncer de colon y recto, SW-620 (ATCC: CCL-227) para someter a prueba los grados de inhibición de crecimiento de células de cáncer usando un medio de cultivo, DEME (medio de Eagle modificado por Dulbecco, JBI) que incluía 4,5 g/l de glucosa y 1,5 g/l de bicarbonato de sodio y complementado con FBS al 10% (suero bovino fetal, JBI).

35 Las líneas de células de cáncer almacenadas en un tanque de nitrógeno líquido se descongelaron cada una rápidamente a 37°C y se centrifugaron para eliminar el medio. El sedimento de células resultante se mezcló con un medio de cultivo, se incubó en un matraz de cultivo a 37°C bajo CO₂ al 5% durante de 2 a 3 días y se eliminó el medio. Se lavaron las células restantes con DPBS (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, JBI) y se separaron del matraz usando disolución de tripsina-EDTA y se diluyeron las células separadas con un medio de cultivo hasta una concentración de 1,0x10⁶ células/ml en el caso de A431 y SW-620 y de 2,0x10⁶ células/ml en el caso de SK-Br3. Se añadieron 100 µl de disolución de células diluidas a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, que se incubó a 37°C bajo CO₂ al 5% durante 1 día.

45 Los compuestos de prueba obtenidos en los ejemplos 1 a 173 se disolvieron cada uno en DMSO al 99,5% hasta una concentración de 25 mM. En caso de que el compuesto de prueba no fuera soluble en DMSO, se añadió una pequeña cantidad de HCl al 1% al mismo y se trató en un baño de agua a 40°C durante 30 min. hasta que se logró la disolución completa. Se diluyó la disolución de compuesto de prueba con un medio de cultivo hasta una concentración final de 10 µM y luego se diluyó 10 veces en serie hasta 10⁻⁴. La concentración final de DMSO fue inferior al 1% y los compuestos control del ejemplo de prueba 1 se usaron a una concentración de 0,0001 a 10 µM.

