

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 445**

51 Int. Cl.:

C07D 239/94

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005** **E 05819138 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013** **EP 1844022**

54 Título: **Derivados de quinazolina para inhibir el crecimiento de células cancerosas y método para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:

29.12.2004 KR 20040114839

22.11.2005 KR 20050111724

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

30.10.2013

73 Titular/es:

HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)
550 Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon,
Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-813, KR

72 Inventor/es:

HAM, YOUNG JIN;
CHA, MI YOUNG;
GONG, JI HYEON;
KIM, CHANG IN;
SONG, JI YEON;
KIM, EUN YOUNG;
KIM, MAENG SUP;
KIM, JONG WOO;
LEE, GWAN SUN y
KIM, SE YOUNG

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 427 445 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 para inhibir el crecimiento de células cancerosas y método para la preparación de los mismos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un derivado de quinazolina novedoso y a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir el crecimiento de células cancerosas, a un método para la preparación del mismo y a una composición farmacéutica que comprende el mismo como principio activo.

Antecedentes de la invención

- 10 La mayoría de los fármacos tradicionales para tratar cánceres, por ejemplo, taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina y vinorelbina; antraciclina 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 insatisfactoria al provocar muchos efectos secundarios.

- 15 Para superar tal problema, recientes estudios se han centrado en dianas específicas a nivel molecular en la célula para maximizar el efecto terapéutico de un agente anticancerígeno sin provocar efectos secundarios adversos.

En células, hay muchos sistemas de transducción de señales, que están vinculados funcionalmente entre sí para controlar la proliferación, el crecimiento, la metástasis y la apoptosis de células. Un fallo del sistema de control intracelular por influencias genéticas y ambientales puede provocar una destrucción o amplificación anómala del sistema de transducción de señales de modo que se produce la posibilidad de generación de células tumorales.

- 20 Las proteínas tirosina cinasas desempeñan papeles importantes en tal regulación celular, y se ha observado su mutación o expresión anómala en células cancerosas. La proteína tirosina cinasa es una enzima que cataliza el transporte de grupos fosfato desde ATP a tirosinas ubicadas en el 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 controla normalmente el crecimiento celular, pero una transducción de señales anómala provocada por la mutación o sobreexpresión de cualquiera de los receptores puede inducir células tumorales o cánceres.

- 25 Las proteínas tirosina cinasas se han clasificado en muchas familias en cuanto a factores de crecimiento, y se han estudiado intensamente tirosina cinasas receptoras de EGF (EGFR) relacionadas con factores de crecimiento de células epiteliales (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 EGFR (Erb-B1), Erb-B2, Erb-B3, Erb-B4, y todos los miembros anteriores pueden formar un complejo de suministro de señales de homodímero o heterodímero. Además, se observa a menudo sobreexpresión de más de un miembro de los homodímeros mencionados anteriormente en células malignas.

- 35 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 lo mismo, por ejemplo, Gefitinib, Erlotinib, Carnertinib, Lapatinib.

- 40 Las publicaciones de patente internacional WO 96/033981, WO 96/033979, WO 97/038994 y WO 96/033980 dan a conocer cada una un derivado de quinazolina sustituido con un grupo alcoxilalquilamino o alquilaminoalcoxilo, las publicaciones de patente internacional WO 97/030034 y WO 96/016960 dan a conocer cada una quinazolina sustituida con arilo heteroarilo, y las publicaciones de patente internacional WO 2003/040109 y WO 2003/040108 dan a conocer compuestos que tienen sustituyentes de aminoalcoxilo en la posición 5 de la quinazolina (la nomenclatura de la quinazolina es según una referencia [J.A. Joule, Chapman & Hall, Heterocyclic chemistry, 3ª ed., 189]).

- 45 La publicación de patente internacional WO 95/019970 y las patentes estadounidenses 5.654.307 y 5.679.683 dan a conocer cada una diversos compuestos de heteroarilo tríciclicos, las publicaciones de patente internacional WO 99/006396, WO 99/006378, WO 97/038983, WO 2000/031048, WO 98/050038, WO 99/024037 y WO 2000/006555, y la patente europea 787722 dan a conocer cada una 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 internacional WO 2001/098277, WO 2003/045939 y WO 2003/049740 dan a conocer cada una compuestos que tienen diversos sustituyentes de alqueno o alquino en la posición 6 de la quinazolina.

- 55 Además, las publicaciones de patente internacional WO 98/043960, WO 2000/018761, WO 2001/047892, WO 2001/072711, WO 2003/050090, WO 99/09016, WO 2000/018740 y WO 2000/66583 dan a conocer compuestos de 3-cianoquinolina, las publicaciones de patente internacional WO 98/002434, WO 98/002437, WO 99/035132, WO 99/035146, WO 2001/004111 y WO 2002/002552 dan a conocer cada una diversos compuestos de quinazolina

sustituidos con furano que tienen diversos sustituyentes de sulfonalquilamino, y las publicaciones de patente internacional WO 2003/053466 y WO 2001/094353 dan a conocer compuestos de tienopirimidina específicos. Se dan a conocer también derivados de 4-amino-6-amido-quinazolina estructuralmente diferentes en los documentos WO97/30034 A1; WO 02/68396 A1; US 2002/082270 A1; EP-A1-0602851; WO99/09016A1 y R. Albushat *et al.*, European Journal of Medicinal Chemistry vol. 39, 2004 págs. 1001-1011.

Además, las publicaciones de patente internacional WO 2001/012227, WO 2004/014386, WO 2004/035057 y WO 2001/076586 dan a conocer diversos métodos para tratar tumores que emplean fármacos específicos que interaccionan con tirosina cinasa EGFR en combinación con radioterapia.

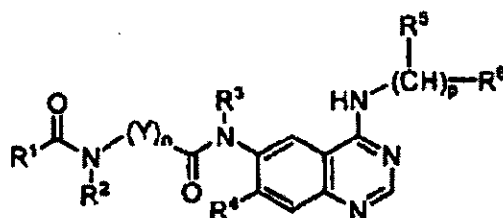
Sin embargo, los derivados de quinazolina convencionales mencionados anteriormente tienen que tomarse en una dosis grande para los tratamientos previstos, lo que provoca efectos secundarios tales como diarrea y erupción cutánea. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad de desarrollar un fármaco eficaz que no provoque efectos secundarios adversos.

Sumario de la invención

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar un derivado de quinazolina novedoso que inhibe selectivamente el crecimiento de células cancerosas provocado por factor de crecimiento epitelial sin ningún efecto secundario, y un método para la preparación del mismo.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células cancerosas que comprende el derivado de quinazolina como principio activo.

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 la que,

R¹ es alquenilo C₂₋₆ o alquínilo C₂₋₆ que está opcionalmente sustituido con X;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R³ es alquilo C₁₋₆ o dialquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

Y es -(CR¹¹R¹²)-, siendo R¹¹ y R¹² cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alcóxycarbonilo C₁₋₆; o R¹¹ o R¹² puede fusionarse con R² para formar un anillo no aromático de 4 a 8 miembros junto con el carbono y el nitrógeno al que están unidos;

R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, metoxilo, etoxilo, metoxietoxilo, metoxipropoxilo, etilsulfanilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, N,N-dimetilamino o morfolinopropoxilo o;

R⁶ es fenilo, 1-fenil-etilo, 3-etinil-fenilo, 1-penta o 2,4-dienil-1H-indazol-5-ilo opcionalmente sustituido con R¹⁵, siendo R¹⁵ cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆ o fenilo, bencilo, benciloxilo, fenilcarbamoilo, opcionalmente sustituido con R¹⁶, en el que R¹⁶ es nitro, alquilo C₁₋₆ o alcoxilo C₁₋₆;

n es un número entero en el intervalo de 1 a 4;

p es 0, en el que R⁵ no es nada y R⁶ está directamente unido a -NH; y

X es halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆ o fenilo.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona el compuesto tal como se definió anteriormente, en el que R¹ es vinilo, ciclopentenilo, 2-fenilvinilo, 2-metilvinilo, 2,2-dimetilvinilo, 1-metilvinilo, 2-feniletinilo, 2-metiletinilo, 2-(bromometil)vinilo, 2-(dimetilaminometil)vinilo, 2-(morfolinometil)vinilo o 2-(4-metilpiperazinilmetil)vinilo;

R² es hidrógeno, metilo o etilo, R³ es metilo, etilo o 3-(N,N-dimetilamino)propilo;

R^4 es hidrógeno, flúor cloro, metoxilo, etoxilo, metoxietoxilo, metoxipropoxilo, etilsulfanilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, N,N-dimetilamino, morfolinopropoxilo o 1-metilpiperidin-4-ilmetoxilo;

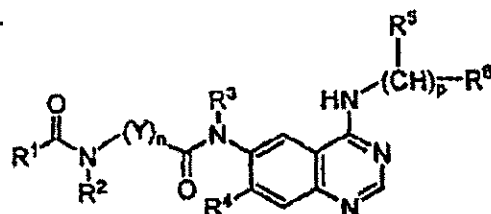
R^6 es 1-fenil-etilo, 3-etinil-fenilo, bifenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilo, 3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilo, 4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilo, N-fenil-benzamid-4-ilo, 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilo, 3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilo, 1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-ilo, 1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilo, 1-penta-2,4-dienil-1H-indazol-5-ilo, 3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo o 1-bencil-1H-indazol-5-ilo;

Y es $-(CR^{11}R^{12})-$, siendo R^{11} y R^{12} cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxialquilo C_{1-3} , alcoxilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} ; o R^{11} o R^{12} puede fusionarse con R^2 para formar un anillo no aromático de 4 a 8 miembros junto con el carbono y el nitrógeno al que están unidos;

n es un número entero en el intervalo de 1 a 4; y

p es 0, en el que R^5 no es nada y R^6 está directamente unido a $-NH$.

Se da a conocer además en el presente documento un derivado de quinazolina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que,

R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con X;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , hidroalquilo C_{1-5} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} o dialquilamino C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

Y es $-(CR^{11}R^{12})-$, arilo o heteroarilo, siendo R^{11} y R^{12} cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, tiol, ácido carboxílico, carbamoilo; alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfinilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquiloisulfonilo C_{1-6} , alquilaminosulfonilo C_{1-6} , dialquilaminosulfonilo C_{1-6} , alcanóilo C_{1-6} , alcoxicarbonilo C_{1-6} , alquilcarbamoilo C_{1-6} , dialquilcarbamoilo C_{1-6} , alquiltiocarbonilo C_{1-6} , alcanóiloxilo C_{1-6} , alquiloisulfonilo C_{1-6} , alquilaminocarboniloxilo C_{1-6} , dialquilaminocarboniloxilo C_{1-6} , alquiltiocarboniloxilo C_{1-6} , alcanóilamino C_{1-6} , alcoxicarbonilamino C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o dialquileureido C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , dialquilguanidino C_{1-6} , arilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente Z; o se condensan opcionalmente entre sí para formar un anillo no aromático de 3 a 8 miembros, o R^{11} o R^{12} puede fusionarse con R^2 o R^3 para formar junto con el carbono y el nitrógeno al que están unidos un anillo no aromático de 4 a 8 miembros;

R^4 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, o alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} o alquilamino C_{1-6} opcionalmente sustituido con R^{13} , siendo R^{13} halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alcoxilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , arilo o heteroarilo);

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^6 es R^{14} , arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con R^{15} , siendo R^{14} y R^{15} cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , o arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalcoxilo, heteroarilalcoxilo, ariloxilo, heteroariloxilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, arilcarbamoilo, heteroarilcarbamoilo, arilsulfonilo o heteroarilsulfonilo opcionalmente sustituido con R^{16} , en el que R^{16} es halógeno, nitro, alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} o dialquilamino C_{1-6} ;

n es un número entero en el intervalo de 1 a 6;

p es 0 ó 1;

X y Z son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, hidroxilo, amino, ciano, tior, ácido carboxílico, carbamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilamino C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiltiocarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquilcarbamoilo C₁₋₆, dialquilcarbamoilo C₁₋₆, alcanilo C₁₋₆, alcaniloilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, dialquilaminocarbonilo C₁₋₆, alquiltiocarbonilo C₁₋₆, alcanilamino C₁₋₆, alcoxycarbonilamino C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, dialquiltio C₁₋₆, alquilguanidino C₁₋₆, dialquilguanidino C₁₋₆, alcoxisulfonilo C₁₋₆, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, dialquilaminosulfonilo C₁₋₆, alquilsulfamoilo C₁₋₆, alquilaminosulfamoilo C₁₋₆, dialquilaminosulfamoilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo; en el que

arilo es arilo monocíclico o bicíclico C₅₋₁₂;

heteroarilo es un grupo heteroaromático o no aromático de 5 a 13 miembros que contiene uno o más de los elementos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO₂; y

el arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido tienen cada uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆ y dialquilamino C₁₋₆.

15 Descripción detallada de la invención

En el derivado de quinazolina de fórmula (I), R¹ es preferiblemente metilo, ciclopropilo, trifluorometilo, cianometilo, clorometilo, fenilo, metoxilo, fenoxilo, benciloilo, metoximetilo, acetoximetilo, dimetilaminoetoximetilo, metoxietoximetilo, metiltio C₁₋₆, metanosulfonilmetilo, metanosulfonilmetilo, dimetilaminometilo, morfolinometilo, 4-metilpiperazinilmetilo, metanosulfoniletilaminometilo, metoxietilaminometilo, etilamino, furan-3-ilo, furan-2-il-metilamino, benzamino, bencilamino, t-butoilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-4-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, vinilo, penta-1,3-dienilo, ciclopentenilo, 2-fenilvinilo, 2-metilvinilo, 2,2-dimetilvinilo, 1-metilvinilo, 2-feniletinilo, 2-metiletinilo, 2-(bromometil)vinilo, 2-(dimetilaminometil)vinilo, 2-(morfolinometil)vinilo, 2-(4-metilpiperazinilmetil)vinilo, 2-((N-metil-(2-hidroxietil)amino)metil)vinilo o 2-(metanosulfoniletilaminometil)vinilo;

R² y R³ son preferiblemente cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo o 3-(N,N-dimetilamino)propilo;

R⁴ es preferiblemente hidrógeno, amino, hidroxilo, flúor, cloro, metoxilo, etoxilo, metoxietoxilo, metoxipropoxilo, etilsulfonilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, N,N-dimetilamino, morfolinopropoxilo o 4-metilpiperadinilmetoxilo;

R⁵ es preferiblemente hidrógeno;

R⁶ es preferiblemente 1-fenil-etilo, 3-etil-fenilo, bifenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloilo)-fenilo, 3-metil-4-(6-metil-piridin-3-ilo)-fenilo, 4-[(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilo, N-fenil-benzamid-4-ilo, 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilo, 3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilo, 1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-ilo, 1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilo, 1-penta-2,4-dienil-1H-indazol-5-ilo, 3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo o 1-bencil-1H-indazol-5-ilo;

Y es preferiblemente -(CR¹¹R¹²)-, arilo o heteroarilo, siendo R¹¹ y R¹² cada uno independientemente hidrógeno, amino, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₃, alquil C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxilalquilo C₁₋₃, dialquilamino C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alcoxil C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alquilsulfonil C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, alquilsulfonil C₁₋₃, alquilsulfonil C₁₋₃, alquilsulfonil C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, carboxilalquilo C₁₋₃, alcoxycarbonil C₁₋₃, alquilo C₁₋₃, dialquilamino C₁₋₃, alcoilo C₁₋₃, alcanilo C₁₋₆, alquilcarbamoilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo o alquilo C₁₋₃ sustituido con arilo o heteroarilo, el arilo o heteroarilo es fenilo, naftilo, furano, tiofeno, imidazol, triazol, piridina, oxazol, isoxazol, tiazol, indol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, tiomorfolina o 4-piridona, o se condensan opcionalmente entre sí para formar un anillo no aromático de 3 a 8 miembros, o R¹¹ o R¹² puede fusionarse con R² o R³ para formar junto con el carbono y el nitrógeno al que están unidos un anillo no aromático de 4 a 8 miembros; y

preferiblemente n es un número entero en el intervalo de 1 a 4.