- 5 Se eliminó el medio de cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos, se añadieron 100 µl de una disolución de compuesto de prueba diluido a cada pocillo que contenía células cultivadas y se incubó la microplaca a 37°C bajo CO₂ al 5% durante 72 horas. Tras eliminar el medio de la placa, se añadieron 50 µl de ácido tricloroacético al 10% a cada pocillo y se mantuvo la placa a 37°C durante 1 hora para fijar las células al fondo de la placa. Se eliminó el ácido tricloroacético al 10% de cada placa, se secó la placa, se añadieron a la misma 100 µl de una disolución de colorante de SRB (sulforrodamina-B, Sigma) y se dejó reaccionar durante 10 min. La disolución de colorante de SRB se preparó disolviendo SRB en ácido acético al 1% hasta una concentración del 0,4%. Tras eliminar la disolución de colorante, se lavó la placa con agua y se secó. Cuando la disolución de colorante no se eliminaba con agua, se usó ácido acético al 1%.
- 10 Se añadieron 150 µl de base Trisma 10 mM (Sigma) a cada pocillo y se determinó la absorbancia a 570 nm con un lector de microplacas (Molecular Devices). Se evaluó la CI₅₀, la concentración a la que se producía una inhibición del 50%, teniendo en cuenta la diferencia entre la concentración final de las células y la concentración inicial de las células incubadas en un pocillo no tratado con el compuesto de prueba como el 100%. El cálculo de la CI₅₀ y el análisis de los resultados se llevaron a cabo usando Microsoft Excel y los resultados se muestran en la tabla 3.
- 15 Ejemplo de prueba 3: Ensayo enzimático de VEGFR2 (KDR)
- Se llevó a cabo el ensayo enzimático de VEGFR2 (KDR, Proquinase) (ensayo de autofosforilación) usando el kit de ensayo de tirosina cinasa Green (Panvera). Todo el ensayo se llevó a cabo según el P.N.T de la prueba de actividad celular del inhibidor de PTK de VEGFR.
- 20 Una reacción de inhibición de cinasa típica requiere una proteína tirosina cinasa, un sistema de disolución tampón adecuado, un sustrato peptídico y ATP. En el presente ensayo de tirosina cinasa de VEGFR, se usaron como sustrato un sistema de disolución tampón que contenía HEPES 20 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM y MnCl₂ 2 mM; Na₃VO₄ 50µM; VEGFR 200 ng/10 µl (Proquinase); ATP 5 µM; y poli(Glu, Tyr) 10 ng/ml (4:1, Sigma).
- 25 En primer lugar, se añadieron 10 µl de VEGFR a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, se diluyeron 10 µl de los compuestos de prueba diluidos tal como se describe en el ejemplo de prueba 2 (ejemplos 1 a 173) a cada pocillo y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 10 min. Los compuestos del ejemplo de prueba 1 se usaron como compuestos control a una concentración de 0,0001 a 10 µM. Tras 10 min., se añadieron como sustrato 10 µl de poli(Glu, Tyr) a cada pocillo y se añadieron 10µl de ATP a los mismos para iniciar la reacción de cinasa Se incubó la placa a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadieron 10 µl de EDTA 100 mM a cada pocillo para terminar la reacción de cinasa.
- 30 Se mezcló el EDTA añadido durante 5 min. Después, se añadieron al mismo 10 µl de 10 x anticuerpo anti-fosfotirosina (Panvera), 10 µl de 10 x PTK Green Tracer (Panvera) y 30 µl de tampón de dilución FP (Panvera) y se incubó la placa en una sala oscura a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces, se midió el valor de polarización de fluorescencia de cada pocillo con un medidor de fluorescencia VICTOR III (Victor) a 488 nm (filtro de excitación) y 535 nm (filtro de emisión) y se calculó la CI₅₀ a partir de los valores medidos. Se determinó la CI₅₀, la concentración a la que se producía una inhibición del 50%, teniendo en cuenta la diferencia entre el valor de mP (milipolarización) medido en un pocillo no tratado con el compuesto de prueba como valor máximo y el valor cuando el crecimiento celular se inhibía en un 100% como valor mínimo (0%). El cálculo de la CI₅₀ y el análisis de los resultados se llevaron a cabo usando Microsoft Excel y los resultados se muestran en la tabla 3.
- 35 Ejemplo de prueba 4: Ensayo enzimático de EGFR1 (HER-1)
- 40 Se llevó a cabo el ensayo enzimático de EGFR1 (HER-1) usando el kit de tirosina cinasa Green. Todo el ensayo se llevó a cabo según el P.N.T de la prueba de actividad celular del inhibidor de PTK de EGFR y la reacción de inhibición de cinasa se llevó a cabo repitiendo el procedimiento del ejemplo de prueba 3, excepto porque se usó EGFR 50 ng/10µl (Proquinase) en lugar de VEGFR y usando ATP 100 µM. Los resultados se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo	HUVEC	KDR	HER-1	A431	SK-Br3	SW-620
1	0,085	0,131	0,003	0,048	0,283	3,058
2	0,096	0,250	0,047	0,082	0,240	4,578
3	0,090	0,108	0,026	0,048	0,216	6,308
4	0,087	0,136	0,015	0,025	0,147	5,675
5	0,034	0,203	0,003	0,037	0,241	2,347
6	0,450	0,500	0,056	0,168	1,346	8,456
7	0,099	0,250	0,026	0,038	0,067	9,567
8	0,098	0,148	0,013	0,020	0,149	2,527
9	0,048	0,045	0,036	0,051	0,266	2,585
10	0,049	0,055	0,006	0,008	0,330	2,755
11	0,041	0,050	0,014	0,059	0,456	5,678

ES 2 407 984 T3

12	0,156	0,347	0,002	0,017	0,157	2,504
13	0,079	0,157	0,004	0,028	0,045	10
14	0,286	0,591	0,059	0,097	0,057	10
15	0,150	0,330	0,068	0,118	0,734	9,569
16	0,102	0,208	0,011	0,018	0,228	10
17	0,087	0,154	0,003	0,011	0,064	2,025
18	0,052	0,096	0,002	0,015	0,137	8,066
19	0,350	0,450	0,009	0,039	0,813	10
20	0,682	0,545	0,010	0,045	1,096	10
21	0,951	0,513	0,008	0,020	0,036	7,897
22	0,961	0,523	0,005	0,045	0,092	9,780
23	0,099	0,250	0,002	0,015	0,038	8,100
24	0,090	0,250	0,004	0,040	0,075	7,600
25	0,786	0,584	0,002	0,016	0,021	5,792
26	0,087	0,250	0,005	0,049	0,080	10
27	0,096	0,250	0,003	0,030	0,050	9,560
28	0,977	0,500	0,023	0,076	0,233	9,679
29	0,951	0,545	0,004	0,046	0,145	10
30	0,964	0,513	0,096	0,127	0,581	4,527
31	0,686	0,523	0,090	0,093	0,055	2,533
32	0,350	0,259	0,025	0,031	0,198	4,546
33	0,390	0,369	0,025	0,034	0,167	10
34	0,678	0,458	0,026	0,035	0,067	2,545
35	0,951	0,457	0,098	0,090	0,225	9,561
36	0,389	0,354	0,091	0,089	0,043	0,722
37	0,682	0,895	0,036	0,031	0,065	4,538
38	0,367	0,324	0,020	0,021	0,245	2,576
39	0,325	0,264	0,029	0,028	0,176	4,521
40	0,268	0,155	0,019	0,013	0,166	10
41	0,221	0,134	0,035	0,046	0,053	7,856
42	0,786	0,687	0,059	0,063	0,142	9,565
43	0,987	0,785	0,109	0,104	4,342	3,674
44	0,265	0,161	0,014	0,016	0,098	2,321
45	0,350	0,325	0,032	0,037	0,234	10
46	0,656	0,635	0,039	0,035	0,198	7,521
47	0,269	0,209	0,024	0,027	0,067	9,567
48	0,697	0,698	0,128	0,114	0,070	10
49	0,964	0,854	0,069	0,062	0,243	4,594
50	0,101	0,066	0,019	0,015	0,071	9,569
51	0,987	0,954	0,032	0,033	0,194	10
52	0,350	0,354	0,036	0,037	0,084	10
53	0,964	0,875	0,016	0,012	0,223	4,764
54	0,568	0,423	0,045	0,059	0,456	10
55	0,359	0,471	0,589	0,426	0,437	4,535
56	0,691	0,654	0,198	0,153	0,128	10
57	0,379	0,235	0,089	0,091	0,781	9,566
58	0,945	0,954	0,125	0,116	0,395	5,512
59	0,204	0,198	0,044	0,045	0,111	10
60	0,689	0,685	0,136	0,125	0,939	9,567
61	0,384	0,354	0,009	0,006	0,059	10
62	0,697	0,749	0,258	0,246	0,369	0,724
63	0,102	0,084	0,158	0,140	0,198	10
64	0,298	0,231	0,070	0,072	0,360	4,594
65	0,964	0,954	0,652	0,596	0,694	10
66	0,238	0,125	0,021	0,011	0,103	10
67	0,351	0,215	0,089	0,073	0,983	2,215
68	0,682	0,687	0,156	0,265	0,564	0,725
69	0,954	0,985	0,246	0,238	0,654	10
70	0,365	0,279	0,956	0,973	10	9,568
71	0,286	0,251	0,098	0,100	4,4047	2,978
72	0,106	0,084	0,102	0,125	5,407	10
73	0,634	0,668	0,256	0,365	0,589	10
74	0,358	0,372	0,251	0,321	0,658	0,726