En la presente invención, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, a menos que se indique lo contrario.

En la presente invención, el término "alquilo" se refiere a un compuesto hidrocarbonado saturado monovalente que tiene un residuo lineal, circular o ramificado, "alqueno" y "alquino" se refieren a dicho compuesto de alquilo que tiene dobles enlaces y triples enlaces carbono-carbono, respectivamente, cuando el alquilo está compuesto por 2 o más átomos de carbono.

En la presente invención, el término "alcoilo" se refiere a un derivado de oxígeno de dicho alquilo, a menos que se indique lo contrario.

En la presente invención, el término "arilo" se refiere a un hidrocarburo aromático tal como fenilo o naftilo, a menos

que se indique lo contrario.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) más preferidos según la presente invención son:

- 1) éster t-butilico del ácido ({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-carbámico;
- 2) N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-2-metoxi-acetamida;
- 5 3) N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-2-metanosulfonil-acetamida;
- 4) N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida;
- 5) (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metoxi-acetilamino)-3-fenil-propionamida;
- 6) éster t-butilico del ácido (1S)-(1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-3-metanosulfanil-propil)-carbámico;
- 10 7) (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metoxi-acetilamino)-4-metanosulfanil-butiramida;
- 8) (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metanosulfonil-acetamino)-4-metanosulfanil-butiramida;
- 9) (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-metanosulfanil-butiramida;
- 15 10) éster t-butilico del ácido (1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-ciclopropil)-carbámico;
- 11) (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metoxi-acetilamino)-2-fenil-acetamida;
- 12) éster metílico del ácido (4S)-4-t-butoxicarbonilamino-4-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-butírico;
- 20 13) éster metílico del ácido 4-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-4-(2-metoxi-acetilamino)-butírico;
- 14) ácido 4-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-4-(2-metoxi-acetilamino)-butírico;
- 15) éster t-butilico del ácido 2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-pirrolidin-1-carboxílico;
- 25 16) {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- 17) {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-(2-metanosulfonil-acetil)-pirrolidin-2-carboxílico;
- 18) {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 30 19) éster t-butilico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-carbámico;
- 20) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida;
- 21) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida;
- 22) N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 23) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 3-fenil-propionílico;
- 35 24) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido hexa-2,4-dienonílico;
- 25) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido ciclopent-1-en-carboxílico;
- 26) N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-3-fenil-acrilamida;
- 40 27) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido but-2-inoílico;
- 28) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido but-2-enonílico;

- 29) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 3-metil-but-2-enonílico;
- 30) N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-2-metil-acrilamida;
- 31) N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-2-ciano-acetamida;
- 5 32) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;
- 33) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido furan-3-carboxílico;
- 34) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;
- 10 35) N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-benzamida;
- 36) éster etílico del ácido N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-oxalámico;
- 37) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido ciclopropilcarboxílico;
- 15 38) éster 2-t-butoxicarbonilamino-1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etilico del ácido acético;
- 39) éster 1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-2-(2-metoxi-acetilamino)-etilico del ácido acético;
- 40) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-hidroxil-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida;
- 20 41) éster t-butilico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-propil)-carbámico;
- 42) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-metil-propionamida;
- 43) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-2-metil-propionamida;
- 44) N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-propil)-acrilamida;
- 25 45) éster t-butilico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-1-fenil-etil)-carbámico;
- 46) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-3-fenil-propionamida;
- 47) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-3-fenil-propionamida;
- 30 48) {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 3-(2-metoxi-acetilamino)-tiofeno-2-carboxílico;
- 49) éster t-butilico del ácido (2-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-carbámico;
- 50) 3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida;
- 35 51) N-(2-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 52) éster t-butilico del ácido {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-carbámico;
- 53) N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida;
- 54) N-{2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida;
- 40 55) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-bromo-but-2-enonílico;
- 56) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enonílico;
- 57) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-morfolin-4-il-but-2-

enonílico;

58) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-but-2-enonílico;

5 59) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-[(2-hidroxil-etil)-metil-amino]-but-2-enonílico;

60) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-(2-metanosulfonil-etilamino)-but-2-enonílico;

61) 3-(2-cloro-acetilamida)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida;

62) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-propionamida;

10 63) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-propionamida;

64) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-propionamida;

65) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-acetilamino]-propionamida;

15 66) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(2-metanosulfonil-etilamino)-acetilamino]-propionamida;

67) 3-(2-cloro-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida;

68) N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-propionamida;

69) 3-(2-dimetilamino-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida;

20 70) N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-propionamida;

71) 3-[2-(2-metoxi-etilamino)-acetilamino]-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-metilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida;

25 72) 3-[2-(2-metanosulfonil-etilamino)-acetilamino]-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida;

73) N-{2-[4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida;

74) 3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-N-{4-(1-fenil-etilamino)-quinazolin-6-il}-propionamida;

75) N-{2-[4-(1-fenil-etilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida;

30 76) N-[2-(4-{4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamino}-quinazolin-6-ilcarbamoil)-etil]-acrilamida;

77) éster t-butilico del ácido {2-[4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-carbámico;

78) N-{4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida;

79) N-{2-[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida;

80) éster t-butilico del ácido {2-[4-(4-fenilcarbamoil-fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-carbámico;

35 81) 4-{6-[3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionilamino]-quinazolin-4-ilamino}-N-fenil-benzamida;

82) 4-{6-(3-acriloilamino-propionilamino)-quinazolin-4-ilamino}-N-fenil-benzamida;

83) N-{4-(bifenil-4-ilamino)-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida;

84) N-{2-[4-(bifenil-4-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida;

40 85) N-{2-[4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida;

86) éster t-butilico del ácido (3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-propil)-carbámico;

- 87) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-metoxi-acetilamino)-butiramida;
- 88) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-metanosulfonil-acetilamino)-butiramida;
- 89) 4-acrilolamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 90) N-{3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil}-benzamida;
- 5 91) éster etílico del ácido N-{3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil}-oxalámico;
- 92) (3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil)-amida del ácido ciclopropilcarboxílico;
- 93) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-ciano-acetilamino)-butiramida;
- 10 94) (3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil)-amida del ácido furan-3-carboxílico;
- 95) (3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil)-amida del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;
- 96) éster t-butílico del ácido {3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoyl]-propil}-carbámico;
- 15 97) N-{4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il}-4-(2-metanosulfonil-acetilamino)-butiramida;
- 98) 4-acrilolamino-N-{4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 99) éster t-butílico del ácido (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbonil}-propil)-carbámico;
- 100) 4-(2-metanosulfonil-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 20 101) 4-acrilolamino-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 102) 4-(2-cloro-acetilamino)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 103) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-butiramida;
- 104) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-dimetilamino-acetilamino)-butiramida;
- 25 105) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-butiramida;
- 106) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-[2-(2-metoxi-etilamino)-acetilamino]-butiramida;
- 107) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-[2-(2-metanosulfonil-etilamino)-acetilamino]-butiramida;
- 108) 4-(2-cloro-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 30 109) N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-butiramida;
- 110) 4-(2-dimetilamino-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 111) N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-butiramida;
- 35 112) 4-[2-(2-metanosulfonil-etilamino)-acetilamino]-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 113) 4-[2-(2-metoxi-etilamino)-acetilamino]-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 114) éster t-butílico del ácido (4-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-butil)-carbámico;
- 40 115) {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 5-(2-metoxi-acetilamino)-pentanoico;
- 116) {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-pentilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 5-(2-metanosulfonil-acetilamino)-

pentanoico;

117) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfanil-acetilamino)-propionamida;

118) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfinil-acetilamino)-propionamida;

119) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-propionamida;

5 120) 3-acetilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida;

121) éster (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etilcarbamoi)-metílico del ácido acético;

122) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-acetilamino]-propionamida;

10 123) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(3-etil-ureido)-propionamida;

124) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(3-fenil-ureido)-propionamida;

125) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(3-furan-2-ilmetil-ureido)-propionamida;

126) éster metílico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-carbámico;

127) éster fenílico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-carbámico;

15 128) éster bencilico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-carbámico;

129) N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida;

130) N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida;

131) N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida;

20 132) N-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida;

133) N-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida;

134) N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida;

135) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-propionamida;

25 136) (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;

137) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-metanosulfanil-acetilamino)-butiramida;

138) N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-metanosulfinil-acetilamino)-butiramida;

139) N-[2-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-metil-carbamoi)-etil]-acrilamida;

140) N-[2-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-etil-carbamoi)-etil]-acrilamida;

30 141) N-{2-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-(3-dimetilamino-propil)-carbamoi)-etil}-acrilamida;

142) N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-N-metil-acrilamida;

143) N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-N-metil-acrilamida;

144) N-(2-{4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida;

35 145) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;

146) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-(1-oxo-butin-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico;

147) {4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;

40 148) éster (3R,5S)-1-acriloil-5-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-pirrolidin-3-ilico

del ácido acético;

- 149) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acrilolil-4-hidroxil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 5 150) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acrilolil-4-etilsulfanil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 151) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acrilolil-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico;
- 152) {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 153) {4-[3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 10 154) 2-(1-acrilolil-pirrolidin-2-il)-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-acetamida;
- 155) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilolil-pirrolidin-3-carboxílico;
- 156) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilolil-piperidin-4-carboxílico;
- 157) {4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 15 158) [4-(3-etinil-fenilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 159) [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 160) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acrilolil-4-etanosulfonil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 20 161) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acrilolil-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico;
- 162) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilolil-piperidin-3-carboxílico;
- 163) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilolil-azetidin-5-carboxílico;
- 164) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilolil-piperidin-2-carboxílico;
- 25 165) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 166) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 167) N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-etil)-acrilamida;
- 30 168) (7-metoxi-4-{3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 169) 2-(1-acrilolil-pirrolidin-2-il)-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-acetamida;
- 170) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 35 171) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etilsulfanil-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 172) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 173) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-ciclopentiloxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 40 174) N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-etil)-acrilamida;
- 175) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-(4-dimetilamino-buten-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico;
- 176) {7-cloro-4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilolil-pirrolidin-2-

carboxílico;

177) {7-fluoro-4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico;

178) N-(2-{7-fluoro-4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-carbamoil)-etil)-acrilamida;

5 179) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico;

180) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (4R)-3-acrilóil-tiazolidin-4-carboxílico;

181) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilóil-azetidin-2-carboxílico;

10 182) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilóil-azetidin-2-carboxílico;

183) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico;

15 184) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-dimetilamino-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico;

185) [7-metoxi-4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico;

186) {4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico;

20 187) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-fluoro-etoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico;

188) {4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico;

189) (1R)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-carbamoil)-etil)-acrilamida;

25 190) (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-carbamoil)-etil)-acrilamida;

191) (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-carbamoil)-etil)-N-metil-acrilamida;

192) N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-il}-carbamoil)-etil)-acrilamida;

193) [7-metoxi-4-(1-penta-2,4-dienil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico;

30 194) {4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico;

195) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilóil-azetidin-2-carboxílico;

35 196) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilóil-piperidin-2-carboxílico;

197) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilóil-piperidin-4-carboxílico;

198) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilóil-pirrolidin-3-carboxílico;

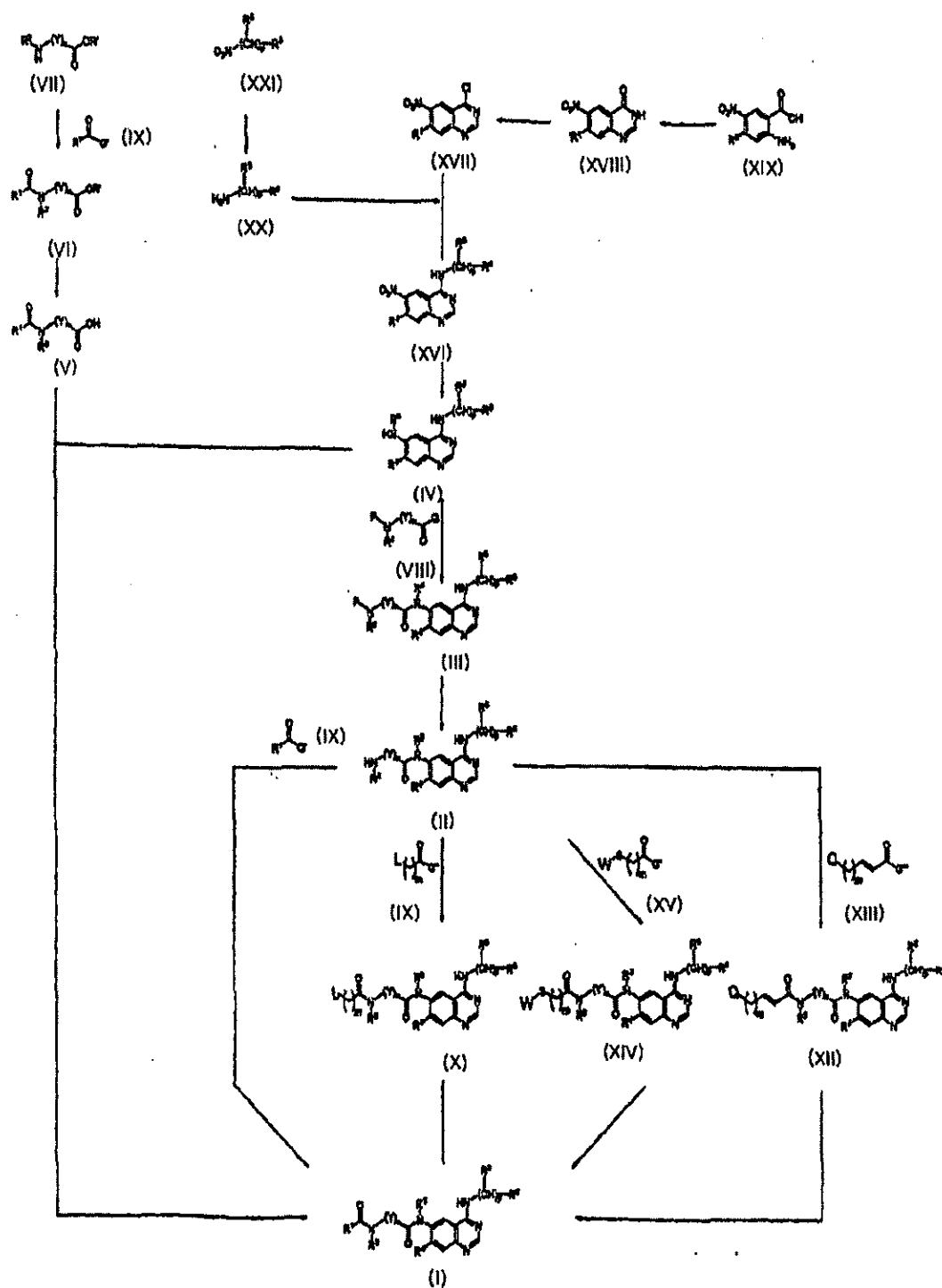
40 199) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilóil-azetidin-2-carboxílico;

200) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilóil-azetidin-3-carboxílico;

45 201) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (3S)-1-acrilóil-piperidin-3-carboxílico;

- 202) N-((1S)-1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-N-etil-acrilamida;
- 203) {4-[3-cloro-4-(2-fluoro-etoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 5 204) {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 205) (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 206) N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-2-fluoro-etil)-acrilamida;
- 207) {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 10 208) (1R)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 209) {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 210) N-({4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida
- 15 211) N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida;
- 212) (3S)-3-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-butiramida;
- 213) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 20 214) (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 215) {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 216) (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 217) N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida;
- 25 218) N-({4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida;
- 219) (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 220) (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-metoxipropoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 30 221) (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-4-metilsulfanil-butiramida;
- 222) (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-4-metilsulfanil-butiramida;
- 35 223) (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-4-metilsulfanil-butiramida;
- 224) (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-metil-butiramida; y
- 225) {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-2-acriloilamino-4-metil-pentanoico.
- 40 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede prepararse mediante el procedimiento mostrado en el esquema de reacción (I):

Esquema de reacción (I)



en el que,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Y, n$ y p tienen los mismos significados definidos anteriormente mientras que;

R¹ y W son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆;

5 G, G' y G'' son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo o alcooiloxilo C₁₋₆;

L es halógeno, alquilsulfonilo C_{1-6} o arilsulfonilo;

Q es halógeno;

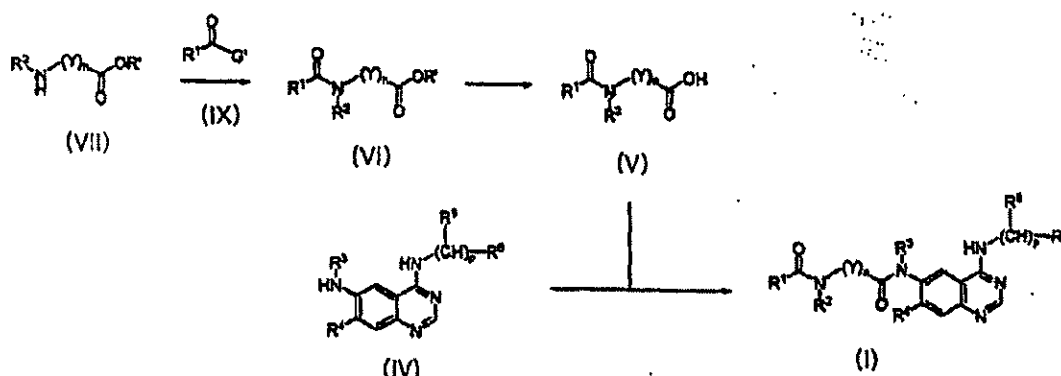
G''' es halógeno, hidroxilo o tri(alquil C₁₋₆)sililoxilo;

P es un grupo protector de amina t-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilato; y

M es un número entero en el intervalo de 1 a 5.

Específicamente, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede prepararse mediante el procedimiento mostrado en los esquemas de reacción (II) a (VI):

Esquema de reacción (II)



en el que,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, n, p, R' y G' tienen los mismos significados definidos anteriormente.

En el esquema de reacción (II), se somete un compuesto de fórmula (IV), cuyo procedimiento de preparación se explica en el esquema de reacción (VII) en detalle, a una reacción de condensación con un compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (I). El agente de condensación que puede usarse en esta reacción es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N-diciclohexildiimida, cloroformiato de alquilo C₁₋₆, carbonildiimidazol o tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, y el agente puede emplearse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV). El compuesto de fórmula (V) puede emplearse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 4 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV).

Pueden añadirse N,N-dimetilaminopiridina, N,N-hidroxisuccinimida o N-hidroxibenzotriazol como catalizador en una cantidad de 0,05 a 1 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV). Además, pueden añadirse trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o N-metilmorfolina como base en una cantidad de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV).

El disolvente usado en esta reacción puede ser cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano o acetonitrilo, y la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre 0 y 40°C.

El compuesto de fórmula (V) está disponible comercialmente y puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto de fórmula (VI). En esta etapa de hidrólisis, pueden usarse hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de bario en una cantidad de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (VI). La hidrólisis puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre -20°C y 100°C, preferiblemente entre 0 y 30°C en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, alcohol, éter y una mezcla de los mismos.

El compuesto de fórmula (VII) se somete a una reacción de condensación con el compuesto de fórmula (IX) para obtener el compuesto de fórmula (VI), y el compuesto de fórmula (IX) puede emplearse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (VII). En el caso de que el G' sea halógeno o alcanciloxilo, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse añadiendo sólo una base sin un reactivo de condensación, y en el caso de que el G' sea hidroxilo, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse usando un reactivo de condensación seleccionado del grupo que consiste en 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N-diciclohexildiimida, cloroformiato de alquilo C₁₋₆ 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 (VII).

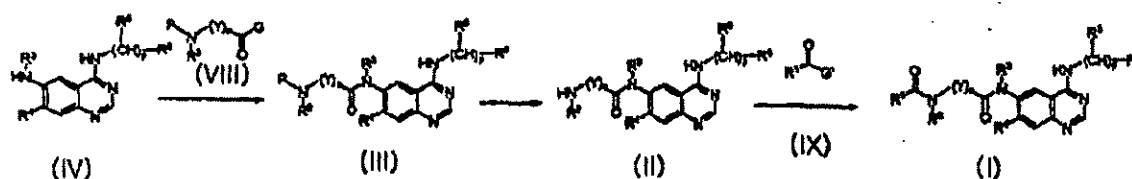
En esta reacción, puede usarse opcionalmente un disolvente tal como N,N-dimetilaminopiridina, N,N-hidroxisuccinimida y N-hidroxibenzotriazol en una cantidad de 0,05 a 1 equivalente basándose en el compuesto de fórmula (VII). Además, puede usarse opcionalmente una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina

y N-metilmorfolina en una cantidad de 1 a 5 equivalentes. El disolvente usado en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo y una mezcla de los mismos, y la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre 10 y 40°C.

- 5 El compuesto de fórmula (VII) está disponible comercialmente y puede prepararse según el método descrito por Dieter Seebach *et al.*, [Helvetica Chimica Acta, 2003, 86:1852].

El compuesto de fórmula (IX) está disponible comercialmente y puede prepararse según el método descrito por Hwei-Ru Tsou *et al.*, [Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44:2719].

Esquema de reacción (III)



en el que,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, n, p, G, G' y P tienen los mismos significados definidos anteriormente.

En el esquema de reacción (III), el compuesto de fórmula (II) se somete a una reacción de condensación con un compuesto de fórmula (IX) para obtener el compuesto de fórmula (I). El compuesto de fórmula (IX) puede emplearse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (II). En el caso de que el G' sea halógeno o alcanoiloxilo, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse añadiendo sólo una base sin un reactivo de condensación, y en el caso de que el G' sea hidroxilo, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse usando un reactivo de condensación seleccionado del grupo que consiste en 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N-diciclohexildiimida, clorofornio de alquilo C₁₋₆ 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).

En esta reacción, puede usarse opcionalmente un disolvente 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). Además, puede usarse opcionalmente una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y N-metilmorfolina en una cantidad de 1 a 5 equivalentes. El disolvente usado en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo y una mezcla de los mismos, y la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre 0 y 40°C.

El compuesto de fórmula (IV), cuyo procedimiento de preparación se explica en el esquema de reacción (VII) en detalle, se somete a una reacción de condensación con un compuesto de fórmula (VIII) para obtener un compuesto de fórmula (III). Entonces, el compuesto de fórmula (III) se somete a la desprotección (eliminación del grupo protector "P") para obtener el compuesto de fórmula (II).

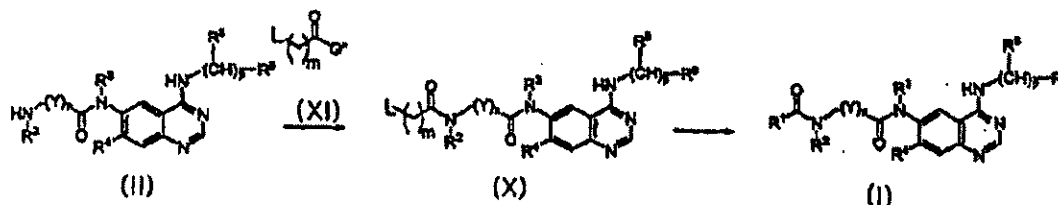
El compuesto de fórmula (VIII) está disponible comercialmente y puede prepararse según el método descrito por Dieter Seebach *et al.*, [Helvetica Chimica Acta, 2003, 86:1852].

Los agentes de condensación que pueden usarse en esta reacción son 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N-diciclohexildiimida, clorofornio de alquilo C₁₋₆, carbonildiimidazol o tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. El compuesto de fórmula (VIII) puede emplearse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV). En el caso de que el G' sea halógeno o alcanoiloxilo, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse añadiendo sólo una base sin un reactivo de condensación, y en el caso de que el G' sea hidroxilo, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse usando dicho reactivo de condensación. En esta reacción, puede usarse opcionalmente un disolvente 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 (IV). Además, puede añadirse opcionalmente trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y N-metilmorfolina como base en una cantidad de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV). El disolvente usado en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo y una mezcla de los mismos, y la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente usado, preferiblemente entre 0 y 40°C.

Mientras se somete el compuesto de fórmula (III) a desprotección para obtener el compuesto de fórmula (II), puede añadirse ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético como agente de desprotección o

usarse como disolvente. Además, el compuesto de fórmula (II) puede obtenerse usando un metal (por ejemplo, paladio, platino o níquel) u óxido de metal, llevándose a cabo la reacción bajo gas hidrógeno, o añadiendo ciclohexeno o ciclodihexeno. La desprotección puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y 10°C, preferiblemente entre temperatura ambiente y 50°C según el método descrito por Greene Wuts, [Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., Wiley-Interscience].

Esquema de reacción (IV)



en el que,

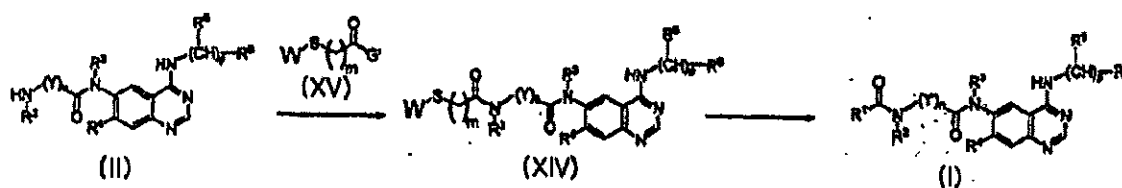
R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, n, p, L, G' y m tienen los mismos significados definidos anteriormente.

En el esquema de reacción (IV), cuando el R¹ es alquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, el compuesto de fórmula (X) puede prepararse sometiendo los compuestos de fórmula (II) y (XI) a reacción de condensación, y entonces el compuesto de fórmula (I) puede prepararse añadiendo amina, alcohol o tiol correspondiente a R¹.

La reacción de condensación para obtener el compuesto (II) se lleva a cabo en una condición de reacción similar para preparar el compuesto de fórmula (III) o aplicando la reacción. El compuesto de fórmula (XI) está disponible comercialmente y puede prepararse según métodos convencionales.

La amina, el alcohol o el tiol añadido al compuesto de fórmula (X) está disponible comercialmente y puede prepararse según métodos convencionales, y los compuestos pueden emplearse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (X). Además, puede usarse una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y N,N-diisopropiletilamina en una cantidad de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (X). El disolvente usado en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en THF, 1,4-dioxano, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetoxietano y una mezcla de los mismos, y la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y 150°C, preferiblemente entre 0°C y 100°C.

Esquema de reacción (V)

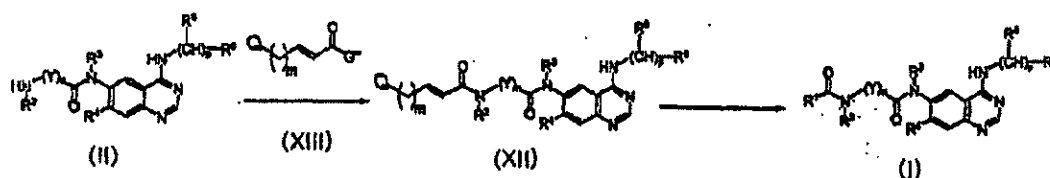


en el que,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y, n, p, W, G' y m tienen los mismos significados definidos anteriormente.

En el esquema de reacción (V), cuando el R¹ es alquilsulfinilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆, el compuesto de fórmula (XIV) puede prepararse sometiendo los compuestos de fórmula (II) y (XV) a reacción de condensación, y entonces el compuesto de fórmula (I) puede prepararse oxidando el compuesto de fórmula (XIV) en presencia de un agente oxidante tal como ácido m-cloroperoxibenzoico (CPBA) u OXONE (Koichiro Matsumoto) en una cantidad de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (XIV), y según demande la ocasión, puede usarse una base inorgánica tal como carbonato de sodio o una disolución acuosa del mismo. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre -20°C y 50°C.

Esquema de reacción (VI)



en el que,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y , n , p , Q , G''' y m tienen los mismos significados definidos anteriormente.