ES 2 407 984 T3

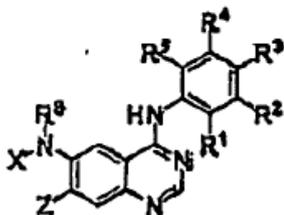
75	0,690	0,658	0,325	0,452	0,658	2,658
76	10	10	1,02	2,884	6,337	10
77	0,350	0,365	0,866	0,951	7,798	10
78	10	10	0,389	0,396	1,206	10
79	0,723	1,432	0,078	0,084	0,313	10
80	0,109	0,077	0,036	0,041	0,211	10
81	0,205	0,041	0,154	0,365	0,896	2,504
82	0,205	0,158	0,029	0,035	0,060	10
83	0,106	0,071	0,098	0,113	0,933	2,871
84	0,113	0,094	0,026	0,034	0,071	10
85	0,964	0,784	0,029	0,038	0,178	2,761
86	0,118	0,098	0,069	0,071	0,208	0,722
87	0,692	0,698	0,040	0,044	0,288	10
88	10	10	0,094	0,099	0,297	0,723
89	10	10	0,128	0,368	0,965	10
90	0,589	0,477	0,295	0,310	1,279	10
91	0,696	0,587	0,017	0,015	0,335	2,790
92	0,258	0,129	0,047	0,057	0,437	0,729
93	0,269	0,197	0,036	0,046	0,053	10
94	0,694	0,698	0,698	0,739	2,561	2,321
95	0,786	0,782	0,076	0,086	0,236	10
96	0,352	0,358	0,013	0,021	0,239	10
97	0,867	0,658	1,954	2,384	10	2,743
98	0,966	0,965	0,069	0,078	0,179	9,567
99	0,989	0,997	0,368	0,408	3,307	10
100	0,897	0,995	0,024	0,025	0,101	10
101	0,964	0,857	0,007	0,008	0,076	2,921
102	0,682	0,654	0,012	0,015	0,112	0,727
103	0,932	0,782	0,032	0,035	0,399	3,674
104	0,855	0,945	0,014	0,016	0,093	5,258
105	0,654	0,654	0,025	0,030	0,100	6,704
106	0,951	0,853	0,196	0,264	0,311	2,802
107	0,289	0,200	0,045	0,048	0,119	3,594
108	0,497	0,486	0,032	0,041	0,103	2,954
109	0,486	0,478	0,125	0,147	0,572	10
110	0,956	0,951	0,987	1,023	1,365	4,594
111	10	10	0,012	0,009	0,026	8,534
112	0,189	0,114	0,018	0,019	0,100	9,560
113	0,369	0,268	0,049	0,058	0,289	2,205
114	10	10	0,456	0,468	0,897	10
115	0,934	0,854	0,042	0,045	0,897	10
116	0,951	0,758	0,419	0,437	0,253	2,965
117	0,998	0,945	0,924	1,235	1,258	10
118	0,681	0,489	0,014	0,015	0,079	0,725
119	0,921	0,782	0,012	0,014	0,178	2,890
120	0,269	0,127	0,022	0,026	0,186	10
121	0,383	0,153	0,005	0,007	0,022	10
122	0,913	0,789	0,876	1,032	1,025	2,321
123	0,328	0,268	0,175	0,181	0,126	10
124	0,268	0,136	0,018	0,019	0,060	2,682
125	0,657	0,218	0,019	0,022	0,242	2,976
126	0,286	0,140	0,894	1,254	1,368	7,534
127	0,676	0,958	0,568	0,698	1,023	6,514
128	0,945	0,823	0,065	0,068	0,095	10
129	0,350	0,357	0,080	0,082	0,106	0,721
130	0,964	0,853	0,796	0,789	0,987	5,534
131	0,965	0,766	10	10	10	10
132	10	10	0,042	0,047	0,036	2,704
133	0,429	0,419	0,015	0,017	0,064	2,319
134	1,063	0,172	0,013	0,018	0,062	9,589
135	1,307	0,784	0,009	0,011	0,042	2,430
136	0,923	0,856	0,321	0,343	0,181	2,937
137	0,951	0,954	0,004	0,005	0,040	9,576

138	0,845	0,823	0,020	0,021	0,039	0,721
139	0,682	0,657	0,040	0,048	0,109	2,832
140	0,756	0,751	0,009	0,008	0,057	9,545
141	0,066	0,056	0,013	0,012	0,037	10
142	0,132	0,106	0,014	0,015	0,045	10
143	0,239	0,087	0,019	0,011	0,007	2,812
144	0,154	0,054	0,007	0,006	0,012	0,721
145	0,116	0,088	0,041	0,045	0,058	2,632
146	0,365	0,257	0,213	0,203	0,097	2,793
147	0,167	0,079	0,012	0,040	0,125	9,534
148	0,348	0,206	0,028	0,030	0,040	2,321
149	0,204	0,147	0,016	0,015	0,041	9,565
150	0,358	0,278	0,021	0,022	0,242	9,534
151	0,351	0,309	0,058	0,068	0,153	9,521
152	10	10	0,075	0,099	0,647	10
153	0,521	0,433	0,172	0,160	0,207	9,566
154	10	10	0,222	0,248	0,240	9,127
155	0,314	0,249	0,024	0,035	0,110	9,547
156	10	10	0,149	0,196	0,462	3,274
157	0,752	0,687	0,088	0,095	0,165	8,358
158	10	10	0,0231	0,259	0,381	5,146
159	0,423	0,419	0,286	0,254	0,162	6,654
160	0,867	0,984	0,023	0,055	0,096	6,547
161	1,234	1,117	0,057	0,095	0,118	10
162	0,882	0,797	0,126	0,154	0,141	10
163	0,735	0,722	0,012	0,018	0,045	10
164	0,754	0,713	0,014	0,019	0,036	8,974
165	0,189	0,079	0,098	0,137	0,198	9,765
166	10	10	0,014	0,030	0,027	5,647
167	0,108	0,462	0,026	0,042	0,103	10
168	0,117	0,038	0,008	0,012	0,032	10
169	0,233	0,128	0,026	0,035	0,067	9,100
170	0,287	0,189	0,068	0,089	0,043	8,246
171	0,150	0,136	0,020	0,025	0,147	10
172	0,125	0,090	0,087	0,091	3,298	10
173	0,213	0,165	0,018	0,038	0,504	10
Control 1	0,040	0,032	5	10	10	10
Control 2	0,070	0,032	5	0,028	2,6	4,5
Unidad: μM						