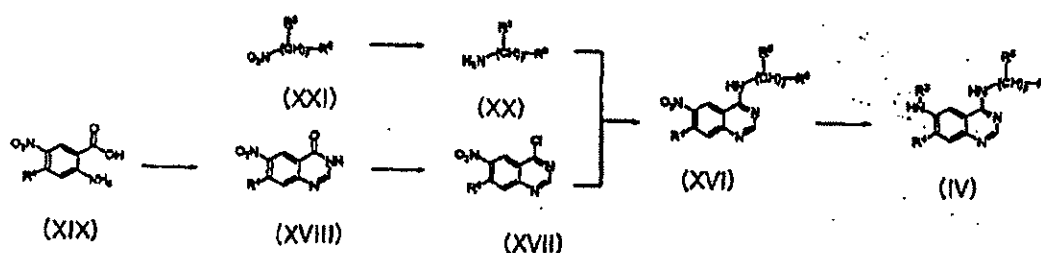
En el esquema de reacción (VI), cuando el R^1 es alqueniilo C_{1-6} , el compuesto de fórmula (XII) puede prepararse sometiendo los compuestos de fórmula (II) y (XIII) a reacción de condensación, y entonces el compuesto de fórmula (I) puede prepararse añadiendo amina, alcohol o tiol correspondiente a R^1 .

El compuesto de fórmula (XIII) está disponible comercialmente y puede prepararse según el método convencional [Synthesis, 1983, 745]. En el caso de que el G''' sea halógeno, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse añadiendo sólo una base, y en el caso de que el G''' sea hidroxilo o trialkilsililoxilo, el compuesto de fórmula (VI) puede prepararse usando la base tras sustituir el G''' por halógeno usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo u oxicloruro de fósforo a una temperatura que oscila entre 0°C y la temperatura ambiente. Además, durante la sustitución, puede añadirse opcionalmente N,N -dimetilformamida en una cantidad catalítica, y el compuesto de fórmula (XIII) puede emplearse en una cantidad que oscila entre 1 y 3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (II). En esta reacción, la base tal como trietilamina, N,N -diisopropiletilamina, piridina o N -metilmorfolina puede emplearse en una cantidad que oscila entre 1 y 5 equivalentes. El disolvente usado en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, N,N -dimetilformamida, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo y una mezcla de los mismos, y la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre -20°C y 50°C , preferiblemente entre 0 y la temperatura ambiente.

La amina, el alcohol o el tiol añadido al compuesto de fórmula (XII) está disponible comercialmente y puede prepararse según métodos convencionales, y los compuestos pueden emplearse en una cantidad de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (XII). Además, puede usarse una base orgánica o inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, trietilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y N,N -diisopropiletilamina en una cantidad de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (XII). El disolvente usado en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en THF, 1,4-dioxano, tolueno, N,N -dimetilformamida, dimetoxietano y una mezcla de los mismos, y la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila entre 0°C y 150°C , preferiblemente entre 0°C y 60°C .

El compuesto de fórmula (IV) mencionado anteriormente en los esquemas de reacción (II) y (III) puede prepararse reduciendo el compuesto de fórmula (XVI) tras hacer reaccionar los compuestos de fórmula (XVII) y (XVIII) para obtener el compuesto de fórmula (XVI).

Esquema de reacción (VII)



en el que,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y p tienen los mismos significados definidos anteriormente.

En el esquema de reacción (VII), el compuesto de fórmula (XVI) puede prepararse haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (XVII) y (XVIII) para sustituir un cloruro del compuesto de fórmula (XVII) para dar el compuesto de fórmula (XX). En esta reacción, puede añadirse una base tal como N,N -dimetilanilina, y la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como isopropanol y acetonitrilo a una temperatura que oscila entre 0°C y 150°C , preferiblemente entre temperatura ambiente y 100°C .

El agente reductor que se usa en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en indio, paladio, platino, hierro, tártaro y óxido o cloruro de los mismos, y emplearse en una cantidad de 1 a 5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (XVI). La reacción de reducción puede llevarse a cabo en presencia de gas

hidrógeno, y puede añadirse a la misma ciclohexeno o ciclohexadieno, o un ácido orgánico o inorgánico tal como ácido acético, ácido clorhídrico. El disolvente usado en esta reacción puede seleccionarse del grupo que consiste en THF, 1,4-dioxano, acetato de etilo, alcohol C₁₋₆, cloruro de metileno, cloroformo, agua, hexano, tolueno y una mezcla de los mismos.

- 5 El compuesto de fórmula (XX) está disponible comercialmente y puede prepararse según un método similar o idéntico a la preparación del compuesto de fórmula (IV) a partir del compuesto de fórmula (XXI).

El compuesto de fórmula (XXI) está disponible comercialmente y puede prepararse según el método descrito por Yue-Mei Zhang *et al.*, [Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2004 14:111].

- 10 El compuesto de fórmula (XVII) puede prepararse a partir del compuesto de fórmula (XIX) mediante el compuesto de fórmula (XVIII) ([Alexander J. Bridges *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 1996 39:267]).

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede usarse también en forma de una sal farmacéuticamente aceptable formada con un ácido orgánico o inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico.

- 20 El compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo inhibe selectivamente el crecimiento de células cancerosas inducido por factores de crecimiento de células epiteliales, y proporciona efectos anticancerígenos potenciados cuando se combina con otros agentes anticancerígenos. Concretamente, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil para potenciar los efectos de agentes anticancerígenos 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 topoisomerasas, modificadores de reacciones biológicas, agentes antihormonales y antiandrógeno.

- 25 Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células cancerosas que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

- 30 El compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse por vía oral o por vía parenteral como principio activo en una cantidad eficaz que oscila entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg, preferiblemente entre 0,2 y 50 mg/kg de peso corporal al día en el caso de mamíferos incluyendo ser humano en una única dosis o en dosis divididas. Sin embargo, la dosificación anterior debe monitorizarse, y cambiarse en consideración de la idiosincrasia y el peso del paciente, la clase y gravedad de la enfermedad, las características del fármaco y el intervalo y la duración del fármaco.

- 35 La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para administración oral y parenteral, incluyendo las vías de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica según métodos convencionales. La composición para administración puede tomar diversas formas tales como comprimidos, polvo, cápsulas de gelatina duras y blandas, disoluciones acuosas, suspensiones, emulsiones, jarabes, gránulos, aerosol, elixires, disolución acuosa esterilizada, polvo esterilizado, disolución no acuosa y agente liofilizado, e incluye adicionalmente aditivos convencionales tales como un diluyente, un lubricante, una carga, un extensor, un agente humectante, un absorbente, un colorante, un aroma, un edulcorante, un conservante, un emulsionante y similares.

- 40 La composición farmacéutica de la invención para administración oral puede prepararse mezclando el principio activo con un portador, diluyente o excipiente. Ejemplos del portador, excipiente y diluyente son un disgregante (por ejemplo, almidón, azúcar y manitol); una carga y un extensor (por ejemplo, fosfato de calcio y derivados de silicato); un aglutinante (por ejemplo, carboximetilcelulosa y un derivado de la misma, gelatina y polivinilpirrolidona); y un lubricante (por ejemplo, talco, estearato de calcio y estearato de magnesio, y polietilenglicol(es)).

Ejemplos del portador empleado en la composición inyectable de la presente invención son agua, solución salina, disolución de glucosa, alcohol, glicol, éter (por ejemplo, polietilenglicol 400), aceite, ácido graso, éster de ácido graso, glicérido, tensioactivo, suspensión o emulsionante.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

- 50 Ejemplo 1: Preparación de éster t-butilico del ácido ({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-metil)-carbámico

(1-1) Preparación de 6-nitro-3H-quinazolin-4-ona

Se añadieron 150 g de ácido 2-amino-5-nitro-benzolico a 200 ml de formamida, se calentó la disolución resultante hasta 170°C durante 4 horas y se enfrió hasta 100°C. Se añadieron a la misma 500 ml de agua con hielo, se

agitaron durante 1 hora y se filtró la mezcla resultante a presión reducida. Se lavó el residuo resultante con agua obteniendo un sólido, que se secó a 40°C durante 15 horas obteniendo el compuesto del título de fórmula (140 g, 90%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,77 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=6,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (d, J=9 Hz, 1H).

5 (1-2) Preparación de clorhidrato de 4-cloro-6-nitro-quinazolina

Se añadieron 415 ml de cloruro de tionilo y 123 ml de oxiclورو de fósforo a 80 g del compuesto obtenido en (1-1), y se agitó la mezcla a 120°C durante 10 horas tras añadir 3 ml de N,N-dimetilformamida. Se enfrió la disolución reaccionada hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se añadieron a la misma 240 ml de tolueno y se concentró la disolución resultante a presión reducida de nuevo obteniendo el compuesto del título de fórmula (72 g, 69%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,80 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,57 (dd, J=3,9 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, J=9 Hz, 1H).

(1-3) Preparación de clorhidrato de [3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-(6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se añadieron 72 g del compuesto obtenido en (1-2) y 74 g de 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina a 1.000 ml de isopropanol, y se agitó la disolución a 100°C durante 17 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se lavó el concentrado con acetona y se secó a 40°C durante 15 horas obteniendo el compuesto del título (118 g, 91%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,82 (d, J=2 Hz, 1H), 8,97 (d, J=3 Hz, 1H), 8,75 (dd, J=6,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J=9 Hz, 1H), 7,93 (d, J=3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=2,6, 9 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,18 (t, J=6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H).

20 (1-4) Preparación de N⁴-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina

Se añadieron 700 ml de THF y 1.400 ml de agua a 118 g del compuesto obtenido en (1-3), y se añadieron al mismo 92 g de indio y 192 ml de HCl secuencialmente. Se agitó la disolución reaccionada a temperatura ambiente durante 10 horas, se destiló a presión reducida para eliminar el THF y se dejó a 0°C durante 30 min. Se filtró el sólido resultante y se agitó durante 30 min. en 1.000 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se filtró la mezcla resultante a presión reducida, y se lavó el residuo con agua y se secó a 40°C obteniendo el compuesto del título (80 g, 83%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,42 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,03 (d, J=2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=2,4, 9 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 3H), 7,18-7,25 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 5,24 (s, 2H).

30 (1-5) Preparación de éster t-butílico del ácido ({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-carbámico

Se añadieron 297 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 959 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 664 mg de ácido t-butoxicarbonilacético disuelto en 10 ml de THF, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 1 g del compuesto obtenido en (1-4). Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo un residuo impuro, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (columna - gel de sílice 60 (Merck, 107719); eluyente - cloruro de metileno:metanol = 20:1) obteniendo el compuesto del título (1,35 g, 97%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,40 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,4 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,63 (t, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 1,59 (s, 9H).

40 Ejemplo 2: Preparación de N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-2-metoxi-acetamida

(2-1) Preparación de éster etílico del ácido (2-metoxi-acetilamino)-acético

Se añadieron 1,5 ml de trietilamina a 500 mg de clorhidrato de éster etílico del ácido amino-acético disuelto en 5 ml de cloroformo, y se enfrió la disolución hasta -78°C. Se añadieron lentamente a la misma 0,34 ml de cloruro de metoxiacetilo diluido con 3 ml de cloroformo, y se calentó la disolución resultante lentamente hasta temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 6 horas. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se ajustó a pH de 8 a 9 añadiendo disolución de bicarbonato de sodio saturada, se extrajo con disolvente orgánico, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (595 mg, 75%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 7,15 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 4,11 (d, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,33 (t, 3H).

(2-2) Preparación de ácido (2-metoxi-acetilamino)-acético

Se añadieron 229 mg de hidróxido de litio a 595 mg del compuesto obtenido en (2-1) disuelto en 6 ml de disolución

de THF acuosa al 50%, y se hizo reaccionar la disolución durante 4 horas. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se ajustó a pH 2 añadiendo disolución de HCl 1 N, se extrajo con disolvente orgánico varias veces, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (110 mg, 21%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 4,09 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (d, 2H).

(2-3) Preparación de 2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-acetamida

10 Se añadieron 25 ml de ácido trifluoroacético a 1,3 g del compuesto obtenido en (1-5) del ejemplo 1 disuelto en 25 ml de cloruro de metileno, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se disolvió el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en agua destilada, se lavó con disolución de bicarbonato de sodio saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (394 mg, 36%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 9,96 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,67 (s, 2H).

15 (2-4) Preparación de N-{(4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl)-metil}-2-metoxi-acetamida

20 Se disolvieron 110 mg del compuesto obtenido en (2-2) y 0,4 ml de trietilamina en 5 ml de THF, y se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadieron a la misma 0,18 ml de cloroformato de isobutilo, y se agitó la disolución resultante durante 20 min. Se añadieron a la misma 134 mg del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 diluido con 2 ml de THF, y se hizo reaccionar la disolución a -20°C durante 8 horas. Se ajustó la disolución reaccionada a pH 9 añadiendo disolución de bicarbonato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (10 mg, 6%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8,73 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (td, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,50 (m, 2H).

25 Ejemplo 3: Preparación de N-{(4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl)-metil}-2-metanosulfonil-acetamida

30 Se añadieron 16 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 53 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 18 mg de ácido metanosulfonilacético disuelto en 3 ml de THF, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 50 mg del compuesto obtenido en (2-1) del ejemplo 2. Se extrajo la disolución reaccionada con agua destilada, y se filtró el residuo resultante a presión reducida obteniendo el compuesto del título (44 mg, 70%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,21 (t, 2H), 6,97 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,14 (s, 3H).

Ejemplo 4: Preparación de N-{(4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl)-metil}-acrilamida

35 Se enfriaron 22 μl de ácido acrílico disuelto en 2 ml de THF hasta 0°C, y se añadieron al mismo 30 μl de piridina. Se añadieron al mismo 70 mg del compuesto (2-1) del ejemplo 2 y 59 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y se hizo reaccionar la disolución a 0°C durante 7,5 horas. Se lavó la disolución reaccionada con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (14,8 mg, 19%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 8,51 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,20 (dd, 1H), 5,64 (dd, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,07 (s, 2H).

Ejemplo 5: Preparación de (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metoxi-acetilamino)-3-fenil-propionamida

45 (5-1) Preparación de éster metílico del ácido (2S)-2-(2-metoxi-acetilamino)-3-fenil-propiónico

50 Se enfriaron 500 mg de clorhidrato de éster metílico del ácido 2-amino-3-fenil-propiónico disuelto en 10 ml de cloroformo hasta -78°C, se añadieron al mismo 0,96 ml de trietilamina y 0,23 ml de cloruro de metoxiacetilo, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se ajustó la disolución reaccionada disuelta en agua destilada a pH 9 añadiendo disolución de bicarbonato de sodio saturada, se extrajo con disolvente orgánico, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (427 mg, 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,27 (m, 5H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,35 (s,

3H), 3,14 (m, 2H).

(5-2) Preparación de ácido (2S)-(2-metoxi-acetilamino)-3-fenil-propiónico

- 5 Se añadieron 122 mg de hidróxido de litio a 427 mg del compuesto obtenido en (5-1) disuelto en 10 ml de disolución de THF acuosa al 50%, y se hizo reaccionar la disolución durante 2 horas. Se diluyó la disolución reaccionada con agua destilada, se ajustó a pH de 3 a 4 añadiendo disolución de HCl 1 N, se extrajo con disolvente orgánico, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (120 mg, 100%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 7,28 (m, 3H), 7,19 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 4,91 (q, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H).