5 Tal como se muestra en la tabla 3, el compuesto inventivo de fórmula (I) inhibió de manera eficaz el crecimiento de A431 que tenía EGFR1 (HER-1) sobreexpresado y SK-Br3 que tenía EGFR2 (HER-2) sobreexpresado a una concentración de fármaco baja, mientras que el compuesto no inhibió el crecimiento de SW-620 que no tenía EGFR y EGFR2 sobreexpresados. Además, el compuesto inventivo de fórmula (I) también mostró un efecto inhibitor excelente sobre VEGFR-2 (KDR), lo cual es un factor importante para inducir angiogénesis. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades incluyendo cáncer, mediante la inhibición eficaz de la actividad de una tirosina cinasa.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(i) en el que

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, alquilo C_1 - C_6 , alcoxilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 , hidroxil-alquilo C_1 - C_5 , alcoxi C_1 - C_6 -alquilo C_1 - C_6 , amino, amino-alquilo C_1 - C_4 , alquil C_1 - C_6 -amino, alcoxi C_1 - C_6 -carbonilo, alcoxi C_1 - C_6 -aminocarbonilo, aril-alcoxilo C_1 - C_6 , heteroaril-alcoxilo C_1 - C_6 o arilo;

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 o di(alquil C_1 - C_6)-amino-alquilo C_1 - C_6 ;

10 X es alquenil C_2 - C_6 -carbonilo o alquil C_2 - C_6 -carbonilo opcionalmente sustituidos con R^{11} , siendo R^{11} halógeno, hidroxilo, amino, tiol, carbamoilo, trifluorometilo, ciano, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 , alcoxilo C_1 - C_6 , alquil C_1 - C_6 -amina, di(alquil C_1 - C_6)-amina, alquil C_1 - C_6 -carboamina, alquenil C_2 - C_6 -carboamina, alquil C_1 - C_6 -carboamina, di(alquil C_1 - C_6)-carboamina, alquil C_1 - C_6 -tio, alquil C_1 - C_6 -sulfonilo, alquil C_1 - C_6 -sulfonilcarboamina, alcoxi C_1 - C_6 -carbonilo o heterociclo; y