- 10 (5-3) Preparación de (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metoxi-acetilamino)-3-fenil-propionamida

- 15 Se añadieron 76 mg de 1-hidroxilbenzotriazol, 244 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 200 mg del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 a 120 mg del compuesto obtenido en (5-2) disuelto en 8 ml de THF, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 15 horas. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (94 mg, 30%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,30 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,00 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,93 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,16 (m, 1H).

- 20 Ejemplo 6: Preparación de éster t-butílico del ácido (1S)-(1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-3-metanosulfanil-propil)-carbámico

Se repitió el procedimiento de (5-3) del ejemplo 5 excepto porque se usaron 126 mg de ácido 2-t-butoxicarbonilamino-4-metanosulfanil-butírico en lugar del compuesto obtenido en (5-2) del ejemplo 5 obteniendo el compuesto del título (80 mg, 25%).

- 25 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,64 (s a, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); EM(ESI): [M+H⁺] 626.

Ejemplo 7: Preparación de (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metoxi-acetilamino)-4-metanosulfanil-butiramida

- 30 (7-1) Preparación de (2S)-2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-metanosulfanil-butiramida

- 35 Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético a 527 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 6 disuelto en 10 ml de cloruro de metileno, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se ajustó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida a pH 9 añadiendo disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (370 mg, 84%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,97 (s a, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,88 (m, 1H).

- 40 (7-2) Preparación de (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metoxi-acetilamino)-4-metanosulfanil-butiramida

- 45 Se enfriaron 108 mg del compuesto obtenido en (7-1) disuelto en 3 ml de cloroformo hasta -78°C tras añadir 70 µl de trietilamina, y se añadieron al mismo 70 µl de cloruro de metoxiacetilo disuelto en 2 ml de cloroformo. Se lavó la disolución reaccionada con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (16 mg, 16%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,89 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,14 (s, 3H); EM(ESI): [M+H⁺] 598.

- 50 Ejemplo 8: Preparación de (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metanosulfonil-acetamino)-4-metanosulfanil-butiramida

Se añadieron 43 mg de 1-hidroxilbenzotriazol, 103 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y

150 mg del compuesto obtenido en (7-1) del ejemplo 7 a 47,2 mg de ácido metanosulfonilacético disuelto en 6 ml de cloruro de metileno, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 6 horas. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (40 mg, 22%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,31 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (s, 3H); EM(ESI): [M+H⁺] 647.

Ejemplo 9: Preparación de (2S)-2-acrililamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-metanosulfanil-butiramida

Se enfriaron 5 µl de ácido acrílico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno hasta 0°C, se añadieron al mismo 20 µl de N,N'-diisopropiletilamina, 27 mg de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio y 30 mg del compuesto obtenido en (7-1) del ejemplo 7, y se hicieron reaccionar durante 2 horas. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (6 mg, 19%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 10,13 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,30 (dd, 2H), 5,71 (dd, 1H), 5,09 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 2,72 (t, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 10: Preparación de éster t-butílico del ácido (1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-ciclopropil)-carbámico

Se añadieron 76 mg de 1-hidroxilbenzotriazol, 244 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 200 mg del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 a 180 mg de ácido 1-t-butoxicarbonilamino-ciclopropilcarboxílico disuelto en 15 ml de cloruro de metileno, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (160 mg, 55%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,92 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,18 (m, 2H).

Ejemplo 11: Preparación de (2S)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-(2-metoxi-acetilamino)-2-fenil-acetamida

Se añadieron 38 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 121 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 68 mg de ácido (2-metoxi-acetilamino)-fenil-acético disuelto en 5 ml de cloruro de metileno, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 28 horas tras añadir 100 mg del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (22 mg, 15%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,34 (s, 3H); EM(ESI): [M+H⁺] 602.

Ejemplo 12: Preparación de éster metílico del ácido (4S)-4-t-butoxicarbonilamino-4-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-butírico

Se añadieron 109 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 350 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 230 mg de éster 5-metílico del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-pentanodiónico disuelto en 10 ml de cloruro de metileno, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 13 horas tras añadir 289 mg del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (87 mg, 19%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 13: Preparación de éster metílico del ácido 4-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-4-(2-metoxi-acetilamino)-butírico

(13-1) Preparación de éster metílico del ácido (4S)-4-amino-4-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-butírico

Se añadieron 4,6 ml de ácido trifluoroacético a 80 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 12 disuelto en 4,6 ml de cloruro de metileno, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se destiló la disolución reaccionada a presión reducida obteniendo un residuo, y se lavó el residuo con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (76 mg, 99%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,83 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,60 (t, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,06 (m, 2H).

(13-2) Preparación de éster metílico del ácido 4-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-4-(2-metoxi-acetilamino)-butírico

Se añadieron 17 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 53 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 20 µl de ácido metoxiacético disuelto en 5 ml de cloruro de metileno, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 8 horas tras añadir 60 mg del compuesto obtenido en (13-1). Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (20 mg, 29%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (d, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,16 (t, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,92 (d, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 2H).

Ejemplo 14: Preparación de ácido 4-{4-[3-cloro-4-(3-cloro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-4-(2-metoxi-acetilamino)-butírico

Se hicieron reaccionar 8 mg del compuesto obtenido en (13-2) del ejemplo 13 disuelto en 2,4 ml de disolución de THF acuosa al 50% durante 13 horas tras añadir 1 mg de hidróxido de litio. Se diluyó la disolución reaccionada con agua destilada, se ajustó a pH 4,8 añadiendo disolución acuosa de HCl 1 N y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título (6,2 mg, 80%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,53 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,34 (t, 2H), 2,14 (m, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 596.

Ejemplo 15: Preparación de éster t-butilico del ácido 2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-pirrolidin-1-carboxílico

Se añadieron 187 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 604 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 299 mg de éster 1-t-butilico del ácido prolina-1,2-dicarboxílico disuelto en 5 ml de THF, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas tras añadir 500 mg del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (459 mg, 61%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 10,24 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,25 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 16: Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-2-carboxílico

(16-1) Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento de (13-1) del ejemplo 13 excepto porque se usaron 448 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 15 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 12 obteniendo el compuesto del título (297 mg, 82%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 10,39 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,02 (m, 2H).

(16-2) Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-(2-metoxi-acetil)-pirrolidin-2-carboxílico

Se añadieron 21 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 68 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 19 mg de ácido metoxiacético disuelto en 5 ml de THF, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 9 horas tras añadir 70 mg del compuesto obtenido en (16-1). Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a

cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (73 mg, 91%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,51 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,11 (d, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,19 (m, 2H).

5 Ejemplo 17: Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-(2-metanosulfonil-acetil)-pirrolidin-2-carboxílico

Se añadieron 21 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 67 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 30 mg de ácido metanosulfonilacético disuelto en 5 ml de THF, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 9 horas tras añadir 70 mg del compuesto obtenido en (16-1) del ejemplo 16. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (66 mg, 76%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,79 (m, 1H), 4,10 (dd, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,12 (m, 3H).

15 Ejemplo 18: Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se añadieron 40 µl de piridina y 100 mg del compuesto obtenido en (16-1) del ejemplo 16 disuelto en 4 ml de THF a 30 µl de ácido acrílico disuelto en 1 ml de THF a 0°C, y se hicieron reaccionar con 82 mg del compuesto obtenido en (16-1) del ejemplo 16 durante 6 horas. Se lavó la disolución reaccionada con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (30 mg, 27%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 10,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 5,81 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,26 (m, 4H).

25 Ejemplo 19: Preparación de éster t-butílico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-carbamoil)-etil)-carbámico

Se agitaron 0,29 g de ácido 3-butoxicarbonilamino-propiónico, 0,6 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida 0,6 g y 0,2 g de hidroxilbenzotriazol disuelto en 20 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 13 horas tras añadir 0,5 g del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 a temperatura ambiente durante 13 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 2 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,3 g, 42%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,20 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,18 (m, 4H), 6,84 (t, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,33 (s, 9H); EM(ESI): [M+H⁺] 566.

Ejemplo 20: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida

(20-1) Preparación de 3-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

Se agitaron 0,42 g del compuesto obtenido en el ejemplo 19 disuelto en 13 ml de cloruro de metileno y 13 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 2 horas. Se fundió el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 10 ml de cloruro de metileno mientras se añadían 20 ml de bicarbonato de sodio saturado lentamente, y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,34 g, 98%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,67 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,68 (t, 2H).

(20-2) Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida

Se añadieron 0,07 ml de trietilamina a 0,08 g del compuesto obtenido en (20-1) disuelto en 3 ml de cloruro de metileno, y se hicieron reaccionar con 0,03 ml de cloruro de metoxiacetilo a -70°C durante 30 min. y a temperatura ambiente durante 4 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 2 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna

(eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 44%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,72 (t, 2H).

5 Ejemplo 21: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

Se agitaron 0,12 g de ácido metanosulfonilacético, 0,34 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,12 g de cloruro de metileno disuelto en 2 ml de cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 0,2 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20. Se filtró la disolución reaccionada a presión reducida tras añadir bicarbonato de sodio saturado obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,2 g, 80%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,35 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,58 (t, 2H).

15 Ejemplo 22: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida

Se hicieron reaccionar 0,03 ml de ácido acrílico, 0,1 ml de diisopropiletilamina y 0,15 g de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazolil-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio disuelto en 10 ml de cloruro de metileno a 0°C con 0,14 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 durante 10 min. y a temperatura ambiente durante 15 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 2 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,05 g, 37%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,59 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,23 (d, 2H), 5,65 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 2,72 (t, 2H); EM(ESI): [M+H⁺] 520,2.

Ejemplo 23: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 3-fenil-propionílico

Se enfriaron 32,2 mg de ácido fenilpropagílico disuelto en 1 ml de THF hasta 0°C y se hizo reaccionar con 22 µl de piridina, 50 mg del compuesto obtenido (20-1) del ejemplo 20 y 41 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida durante 15 horas. Se diluyó la disolución reaccionada con agua destilada, se lavó con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (16,9 mg, 26%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,05 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,52 (t, 2H); EM(ESI): [M+H⁺] 594.

Ejemplo 24: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido hexa-2,4-dienonílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23 excepto porque se usaron 25 mg de ácido 2,4-hexadienonílico en lugar de ácido fenilpropagílico. Se vertió la disolución resultante en agua con hielo tras añadir 4 gotitas de disolución de bicarbonato de sodio saturada obteniendo un sólido. Se disolvió el sólido en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, y se recristalizó la disolución con hexano obteniendo el compuesto del título (36,1 mg, 58,2%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,25 (m, 3H), 6,01 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,94 (d, 3H); EM(ESI): [M+H⁺] 560.

45 Ejemplo 25: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido ciclopent-1-en-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23 excepto porque se usaron 25 mg de ácido 1-ciclopentenocarboxílico en lugar de ácido fenilpropagílico. Se añadieron 2 ml de agua destilada a la disolución resultante obteniendo un sólido. Se disolvió el sólido en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, y se recristalizó la disolución con hexano obteniendo el compuesto del título (29,3 mg, 47,3%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,87 (t, 2H);

EM(ESI): [M+H]⁺ 560.

Ejemplo 26: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-3-fenil-acrilamida

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 23 excepto porque se usaron 32,3 mg de ácido cinámico en lugar de ácido fenilpropagilico. Se vertió la disolución resultante en agua con hielo tras añadir 4 gotitas de disolución de bicarbonato de sodio saturada obteniendo un sólido. Se disolvió el sólido en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, y se recristalizó la disolución con hexano obteniendo el compuesto del título (35,6 mg, 56%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,77 (m, 4H), 7,56 (m, 5H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 2,96 (t, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 596.

- 10 **Ejemplo 27:** Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido but-2-inoílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 23 excepto porque se usaron 19 mg de ácido 2-butenóico en lugar de ácido fenilpropagilico obteniendo el compuesto del título (11,8 mg, 20%).

- 15 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 1,82 (s, 3H); EM(ESI): [M+H]⁺.

Ejemplo 28: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido but-2-enonílico

- 20 Se añadieron 0,64 ml de piridina a 50 mg del compuesto obtenido (20-1) del ejemplo 20, se enfriaron hasta 0°C y se hicieron reaccionar con 12,5 µl de cloruro de crotonilo disuelto en 0,26 ml de dietil éter durante 4 horas. Se disolvió el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en agua destilada, se lavó con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (12,6 mg, 22%).

- 25 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,56 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,96 (td, 1H), 6,70 (dd, 1H), 5,84 (dd, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,74 (dd, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 534.

Ejemplo 29: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 3-metil-but-2-enonílico

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 28 excepto porque se usaron 14,3 µl de cloruro de 3,3-dimetilacrilóilo en lugar de cloruro de crotonilo. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida tras añadir agua destilada, y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título (47,9 mg, 81,2%).

- 35 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,87 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,34 (d, 2H), 3,69 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,19 (d, 3H), 1,92 (d, 3H); EM(ESI): [M+H]⁺ 548.

Ejemplo 30: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-2-metil-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 28 excepto porque se usaron 13 µl de cloruro de metacrilóilo en lugar de cloruro de crotonilo obteniendo el compuesto del título (14,6 mg, 25,5%).

- 40 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,14 (s, 3H); EM(ESI): [M+H]⁺ 534.

Ejemplo 31: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-2-ciano-acetamida

- 45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usó ácido cianoacético en lugar de ácido metanosulfonilacético y 0,09 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,09 g, 88%).

- 50 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,28 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,41 (q, 2H), 2,59 (t, 2H).

Ejemplo 32: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usó ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico en lugar de ácido metanosulfonilacético y 0,09 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 58%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,67 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 33: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido furan-3-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usó ácido furan-3-carboxílico en lugar de ácido metanosulfonilacético y 0,09 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,06 g, 56%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,30 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 6,85 (t, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,55 (q, 2H), 2,68 (t, 2H).

Ejemplo 34: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usaron ácido 1H-pirazol-4-carboxílico y 0,09 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 en lugar de ácido metanosulfonilacético obteniendo el compuesto del título (0,07 g, 65%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,89 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,76 (t, 2H), 2,81 (t, 2H).

Ejemplo 35: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-benzamida

Se repitió el procedimiento de (20-2) del ejemplo 20 excepto porque se usaron ácido benzoico y 0,05 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 en lugar de ácido metoxiacético obteniendo el compuesto del título (0,03 g, 49%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,82 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 2,73 (t, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 569.

Ejemplo 36: Preparación de éster etílico del ácido N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-oxalámico

Se repitió el procedimiento de (20-2) del ejemplo 20 excepto porque se usaron éster monoetilico del ácido oxálico y 0,09 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 en lugar de ácido metoxiacético, y se sometió a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 37%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,93 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,19 (q, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,22 (t, 3H)

Ejemplo 37: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido ciclopropilcarboxílico

Se repitió el procedimiento de (20-2) del ejemplo 20 excepto porque se usaron ácido ciclopropilcarboxílico y 0,09 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 en lugar de ácido metoxiacético, y se sometió a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,05 g, 49%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,59 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,49 (m, 1H), 0,77 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).