15 Z es (N-acetil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-trifluoroacetil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-metanosulfonilmetilcarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-aminocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-etenocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, piridin-4-il-metoxilo, (N-propanaminocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-dimetilaminometilcarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-t-butilaminocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-metil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-etilcarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo, (N-dimetilaminometilcarbonil-amino)-propoxilo, (N-acetilamino)-propoxilo, (N-trifluorometilcarbonil-amino)-propoxilo, (N-metanosulfonilmetilcarbonil-amino)-propoxilo, (N-etilaminocarbonil-amino)-propoxilo, (N-dimetil-amino)-propoxilo, (N-acetilamino)-butoxilo, (N-ciclopropano-metilcarbonilamino)-etoxilo, (N-difluorometilcarbonilamino)-etoxilo, (N-etilaminometilcarbonil-amino)-etoxilo, (N-aminometilcarbonil-amino)-etoxilo, (N-dimetilamino-metilcarbonilamino)-etoxilo, (N-etenocarbonil-amino)-etoxilo, (N-etilcarbonil-amino)-etoxilo, (N-trifluorometilcarbonil-amino)-etoxilo, 2-amino-etoxilo, 2-metilamino-etoxilo, but-3-eniloxilo, 2-metoxi-etoxilo, 2-metanosulfonilamino-etoxilo, 2-(3-propil-ureido)-etoxilo, 2-(3-metil-tioureido)-etoxilo, 2-(3-etil-tioureido)-etoxilo, 2-(3-isopropil-ureido)-etoxilo, 2-(3-sec-butil-ureido)-etoxilo, 2-(3-vinil-ureido)-etoxilo, 2-(3-alil-ureido)-etoxilo, 2-(acetil-N-metil-amino)-etoxilo, 2-acetilamino-etilsulfanilo, 2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxilo, 2-(2-hidroxi-acetilamino)-etoxilo, 2-(2-metilsulfanil-acetilamino)-etoxilo, 2-(2-metanosulfonil-acetilamino)-etoxilo, 2-isobutirilamino-etoxilo, 2-(2-metil-acrilamida)-etoxilo, 2-(but-2-enoilamida)-etoxilo, 2-butilamida-etoxilo, 2-(pent-2-enoilamida)-etoxilo, 2-(4-dimetilamino-but-2-enoilamida)-etoxilo, 2-(2-oxo-propilamino)-etoxilo, 2-[2-(N-etil-N'-metil-amino)-acetilamino]-etoxilo, 2-(2-amino-acetilamino)-etoxilo, (R)-2-(2-dimetilamino-propionilamino)-etoxilo, 2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxilo, 2-(2-metilamino-acetilamino)-etoxilo, 2-(3-dimetilamino-propionilamino)-etoxilo, 2-(3-amino-propionilamino)-etoxilo, 2-(metil-carbamil)-etoxilo, 2-(3-metoxi-propionilamino)-etoxilo, (2-dietilamino-etilcarbamoil)-metoxilo, 2-(4-dimetilamino-butirilamino)-etoxilo, 2-(3-hidroxi-propionilamino)-etoxilo, 2-(2-(dimetilamino)-acetamido)-etoxilo, 2-(3-etoxi-3-oxo-propionilamino)-etoxilo, 2-(3-hidroxi-3-oxo-propionilamino)-etoxilo, 2-(etil-oxalamil)-etoxilo, 2-oxalamil-etoxilo, 2-(metoxiiminoacetilamino)-etoxilo, 2-(3-dimetilamino-2-metil-propionilamino)-etoxilo, 2-(3-dimetilamino-butilamida)-etoxilo, 2-(dimetil-acetilamino)-etoxilo, 2-acetilamino-1-metil-etoxilo, 2-acetilamino-propoxilo, (R)-2-acetilamino-propoxilo, (S)-2-acetilamino-propoxilo, 2-(propionilamino)-propoxilo, 2-(3-propil-ureido)-propoxilo, 2-acetilamino-butoxilo, 3-propionilamino-propoxilo, 1-acetil-pirrolidin-3-iloxilo, 1-acetil-piperidin-3-iloxilo, 2-(tiazol-2-ilamino)-etoxilo, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetoxilo, 2-(tiofen-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(morfolino-N-carbonilamino)-etoxilo, 2-(piperazin-1-carbonilamino)-etoxilo, 2-(4-acetil-piperazin-1-carbonilamino)-etoxilo, 2-(4-metil-piperazin-1-carbonilamino)-etoxilo, (R)-2-(pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, (R)-2-(1-metil-pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(1H-pirrol-2-carbonilamino)-etoxilo, (S)-2-(1-metil-pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-etoxilo, 2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-etoxilo, 2-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-etoxilo, 2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxilo, 2-(1-acetil-pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(1-propionil-pirrolidin-2-carbonilamino)-etoxilo, 2-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-etoxilo, 2-(2-2,5-dihidro-pirrol-1-il-acetilamino)-etoxilo, 4,5-dihidro-oxazol-2-ilmetoxilo, 2-(2-azetid-1-il-acetilamino)-etoxilo, 2-(3-dietilamino-propionilamino)-propoxilo, 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-2-metil-propoxilo, 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-3-metil-butoxilo, 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxilo, (R)-2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxilo, (S)-2-(2-dimetilamino-

acetilamino)-propoxilo, 2-(2-dimetilamino-acetilamino)-butoxilo, 2-(2-dimetilamino-3-metoxi-propionilamino)-etoxilo, 2-(2-dimetilamino-3-hidroxi-propionilamino)-etoxilo, 2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxilo, 2-(3-t-butilureido)-etoxilo o (N-etilaminocarbonil-piperidin-4-il)-metoxilo y seleccionándose el compuesto del grupo que consiste en:

- 5 N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[1-(2-metanosulfonil-acetil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 10 amida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico;
 N-[7-(1-acriloil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 15 propilamida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-ilmetoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 20 t-butilamida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(3-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 25 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[3-(3-etil-ureido)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(3-metilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(4-acetilamino-butoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 30 {2-[6-acrilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,2-difluoro-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-ureido-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 35 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(2-amino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 40 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-but-3-eniloxi-quinazolin-6-il]-acrilamida;

- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-propil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-metil-tioureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 5 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-tioureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-isopropil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-sec-butil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-vinil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-[7-[2-(3-alil-ureido)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 10 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido morfolino-4-carboxílico;
- N-[7-[2-(acetil-metil-amino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etilsulfanil)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 15 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-hidroxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metilsulfanil-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metanosulfonil-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-isobutirilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-2-metil-acrilamida;
- 20 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido but-2-enoico;
- N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-butilamida;
- {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido pent-2-enoico;
- {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enoico;
- 25 N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-t-butil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-oxo-propilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-(4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-[2-(etil-metil-amino)-acetilamino]-etoxi]-quinazolin-6-il)-acrilamida;
- N-[7-[2-(2-amino-acetilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- 30 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dimetilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-[7-[2-(3-amino-propionilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- éster metílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico;
- 35 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dietilamino-etilcarbamoil)-metoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
- N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-4-dimetilamino-butilamida;

- N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-[4-(2,4-difluorofenilamino)-7-{2-[2-(dimetilamino)-acetilamino]-etoxi}-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 éster etílico del ácido N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-malónico;
 ácido N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-malónico;
 5 éster etílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-oxalámico;
 ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-oxalámico;
 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxiimino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dimetilamino-2-metil-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-
 acrilamida;
 10 N-{2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-3-dimetilamino-butilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-2-metil-acrilamida;
 [7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-amida de ácido propiónico;
 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-N-metil-acrilamida;
 N-4-(4-bromo-3-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida;
 15 N-[7-(2-acetilamino-1-metil-etoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 (R)-N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 (S)-N-[7-(2-acetilamino-propoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 20 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-propil-ureido)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(2-acetilamino-butoxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(3-propionilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(1-acetil-pirrolidin-3-iloxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[7-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 25 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(tiazol-2-ilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-oxo-oxazolidin-5-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido tiofeno-2-
 carboxílico;
 30 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido morfolino-4-
 carboxílico;
 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido piperazin-1-
 carboxílico;
 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-acetil-piperazin-
 1-carboxílico;
 35 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 4-metil-piperazin-
 1-carboxílico;
 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido pirrolidin-2-
 carboxílico;
 40 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-pirrolidin-
 2-carboxílico;

- {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1H-pirrol-2-carboxílico;
- {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 5 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-piperidin-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 10 {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-acetil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-propionil-pirrolidin-2-carboxílico;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-pirrolidin-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 15 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-[2-(2-azetidín-1-il-acetilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 20 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 25 N-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-[2-(dimetilamino)-acetamido]-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,3,4-trifluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 30 N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,4,5-tricloro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2,6-difluorofenilamino)-7-[2-[2-(dimetilamino)-acetamido]-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 35 N-[2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenilamino)-quinazolin-7-oxi]-etil]-4-dimetilamino-butílamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(6-cloro-piridin-3-ilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 5-[7-(2-acetilamino-etoxi)-6-acriloilamino-quinazolin-4-ilamino]-2-bromo-4-fluoro-N-metoxi-benzamida;

- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(2,4-dicloro-5-metoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 5 N-[4-(4-bromo-5-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-dimetilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metanosulfonil-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 10 N-[4-(4,5-dicloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-(2-propionilamino-etoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 15 N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-metoxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 20 N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-piperidin-1-il-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil]-4-dimetilamino-butilamida;
- N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-hidroxi-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 25 N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-3-cloro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino-propoxi)-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-2-metil-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 30 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-dietilamino-propionilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-3-metil-butoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 35 (S)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- (R)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-butoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;
- 40 N-[4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-3-metoxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il]-acrilamida;

N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-3-hidroxi-propionilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

(S)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida;

5 (R)-N-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-propoxi]-quinazolin-6-il-acrilamida;

éster metílico del ácido {2-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloxi]-etil}-carbámico;

N-{4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-7-[2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

10 N-{4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(2-dietilamino-acetilamino)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-propil-ureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

N-{4-(4-bromo-3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-[2-(3-etil-tioureido)-etoxi]-quinazolin-6-il}-acrilamida;

15 etilamida del ácido 4-[6-acriloilamino-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-7-iloximetil]-piperidin-1-carboxílico;

N-[7-(2-acetilamino-etoxi)-4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida; y

N-[7-[2-(2-amino-propionilamino)-etoxi]-4-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-acrilamida.