Ejemplo 38: Preparación de éster 2-t-butoxicarbonilamino-1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etilico del ácido acético

Se hicieron reaccionar 1,83 g de ácido 2-acetoxi-3-t-butoxicarbonilamino-propiónico, 2,83 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 30 ml de cloruro de metileno con 1,46 g del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 a temperatura ambiente durante 22 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 2 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión

reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (1,08 g, 47%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,37 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,53 (t, 1H), 5,29 (t, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

5 **Ejemplo 39:** Preparación de éster 1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-2-(2-metoxi-acetilamino)-etilico del ácido acético

(39-1) Preparación de éster 2-amino-1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etilico del ácido acético

10 Se agitaron 0,12 g del compuesto obtenido en el ejemplo 38 disuelto en 3 ml de cloruro de metileno y 3 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 3 ml de cloruro de metileno mientras se añadían 10 ml de bicarbonato de sodio saturado lentamente y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título (0,08 g, 84%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,53 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,02 (s, 3H).

15 (39-2) Preparación de éster 1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-2-(2-metoxi-acetilamino)-etilico del ácido acético

20 Se hicieron reaccionar 0,4 g de ácido metonym acético, 1,69 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,6 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 20 ml de cloruro de metileno con 1,14 g del compuesto obtenido en (39-1) a temperatura ambiente durante 6,5 horas. Se filtró la disolución reaccionada a presión reducida tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,7 g, 54%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,62 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

25 **Ejemplo 40:** Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-hidroxil-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida

Se añadieron 0,5 ml de agua amoniacal a 0,1 g del compuesto obtenido en (39-2) del ejemplo 39 disuelto en 10 ml de metanol, y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se filtró la disolución reaccionada a presión reducida tras añadir agua destilada obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,08 g, 86%).

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,00 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 1,90 (s, 2H).

Ejemplo 41: Preparación de éster t-butílico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-propil)-carbámico

35 Se hicieron reaccionar 0,44 g de ácido 3-t-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico, 0,83 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,29 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 20 ml de cloruro de metileno con 0,43 g del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 a temperatura ambiente durante 18 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 3 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,32 g, 52%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,17 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,83 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,93 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,04 (d, 2H), 0,95 (d, 2H).

45 **Ejemplo 42:** Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-metil-propionamida

(42-1) Preparación de 3-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-2-metil-propionamida

50 Se agitaron 0,24 g del compuesto obtenido en el ejemplo 41 disuelto en 7 ml de cloruro de metileno y 7 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 8 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 4 ml de cloruro de metileno mientras se añadían 20 ml de bicarbonato de sodio saturado lentamente y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,19 g, 96%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 9,84 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 1,12 (d, 3H); EM(ESI): [M+H]⁺ 480,2.

(42-2) Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-2-metil-propionamida

Se hicieron reaccionar 0,02 g de ácido metoxiacético, 0,08 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,03 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 3 ml de cloruro de metileno con 0,05 g del compuesto obtenido en (42-1) a temperatura ambiente durante 46 horas. Se filtró la disolución reaccionada a presión reducida tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,4 g, 70%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,29 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 43: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-2-metil-propionamida

Se hicieron reaccionar 0,03 g de ácido metanosulfonilacético, 0,08 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,03 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 3 ml de cloruro de metileno con 0,05 g del compuesto obtenido en (42-1) del ejemplo 42 a temperatura ambiente durante 46 horas. Se filtró la disolución reaccionada a presión reducida tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,4 g, 64%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,29 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 44: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil)-acrilamida

Se hicieron reaccionar 0,02 g de ácido acrílico, 0,1 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,04 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 5 ml de cloruro de metileno con 0,06 g del compuesto obtenido en (42-1) del ejemplo 42 a temperatura ambiente durante 24 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 2 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,01 g, 15%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,50 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,09 (m, 2H), 5,49 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,13 (d, 3H).

Ejemplo 45: Preparación de éster t-butilico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilaminol]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-1-fenil-etil)-carbámico

Se hicieron reaccionar 1,35 g de ácido 3-t-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico, 1,95 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,69 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 30 ml de cloruro de metileno con 1 g del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 2 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,7 g, 43%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,70 (m, 3H), 6,40 (m, 2H), 6,25 (m, 8H), 4,22 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 1,79 (d, 2H), 0,30 (s, 9H).

Ejemplo 46: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-3-fenil-propionamida

(46-1) Preparación de 3-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-fenil-propionamida

Se agitaron 0,64 g del compuesto obtenido en el ejemplo 45 disuelto en 20 ml de cloruro de metileno y 20 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 5 ml de cloruro de metileno mientras se añadían 20 ml de bicarbonato de sodio saturado lentamente y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,53 g, 98%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,46 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (sa, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,73 (t, 1H), 3,08 (d, 2H).

(46-2) Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-3-fenil-propionamida

Se hicieron reaccionar 0,03 g de ácido metoxiacético, 0,14 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,05 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 5 ml de cloruro de metileno con 0,1 g del compuesto obtenido en (46-1) a temperatura ambiente durante 23 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 2 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,05 g, 45%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,25 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,43 (m, 3H), 7,29 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,94 (m, 2H).

Ejemplo 47: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-3-fenil-propionamida

Se hicieron reaccionar 0,08 g de ácido metanosulfonilacético, 0,21 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,08 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 10 ml de cloruro de metileno con 0,15 g del compuesto obtenido en (46-1) del ejemplo 46 a temperatura ambiente durante 24 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 2 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,1 g, 55%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,29 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,30 (m, 8H), 5,36 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,04 (s, 3H); EM(ESI): [M+H⁺] 662,17.

Ejemplo 48: Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 3-(2-metoxi-acetilamino)-tiofeno-2-carboxílico

Se hicieron reaccionar 0,11 g de ácido 3-(2-metoxi-acetilamino)-tiofeno-2-carboxílico, 0,19 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,1 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 10 ml de cloruro de metileno con 0,1 g del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloruro de metileno 2 veces tras añadir disolución de bicarbonato de sodio saturada, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,02 g, 14%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,58 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Ejemplo 49: Preparación de éster t-butilico del ácido (2-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-carbamoil)-etil)-carbámico

(49-1) Preparación de N⁴-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina

Se repitieron los procedimientos de (1-1) a (1-4) del ejemplo 1 excepto porque se usó 3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamina en lugar de 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina obteniendo el compuesto del título (0,38 g, 56%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 4,06 (sa, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

(49-2) Preparación de éster t-butilico del ácido (2-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-carbamoil)-etil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 19 excepto porque se usaron 0,36 g del compuesto obtenido en (49-1) en lugar del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 obteniendo el compuesto del título (0,28 g, 53%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,92 (sa, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 50: Preparación de 3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

(50-1) Preparación de 3-amino-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

Se repitió el procedimiento de (20-1) del ejemplo 20 excepto porque se usó 1 g del compuesto obtenido en el ejemplo 49 en lugar del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 obteniendo el compuesto del título (0,79 g, 98%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,63 (s, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

(50-2) Preparación de 3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usaron 0,03 g del compuesto obtenido en (50-1) en lugar del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 obteniendo el compuesto del título (0,02 g, 52%).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,20 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (ta, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,72 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (m, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 549,25.

Ejemplo 51: Preparación de N-(2-[4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl]-etil)-acrilamida

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usaron 0,08 g del compuesto obtenido en (50-1) del ejemplo 50 en lugar del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 obteniendo el compuesto del título (0,03 g, 34%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8,74 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,30 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,27 (m, 5H), 1,80 (m, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 483,22.

- 20 Ejemplo 52: Preparación de éster t-butilico del ácido {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoyl]-etil}-carbámico

(52-1) Preparación de N⁴-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina

Se repitieron los procedimientos de (1-1) a (1-4) del ejemplo 1 excepto porque se usó 3-cloro-4-fluoro-fenilamina en lugar de 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamina obteniendo el compuesto del título (1,1 g, 48%).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9,49 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,65 (sa, 2H).

(52-2) Preparación de éster t-butilico del ácido {2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoyl]-etil}-carbámico

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 19 excepto porque se usó 1 g del compuesto obtenido en (52-1) en lugar del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 obteniendo el compuesto del título (0,7 g, 44%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,27 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,44 (t, 1H), 6,87 (ta, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,36 (s, 9H); EM(ESI): [M+H]⁺ 460,02.

Ejemplo 53: Preparación de N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

- 35 (53-1) Preparación de 3-amino-N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-propionamida

Se repitió el procedimiento de (20-1) del ejemplo 20 se repitió excepto porque se usaron 0,55 g del compuesto obtenido en el ejemplo 52 en lugar del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 obteniendo el compuesto del título (0,4 g, 93%).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 8,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,55 (m, 2H).

(53-2) Preparación de N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usaron 0,08 g del compuesto obtenido en (53-1) en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,06 g, 57%).

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,36 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (ta, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,53 (m, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 480,04.

Ejemplo 54: Preparación de N-(2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoyl]-etil)-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usaron 0,1 g del compuesto obtenido en (53-1) del ejemplo 53 en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,09 g, 79%).

- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,96 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,34 (m, 2H), 8,05 (m, 3H), 7,39 (t, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,52 (dd, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,60 (t, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 414,05.

Ejemplo 55: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-bromo-but-2-enonílico

- 10 Se agitaron 293 mg de éster trimetilsilílico del ácido 4-bromo-2-butenóico disuelto en 3 ml de cloruro de metileno durante 2 horas tras añadir 0,12 ml de cloruro de oxalilo y 1 gotita de N,N-dimetilformamida, y se destiló la disolución a presión reducida. Se hizo reaccionar el residuo resultante disuelto en 5 ml de THF con 500 mg del compuesto obtenido (20-1) del ejemplo 20 y 0,21 ml de N,N'-diisopropiletilamina disuelta en 10 ml de THF a 0°C durante 4 horas. Se disolvió el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en agua destilada, se lavó con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente -
- 15 cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (393 mg, 60%).

^1H -RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,57 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,13 (dd, 1H), 3,56 (t, 2H), 2,63 (t, 2H).

Ejemplo 56: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enonílico

- 20 Se enfriaron 1,6 ml de dimetilamina 2 M disuelta en 1 ml de THF hasta 0°C, y se hizo reaccionar durante 19 horas tras añadir 100 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 55 disuelto en 3 ml de THF. Se lavó la disolución reaccionada con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (20,5 mg, 22%).

- 25 ^1H -RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,76 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,11 (d, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,28 (s, 6H).

Ejemplo 57: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-morfolin-4-il-but-2-enonílico

- 30 Se enfriaron 100 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 55 disuelto en 3 ml de THF hasta 0°C, y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 horas tras añadir 0,3 ml de morfina. Se lavó la disolución reaccionada con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (41 mg, 41%).

- 35 ^1H -RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,55 (m, 6H), 2,99 (d, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,34 (s a, 4H).

Ejemplo 58: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-but-2-enonílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 57 excepto porque se usaron 0,18 ml de 1-metilpiperazina en lugar de morfina obteniendo el compuesto del título (20 mg, 38%).

- 40 ^1H -RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,55 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,39 (s a, 4H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 59: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-[(2-hidroxil-etil)-metil-amino]-but-2-enonílico

- 45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 57 excepto porque se usaron 0,13 ml de 2-(metilamino)etanol en lugar de morfina obteniendo el compuesto del título (10 mg, 20%).

^1H -RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,56 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,13 (d, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,18 (s, 3H).

- 50 Ejemplo 60: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-(2-metanosulfonil-etil-amino)-but-2-enonílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 57 excepto porque se usaron 12 mg de 2-metanosulfonil-etilamina en lugar de morfolina obteniendo el compuesto del título (11 mg, 21%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,82 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,07 (d, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,73 (t, 2H).

Ejemplo 61: Preparación de 3-(2-cloro-acetilamida)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

Se enfriaron 0,7 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 disuelto en 10 ml de THF hasta 0°C, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 2 horas tras añadir 0,25 ml de piridina y 0,18 ml de cloruro de cloroacetilo. Se extrajo la disolución reaccionada con acetato de etilo, se lavó con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se eliminó el disolvente a presión reducida y se secó a vacío obteniendo el compuesto del título (0,68 g, 84%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,70 (t, 2H).

Ejemplo 62: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-morfolin-4-il)-acetilamino)-propionamida

Se hicieron reaccionar 0,07 g del compuesto obtenido en el ejemplo 61 disuelto en 5 ml de N,N'-dimetilformamida con 0,04 ml de morfolina y 0,04 g de carbonato de potasio durante 2 horas mientras se calentaba hasta 100°C. Se diluyó la disolución reaccionada con agua destilada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,07 mg, 92%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,51 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,55 (m, 6H), 2,92 (s, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,38 (m, 4H).

Ejemplo 63: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-dimetilamino)-acetilamino)-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,25 ml de disolución de THF 2 M en dimetilamina en lugar de morfolina obteniendo el compuesto del título (0,08 g, 88%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,49 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,15 (s, 6H).

Ejemplo 64: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,06 ml de 1-metilpiperazina en lugar de morfolina obteniendo el compuesto del título (0,07 g, 70%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,48 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,38 (da, 8H), 2,06 (s, 3H)

Ejemplo 65: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(2-metoxi-etilamino)-acetilamino]-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,07 ml de 2-metoxietilamina en lugar de morfolina obteniendo el compuesto del título (0,08 g, 83%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,57 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,66 (m, 4H).

Ejemplo 66: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(2-metanosulfonil-etilamino)-acetilamino]-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,1 g de 2-metanosulfonil-etilamina en lugar de morfolina obteniendo el compuesto del título (0,1 g, 96%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,25 (m, 5H), 2,96 (t, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,62 (t, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 629,11.

Ejemplo 67: Preparación de 3-(2-cloro-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 61 excepto porque se usaron 0,88 g del compuesto obtenido en (50-1) del ejemplo 50 y 0,3 ml de cloruro de cloroacetilo en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,6 g, 58%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,74 (q, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 2H).

Ejemplo 68: Preparación de N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-propionamida

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,09 g del compuesto obtenido en el ejemplo 67 y 0,05 ml de morfolina en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,08 g, 81%).

15 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,94 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,38 (sa, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 3,63 (m, 6H), 2,98 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); EM(ESI): [M+H⁺] 556,24.

Ejemplo 69: Preparación de 3-(2-dimetilamino-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

- 20 Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,08 g del compuesto obtenido en el ejemplo 67 y 0,24 ml de THF 2 M en dimetilamina en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 50%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,85 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 3H).

25 Ejemplo 70: Preparación de N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,07 g del compuesto obtenido en el ejemplo 67 y 0,05 ml de 1-metilpiperazina en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 51%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,83 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,51 (sa, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 71: Preparación de 3-[2-(2-metoxi-etilamino)-acetilamino]-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-metilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

- 35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,07 g del compuesto obtenido en el ejemplo 67 y 0,06 ml de 2-metoxietilamina en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 54%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,87 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 3,66 (q, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); EM(ESI): [M+H⁺] 544,23.

40 Ejemplo 72: Preparación de 3-[2-(2-metanosulfonil-etilamino)-acetilamino]-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,09 g del compuesto obtenido en el ejemplo 67 y 0,11 g de 2-metanosulfonil-etilamina en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,03 g, 29%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,50 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,12 (s, 2H).

Ejemplo 73: Preparación de N-[2-[4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoi]-etil]-acrilamida

(73-1) Preparación de 3-amino-N-[4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-propionamida

Se hicieron reaccionar 150 mg de éster t-butilico del ácido 2-[4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoi]-

etil-carbámico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno con 5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 50 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada durante 30 min., se filtró a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (100 mg, 82%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 8,66 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (dd, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).

(73-2) Preparación de N-{2-[4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida

- 10 Se añadieron 106 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 58 μl de piridina a 40 μl de ácido acrílico disuelto en 3 ml de THF a 0°C , se hicieron reaccionar con 50 mg del compuesto obtenido en (73-1) durante 30 min. mientras se calentaba hasta temperatura ambiente, y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con 9 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (5,2 mg, 9%).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 8,66 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (dd, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,24-6,60 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,64-5,68 (m, 1H), 3,69 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H).

Ejemplo 74: Preparación de 3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-N-[4-(1-fenil-etilamino)-quinazolin-6-il]-propionamida

(74-1) Preparación de 3-amino-N-[4-(1-fenil-etilamino)-quinazolin-6-il]-propionamida

- 20 Se hicieron reaccionar 250 mg de éster t-butilico del ácido 2-[4-(1-fenil-etilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil-carbámico disuelto en 5 ml de cloruro de metileno con 5 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 50 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada durante 30 min., se filtró a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (90 mg, 52%).
- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,79 (dd, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J=7$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3,26 (m, 3H), 2,90 (t, $J=6$ Hz, 2H), 1,7 (d, $J=7$ Hz, 3H).

(74-2) Preparación de 3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-N-[4-(1-fenil-etilamino)-quinazolin-6-il]-propionamida

- 30 Se añadieron 40 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 114 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 41 mg de ácido metanosulfonilacético disuelto en 2 ml de THF, y se hicieron reaccionar con 50 mg del compuesto obtenido en (74-1) a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con 6 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró y se destiló a presión reducida. Se añadieron 5 ml de dietil éter al residuo resultante disuelto en 0,5 ml de metanol obteniendo un sólido, y se filtró el sólido a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (3 mg, 6%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 8,59 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,79-7,68 (m, 2H), 7,22-7,46 (m, 5H), 4,04 (s, 2H), 3,65 (m, 3H), 2,73 (t, $J=6$ Hz, 2H), 1,70 (d, $J=7$ Hz, 3H).

Ejemplo 75: Preparación de N-{2-[4-(1-fenil-etilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida

- 40 Se añadieron 62 μl de piridina y 114 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 41 μl de ácido acrílico disuelto en 3 ml de THF a 0°C , se hicieron reaccionar con 50 mg del compuesto obtenido en (74-2) del ejemplo 74 durante 30 min. mientras se calentaba hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con 9 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (4,8 mg, 10%).

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,47 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J=7$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J=1$ Hz, 1H), 6,29 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 3H), 1,7 (d, $J=7$ Hz, 3H).

Ejemplo 76: Preparación de N-{2-[4-{2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil}-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil}-acrilamida

(76-1) Preparación de 3-amino-N-[4-{2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil}-fenilamino]-quinazolin-6-il]-propionamida

- 50 Se hicieron reaccionar 800 mg de éster t-butilico del ácido [2-(4-{2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil}fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil-carbámico disuelto en 16 ml de cloruro de metileno con 16 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la

disolución reaccionada a presión reducida en 200 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada durante 30 min., se filtró a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (310 mg, 46%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,8 (d, J=9 Hz, 1H), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,33 (d, J=7,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J=9 Hz, 2H), 3,8 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,72-2,92 (m, 10H).

5 (76-2) Preparación de N-[2-(4-{2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil}-fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoyl]-etil-acrilamida

10 Se añadieron 59 µl de piridina y 109 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 39 µl de ácido acrílico disuelto en 3 ml de THF, y se hizo reaccionar la disolución con 150 mg del compuesto obtenido en (76-1) a 0°C durante 30 min. y durante 2 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se extrajo la disolución reaccionada con 6 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (22 mg, 20%).

15 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,66 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,68 (d, J=9 Hz, 2H), 7,33 (d, J=9 Hz, 2H), 6,70 (d, J=9 Hz, 2H), 6,71 (d, J=9 Hz, 2H), 6,22-6,24 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,78 (s, 2H), 3,67 (t, J=1 Hz, 2H), 2,81-2,93 (m, 8H), 2,71 (t, J=1 Hz, 2H).

Ejemplo 77: Preparación de éster t-butilico del ácido {2-[4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoyl]-etil}-carbámico

20 Se hicieron reaccionar 1,1 g de éster t-butilico del ácido 2-[3-ciano-4-(dimetilamino-metilenamino)-fenilcarbamoyl]-etil-carbámico (véase, Journal of Medicinal Chemistry 2004, 44:2719) disuelto en 6 ml de ácido acético con 1,05 g de 1-bencil-1H-indazol-5-ilamina a 60°C durante 3 horas, y se agitó el residuo resultante en 100 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada a temperatura ambiente durante 30 min. Se extrajo la disolución reaccionada con 30 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (810 mg, 66%).

25 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,07-8,11 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 5H), 5,66 (s, 2H), 3,47 (t, J=7 Hz, 2H), 2,67 (t, J=7 Hz, 2H), 1,4 (s, 9H).

Ejemplo 78: Preparación de N-[4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

(78-1) Preparación de 3-amino-N-[4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-propionamida

30 Se hicieron reaccionar 815 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 77 disuelto en 16 ml de cloruro de metileno con 16 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado durante 30 min., se filtró a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (490 mg, 53%).

35 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,11 (d, J=8 Hz, 2H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 5H), 5,67 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,73 (m, 2H).

(78-2) Preparación de N-[4-(1-bencil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

40 Se añadieron 50 µl de piridina y 87 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 63 mg de ácido metanosulfonilacético disuelto en 3 ml de THF a 0°C, se hicieron reaccionar con 50 mg del compuesto obtenido en (78-1) a durante 30 min. mientras se calentaba hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con 6 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró y se destiló a presión reducida. Se añadieron 5 ml de dietil éter al residuo resultante disuelto en 0,5 ml de metanol obteniendo un sólido, y se filtró el sólido a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (11 mg, 17%).

45 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,09-8,12 (m, 3H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 5H), 5,69 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,90 (m, 2H).

Ejemplo 79: Preparación de N-[2-[4-(1-bencil-1H-imidazol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoyl]-etil]-acrilamida

50 Se añadieron 71 µl de piridina y 132 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 47 µl de ácido acrílico disuelto en 3 ml de THF a 0°C, se hicieron reaccionar con 150 mg del compuesto obtenido en (78-1) del ejemplo 78 durante 30 min. mientras se calentaba hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con 6 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se

sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (13 mg, 8%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 3H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,14-7,123 (m, 5H), 6,08-6,18 (m, 2H), 5,56-5,60 (m, 3H), 3,61 (t, J=7 Hz, 2H), 2,68 (t, J=7 Hz, 2H).

5 Ejemplo 80: Preparación de éster t-butilico del ácido {2-[4-(4-fenilcarbamoil-fenilamino)-quinazolin-β-ilcarbamoil]-etil}-carbámico

10 Se hizo reaccionar 1 g de éster t-butilico del ácido 2-[3-ciano-4-(dimetilamino-metilenamino)-fenilcarbamoil]-etil-carbámico (véase, Journal of Medicinal Chemistry 2004, 44:2719) disuelto en 6 ml de ácido acético con 650 mg de 4-amino-N-fenil-benzamida a 60°C durante 3 horas y se agitó el residuo resultante en 100 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada a temperatura ambiente durante 30 min. Se extrajo la disolución reaccionada con 30 ml de acetato de etilo 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (350 mg, 25%).

15 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,92-8,01 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 4H), 7,36 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,14 (t, J=7,5 Hz, 1H), 3,47 (t, J=4 Hz, 2H), 2,65 (t, J=7 Hz, 2H), 1,4 (s, 9H).

Ejemplo 81: Preparación de 4-{6-[3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionilamino]-quinazolin-4-ilamino}-N-fenil-benzamida

(81-1) Preparación de 4-[6-(3-amino-propionilamino)-quinazolin-4-ilamino]-N-fenil-benzamida

20 Se hicieron reaccionar 350 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 80 disuelto en 7 ml de cloruro de metileno con 7 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado durante 30 min., se filtró a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (250 mg, 89%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00-8,07 (m, 4H), 7,80 (s, 2H), 7,73 (d, J=9 Hz, 2H), 7,40 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,18 (t, J=7,5 Hz, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,71 (t, J=7 Hz, 2H).

25 (81-2) Preparación de 4-[6-[3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionilamino]-quinazolin-4-ilamino]-N-fenil-benzamida

30 Se añadieron 32 mg de hidroxil-benzotriazol y 90 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 32 mg de ácido metanosulfonilacético disuelto en 2 ml de THF, y se hicieron reaccionar con 50 mg del compuesto obtenido en (81-1) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con 6 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (10 mg, 16%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,00-8,07 (m, 4H), 7,82 (s, 2H), 7,73 (d, J=9 Hz, 2H), 7,41 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,17 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,67 (t, J=7 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H) 2,77 (t, J=7 Hz, 2H).

Ejemplo 82: Preparación de 4-[6-(3-acriloilamino-propionilamino)-quinazolin-4-ilamino]-N-fenil-benzamida

35 Se añadieron 124 µl de piridina y 228 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 82 µl de ácido acrílico disuelto en 6 ml de THF a 0°C, se hicieron reaccionar con 127 mg del compuesto obtenido en (81-1) del ejemplo 81 durante 30 min. mientras se calentaba hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con 6 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 5 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró y se destiló a presión reducida. Se añadieron 10 ml de dietil éter al residuo resultante disuelto en 0,5 ml de metanol obteniendo un sólido, y se filtró el sólido a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (15 mg, 10%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,00-8,07 (m, 4H), 7,82 (s, 2H), 7,72 (d, J=9 Hz, 2H), 7,40 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,16 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,25-6,27 (m, 2H), 5,61-5,69 (m, 1H), 3,68 (t, J=7 Hz, 2H), 2,73 (t, J=7 Hz, 2H).

Ejemplo 83: Preparación de N-[4-(bifenil-4-ilamino)-quinazolin-6-il]-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

45 (83-1) Preparación de 3-amino-N-[4-(bifenil-4-ilamino)-quinazolin-6-il]-propionamida

50 Se hicieron reaccionar 480 mg de éster t-butilico del ácido 2-[4-(bifenil-4-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil-carbámico (preparado según el procedimiento del ejemplo 80) disuelto en 10 ml de cloruro de metileno con 10 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado durante 30 min., se filtró a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (400 mg, 99%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,89 (d, J=9 Hz, 2H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,65-7,75 (m, 4H),

7,43 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J=7,5 Hz, 1H) 3,32 (t, J=7 Hz, 2H), 2,71 (t, J=7 Hz, 2H).

(83-2) Preparación de N-[4-(bifenil-4-ilamino)-quinazolin-6-il]-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

- 5 Se añadieron 56 mg de hidroxil-benzotriazol y 160 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 58 mg de ácido metanosulfonilacético disuelto en 5 ml de THF, y se hicieron reaccionar con 80 mg del compuesto obtenido en (83-1) a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con 10 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 5 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró y se destiló a presión reducida. Se añadieron 5 ml de dietil éter al residuo resultante disuelto en 0,5 ml de metanol obteniendo un sólido, y se filtró el sólido a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (30 mg, 76%).

- 10 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,84-7,89 (m, 3H), 7,63-7,73 (m, 5H), 7,42 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,34 (t, J=7,5 Hz, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,68 (t, J=7 Hz, 2H), 3,16(s, 3H), 2,77 (t, J=7 Hz, 2H).

Ejemplo 84: Preparación de N-{2-[4-(bifenil-4-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida

- 15 Se añadieron 54 µl de piridina y 100 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 36 µl de ácido acrílico disuelto en 3 ml de THF a 0°C, se hicieron reaccionar con 100 mg del compuesto obtenido en (83-1) del ejemplo 83 durante 30 min. mientras se calentaba hasta temperatura ambiente y se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con 6 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (11 mg, 10%).

- 20 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,78 (d, J=8Hz, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 4H), 7,39 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,25 (t J=7,5 Hz, 1H), 6,16-6,18 (m, 2H), 5,66-5,71 (m, 1H), 3,60 (t, J=7 Hz, 2H), 2,69 (t, J=7 Hz, 2H).

Ejemplo 85: Preparación de N-{2-[4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida

(85-1) Preparación de N⁴-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4,6-diamina

- 25 Se activaron 353 mg de hierro disuelto en disolución de ácido acético al 5% acuosa a 100°C. Se añadieron al mismo gota a gota 450 mg de [3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-[7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-6-nitro-quinazolin-4-il]-amina (véase, Journal of Medicinal Chemistry 2000, 43, 1380) disuelto en una mezcla de acetato de etilo y ácido acético (1:1), y se sometió a reflujo. Se filtró la disolución reaccionada caliente a presión reducida a través de un lecho de Celite, y se lavó el lecho con acetato de etilo. Se lavó el disolvente lavado con disolución de bicarbonato de sodio saturada varias veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (353 mg, 83%).

- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,22 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,28 (s a, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,19 (t, 2H), 3,59 (t, 4H), 2,50 (t, 2H), 2,40 (s a, 4H), 1,99 (m, 2H); EM(ESI): [M+H⁺] 537.

- 35 (85-2) Preparación de N-{2-[4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 4 excepto porque se usaron 250 mg del compuesto obtenido en el ejemplo (85-1) y 60 µl de ácido acrílico en lugar del compuesto obtenido en (2-3) del ejemplo 2 obteniendo el compuesto del título (10 mg, 4%).

- 40 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,73 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,25 (m, 2H), 5,66 (dd, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,71 (t, 4H), 3,67 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,53 (s a, 4H), 2,12 (m, 2H); EM(ESI): [M+H⁺] 662.

Ejemplo 86: Preparación de éster t-butílico del ácido (3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-propil)-carbámico

- 45 Se hicieron reaccionar 1,54 g de ácido 4-t-butoxicarbonilamino-butírico, 2,9 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1,03 g de 1-hidroxilbenzotriazol disuelto en 25 ml de cloruro de metileno con 1,5 g del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadió disolución de bicarbonato de sodio saturada a la disolución reaccionada, y se filtró la disolución resultante a presión reducida obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,9 g, 41%).

- 50 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,20 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,86 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,99 (q, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 87: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-metoxi-acetilamino)-

butiramida

(87-1) Preparación de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

- 5 Se agitaron 0,76 g del compuesto obtenido en el ejemplo 86 disuelto en 22 ml de cloruro de metileno y 22 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en 5 ml de cloruro de metileno mientras se añadían 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado lentamente, y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,62 g, 99%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,58 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (t, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,33 (t, 2H), 1,65 (m, 2H).