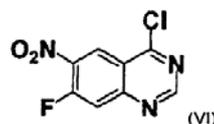
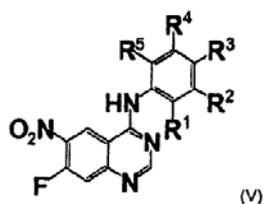
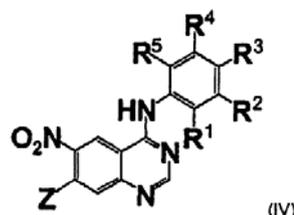
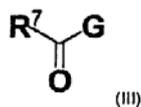
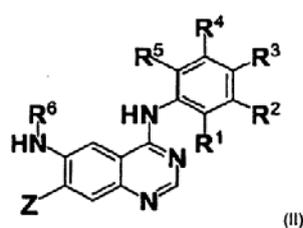
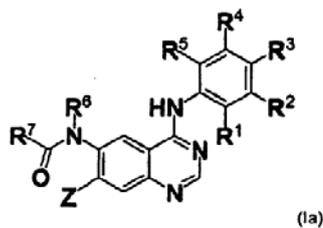
2. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ia), que comprende las etapas de:

20 1) sustituir Cl de un compuesto de fórmula (VI) por amina de un compuesto de fórmula (VII) para obtener un compuesto de fórmula (V);

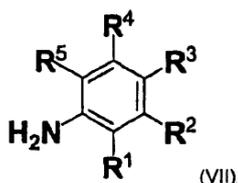
2) someter al compuesto de fórmula (V) y un compuesto de alcohol que contiene grupo Z (ZH) a una reacción de sustitución para obtener un compuesto de fórmula (IV);

3) reducir el compuesto de fórmula (IV) para obtener un compuesto de fórmula (II); y

4) someter al compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III) a una reacción de condensación



25



en las que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y Z tienen los mismos significados tal como se definieron en reivindicación 1;

5 R^7 es alqueno C₂-C₆ o alquino C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R^{13} , siendo R^{13} halógeno, hidroxilo, amino, tiol, carbamilo, trifluorometilo, ciano, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amina, di(alquil C₁-C₆)-amina, alquil C₁-C₆-carboamina, alquenoil C₂-C₆-carboamina, alquinoil C₂-C₆-carboamina, di(alquil C₂-C₆)-carboamina, alquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilcarboamina, alcoxi C₁-C₆-carbonilo o heterociclo;

y G es halógeno, hidroxilo o alcanoiloxilo C₁-C₆.

- 10 3. Composición farmacéutica para su uso en la inhibición de la actividad de una tirosina cinasa que comprende el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 como principio activo.
- 15 4. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido glutárico, ácido acético, ácido maloico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico y ácido toluenosulfónico.
- 20 5. Composición para su uso según la reivindicación 3, en la que la tirosina cinasa es un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o un receptor del factor de crecimiento de células epiteliales (EGFR).
- 25 6. Composición para su uso según la reivindicación 3, que se administra conjuntamente con un medicamento seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la transducción de señales celulares, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de p-glicoproteína, modificadores de reacciones biológicas, agentes antihormonales y antiandrógenos.
- 30 7. Composición terapéutica para su uso en el tratamiento de un enfermedad provocada por la sobreactividad de una tirosina cinasa que comprende el compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 como principio activo.
- 35 8. Composición para su uso según la reivindicación 7, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido glutárico, ácido acético, ácido maloico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico y ácido toluenosulfónico.
- 40 9. Composición para su uso según la reivindicación 7, en la que la tirosina cinasa es un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o un receptor del factor de crecimiento de células epiteliales (EGFR).
- 45 10. Composición para su uso según la reivindicación 7, en la que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cáncer, diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, sarcoma de Kaposi, angioma, nefropatía aguda y crónica, reestenosis arterial, enfermedad autoinmunitaria, infección aguda y enfermedad ocular provocada por desprendimiento venoso.
11. Composición para su uso según la reivindicación 9, que se administra conjuntamente con un medicamento seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la transducción de señales celulares, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de p-glicoproteína, modificadores de reacciones biológicas, agentes antihormonales y antiandrógenos.
12. Uso del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo definido en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de una tirosina cinasa.

13. Uso del compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo definido en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad provocada por la sobreactividad de una tirosina cinasa.