- 10 (87-2) Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-metoxi-acetilamino)-butiramida

Se repitió el procedimiento de (20-2) del ejemplo 20 excepto porque se usaron 0,1 g del compuesto obtenido en (87-1) en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida, y se filtró el producto resultante a presión reducida obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,06 g, 53%).

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,28 (s, 1H), 9,78 (sa, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,15 (q, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,77 (m, 2H).

Ejemplo 88: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-metanosulfonil-acetilamino)-butiramida

- 20 Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usaron 0,1 g del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida, y se filtró el producto resultante a presión reducida obteniendo el compuesto del título como un sólido (0,05 g, 40%).

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,41 (s, 1H), 9,85 (sa, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 89: Preparación de 4-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

- 30 Se añadieron 36 µl de piridina, 100 mg del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 y 80 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 30 µl de ácido acrílico disuelto en 2 ml de THF, y se hicieron reaccionar a 0°C durante 5 horas. Se lavó la disolución reaccionada con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (14 mg, 13%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,61 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,22 (m, 2H), 5,65 (dd, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,94 (m, 2H).

- 35 Ejemplo 90: Preparación de N-(3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil)-benzamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 35 excepto porque se usaron 0,06 g del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida obteniendo el compuesto del título (0,05 g, 69%).

- 40 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,95 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (dd, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,58 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,26 (m, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 583.

Ejemplo 91: Preparación de éster etílico del ácido N-(3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil)-oxalámico

- 45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 36 excepto porque se usaron 0,09 g del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida, y se sometió el producto resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,07 g, 65%).

- 50 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,21 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,20 (q, 2H), 3,20 (q, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,24 (t, 3H).

Ejemplo 92: Preparación de (3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil)-amida del ácido ciclopropilcarboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 37 excepto porque se usaron 0,09 g del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida, y se sometió el producto resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,03 g, 30%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,22 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,13 (q, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 0,76 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).

Ejemplo 93: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-ciano-acetilamino)-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 31 excepto porque se usaron 0,06 g del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida, y se sometió el producto resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,03 g, 44%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,40 (t, 2H), 1,84 (m, 2H).

Ejemplo 94: Preparación de (3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil)-amida del ácido furan-3-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 33 excepto porque se usaron 0,06 g del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida, y se sometió el producto resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 56%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,57 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,48 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,04 (m, 2H).

Ejemplo 95: Preparación de (3-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-propil)-amida del ácido 1H-pirazol-4-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 34 excepto porque se usaron 0,09 g del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida, y se sometió el producto resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 37%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,80 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,03 (m, 2H).

Ejemplo 96: Preparación de éster t-butílico del ácido {3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoyl]-propil}-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 86 excepto porque se usaron 0,5 g de N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1, y se sometió el producto resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,39 g, 57%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,21 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 6,84 (ta, 1H), 2,98 (q, 2H), 2,36 (t, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 97: Preparación de N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-4-(2-metanosulfonil-acetilamino)-butiramida

(97-1) Preparación de 4-amino-N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-butiramida

Se repitió el procedimiento de (87-1) del ejemplo 87 excepto porque se usaron 0,08 g del compuesto obtenido en el ejemplo 96 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 86 obteniendo el compuesto del título (0,06 g, 96%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 8,75 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (ta, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

(97-2) Preparación de N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-4-(2-metanosulfonil-acetilamino)-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usaron 0,05 g del compuesto obtenido en (97-1) en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida, y se sometió el producto resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,03 g, 44%).

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,69 (s, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,92 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,52 (t, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,60 (m, 2H); EM(ESI): [M+H⁺] 494,09.

Ejemplo 98: Preparación de 4-acriloilamino-N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-butiramida

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usaron 0,1 g del compuesto obtenido en (97-1) del ejemplo 97 en lugar de 4-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 35%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,26 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,78 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,55 (dd, 1H), 3,19 (q, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,79 (m, 2H); EM(ESI): [M+H⁺] 428,07.

- 15 Ejemplo 99: Preparación de éster t-butilico del ácido (3-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilaminol]-quinazolin-6-il-carbonil}-propil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 86 excepto porque se usaron 1,2 g de N⁴-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1, y se sometió el producto resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (1,58 g, 87%).

- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,17 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,84 (ta, 1H), 2,98 (q, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (t, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 100: Preparación de 4-(2-metanosulfonil-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

- 25 (100-1) Preparación de 4-amino-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

Se repitió el procedimiento de (87-1) del ejemplo 87 excepto porque se usaron 1,51 g del compuesto obtenido en el ejemplo 99 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 86 obteniendo el compuesto del título (1,21 g, 98%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 12,60 (sa, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 2,17 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

- 30 (100-2) Preparación de 4-(2-metanosulfonil-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 88 excepto porque se usaron 0,1 g del compuesto obtenido en (100-1) en lugar del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 32%).

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,22 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,39 (ta, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,19 (q, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,39 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 1,78 (m, 2H); EM(ESI) [M+H⁺] 563,19.

Ejemplo 101: Preparación de 4-acriloilamino-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

- 40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 89 excepto porque se usaron 0,15 g del compuesto obtenido en (100-1) del ejemplo 100 en lugar del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 obteniendo el compuesto del título (0,03 g, 18%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,64 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,38 (t, 2H), 2,52 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 1,96 (m, 2H); EM(ESI): [M+H⁺] 497,19.

- 45 Ejemplo 102: Preparación de 4-(2-cloro-acetilamino)-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 61 excepto porque se usaron 0,3 g del compuesto obtenido en (87-1) del ejemplo 87 en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,33 g, 95%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,63 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,36 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 103: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-butiramida

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 62 excepto porque se usaron 0,04 g del compuesto obtenido en el ejemplo 102 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,02 g, 42%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,61 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,50 (m, 6H), 1,95 (m, 2H).

- 10 Ejemplo 104: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-dimetilamino-acetilamino)-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 63 excepto porque se usaron 0,04 g del compuesto obtenido en el ejemplo 102 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,02 g, 45%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,97 (m, 2H).

- 15 Ejemplo 105: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 64 excepto porque se usaron 0,02 g del compuesto obtenido en el ejemplo 102 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,01 g, 10%).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,63 (sa, 4H), 2,46 (t, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,43 (s, 3H).

Ejemplo 106: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-[2-(2-metoxi-etilamino)-acetilamino]-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 65 excepto porque se usaron 0,07 g del compuesto obtenido en el ejemplo 102 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,02 g, 28%).

- 25 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,61 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 107: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-[2-(2-metanosulfonil-etilamino)-acetilamino]-butiramida

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 66 excepto porque se usaron 0,09 g del compuesto obtenido en el ejemplo 102 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 61 obteniendo el compuesto del título (0,02 g, 20%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,60 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,27 (s, 2H), 3,05 (m, 5H), 2,50 (t, 2H), 1,98 (m, 2H).

- 35 Ejemplo 108: Preparación de 4-(2-cloro-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

Se enfrió 1 g del compuesto obtenido en (100-1) del ejemplo 100 disuelto en 20 ml de THF hasta 0°C, y se hizo reaccionar con 0,4 ml de piridina y 0,3 ml de cloruro de cloroacetilo a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió disolución de bicarbonato de sodio saturada a la disolución reaccionada, y se extrajo la disolución resultante con cloroformo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida. Se secó a vacío el residuo resultante obteniendo el compuesto del título (0,4 g, 35%).

- 40 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 9,89 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,42 (m, 5H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (m, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 519,08.

Ejemplo 109: Preparación de N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-morfolin-4-il-acetilamino)-butiramida

- 45 Se hicieron reaccionar 0,07 g del compuesto obtenido en el ejemplo 108 disuelto en 5 ml de N,N-dimetilformamida con 0,02 ml de morfolina y 0,04 g de carbonato de potasio durante 10 horas mientras se calentaba hasta 100°C. Se diluyó la disolución reaccionada con agua destilada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título

(0,03 g, 38%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,35 (t, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,48 (m, 9H), 2,22 (s, 3H), 1,94 (m, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 570,28.

- 5 Ejemplo 110: Preparación de 4-(2-dimetilamino-acetilamino)-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 109 excepto porque se usó THF 2 M en dimetilamina en lugar de morfolina obteniendo el compuesto del título (0,03 g, 37%).

- 10 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 10,27 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (sa, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 111: Preparación de N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetilamino]-butiramida

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 109 excepto porque se usó 1-metil-piperazina en lugar de morfolina obteniendo el compuesto del título (0,05 g, 56%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 10,22 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,57 (sa, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,40 (m, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,92 (m, 2H).

- 20 Ejemplo 112: Preparación de 4-[2-(2-metanosulfonil-etilamino)-acetilamino]-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 109 excepto porque se usó 2-metanosulfoniletilamina en lugar de morfolina obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 33%).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 9,83 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

Ejemplo 113: Preparación de 4-[2-(2-metoxi-etilamino)-acetilamino]-N-{4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 109 excepto porque se usó 2-metoxietilamina en lugar de morfolina obteniendo el compuesto del título (0,05 g, 60%).

- 30 ¹H-RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 10,27 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,35 (s, 5H), 2,78 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,91 (m, 2H).

Ejemplo 114: Preparación de éster t-butilico del ácido (4-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-butil)-carbámico

- 35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 19 excepto porque se usaron 0,4 g de ácido 5-t-butoxicarbonilamino-pentanoico en lugar de ácido 3-t-butoxicarbonilamino-propiónico obteniendo el compuesto del título (0,6 g, 40%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,19 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

- 40 Ejemplo 115: Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 5-(2-metoxi-acetilamino)-pentanoico

(115-1) Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 5-amino-pentanoico

- 45 Se repitió el procedimiento de (20-1) del ejemplo 20 excepto porque se usaron 0,42 g del compuesto obtenido en el ejemplo 114 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 19 obteniendo el compuesto del título (0,34 g, 98%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,25 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,37 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,42 (m, 2H).

(115-2) Preparación de (4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il)-amida del ácido 5-(2-metoxi-

acetilamino)-pentanoico

Se repitió el procedimiento de (20-2) del ejemplo 20 excepto porque se usaron 0,09 g del compuesto obtenido en (115-1) en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,06 g, 59%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,20 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,13 (q, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 116: Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-pentilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 5-(2-metanosulfonil-acetilamino)-pentanoico

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usaron 0,09 g del compuesto obtenido en (115-1) del ejemplo 115 en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,05 g, 45%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,19 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

- 15 Ejemplo 117: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 21 excepto porque se usaron 0,19 ml de ácido metiltioacético en lugar de ácido metanosulfonilacético obteniendo el compuesto del título (520 mg, 87%).

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,31 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08 (s, 2H), 2,61 (t, 2H).

Ejemplo 118: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

- 25 Se hicieron reaccionar 100 mg del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 disuelto en 5 ml de THF y 5 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada con 40 mg de m-CPBA a temperatura ambiente durante 27 horas, y se diluyó la disolución reaccionada con agua destilada y cloroformo, y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título como un sólido (80 mg, 78%).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,23 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,60 (dd, 2H), 3,39 (q, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,52 (t, 2H); EM(ESI): [M+H]⁺ 569,99.

Ejemplo 119: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-propionamida

- 35 Se hicieron reaccionar 80 mg del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 disuelto en 3 ml de THF a 0°C con 0,03 mg de piridina y 0,03 ml de ácido trifluoroacético anhidro durante 4 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se diluyó la disolución reaccionada con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (40 mg, 42%).

- 40 $^1\text{H-RMN}$ (CD₃OD, 300MHz): δ 8,58 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,74 (t, 2H).

Ejemplo 120: Preparación de 3-acetilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 119 excepto porque se usaron 0,03 ml de ácido acético anhidro en lugar de ácido trifluoroacético obteniendo el compuesto del título (60 mg, 69%).

- 45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,25 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 121: Preparación de éster (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-carbamoi)-etilcarbamoi)-metílico del ácido acético

- 50 Se repitió el procedimiento del ejemplo 119 excepto porque se usaron 0,03 ml de cloruro de acetoxiacetilo en lugar

de ácido trifluoroacético obteniendo el compuesto del título (80 mg, 74%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,35 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,10 (s, 3H).

- 5 Ejemplo 122: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-acetilamino]-propionamida

10 Se hicieron reaccionar 44 mg de hidruro de sodio (al 60%, suspensión oleosa) disuelto en 2 ml de THF con 0,03 ml de dimetiletanol durante 30 min., se añadieron al mismo 100 mg del compuesto obtenido (20-1) del ejemplo 20 disuelto en 5 ml de THF a 0°C y se hizo reaccionar la disolución resultante durante 3 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se diluyó la disolución reaccionada con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (70 mg, 64%).

15 ¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,53 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 123: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(3-etil-ureido)-propionamida

20 Se hicieron reaccionar 80 mg del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 disuelto en 5 ml de cloroformo con 0,02 ml de isocianato de etilo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se sometió la mezcla de reacción a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (70 mg, 77%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,26 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,88 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 0,94 (t, 3H).

25 Ejemplo 124: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(3-fenil-ureido)-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 123 excepto porque se usaron 0,02 ml de isocianato de fenilo en lugar de isocianato de etilo obteniendo el compuesto del título (73 mg, 73%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,40 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,30 (m, 8H), 6,92 (m, 2H), 6,39 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,42 (q, 2H), 2,60 (t, 2H).

30 Ejemplo 125: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(3-furan-2-ilmetil-ureido)-propionamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 123 excepto porque se usaron 0,02 ml de isocianato de furfurilo en lugar de isocianato de etilo obteniendo el compuesto del título (80 mg, 80%).

35 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300MHz): δ 10,34 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,05 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,56 (m, 2H).

Ejemplo 126: Preparación de éster metílico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-carbámico

40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 119 excepto porque se usaron 0,02 ml de cloroformiato de metilo en lugar de isocianato de etilo obteniendo el compuesto del título (60 mg, 67%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,64 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 2,66 (t, 2H).

Ejemplo 127: Preparación de éster fenílico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-carbámico

45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 119 excepto porque se usaron 0,03 ml de cloroformiato de fenilo en lugar de isocianato de etilo obteniendo el compuesto del título (20 mg, 20%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300MHz): δ 8,54 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,98 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,68 (t, 2H).

Ejemplo 128: Preparación de éster bencilico del ácido (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-

ilcarbamoil}-etil)-carbámico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 119 excepto porque se usaron 0,04 ml de cloroformiato de bencilo en lugar de isocianato de etilo obteniendo el compuesto del título (50 mg, 49%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 10,27 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,38 (q, 2H), 2,60 (t, 2H).

Ejemplo 129: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida

(129-1) Preparación de 3-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

- 10 Se hicieron reaccionar 350 mg de éster t-butilico del ácido 2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-carbámico disuelto en 7 ml de cloruro de metileno con 7 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida con 50 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada durante 30 min., se filtró a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (280 mg, 97%).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD, 300 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,92-7,94 (m, 2H), 7,72-7,78 (m, 3H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,40 (t, J=5 Hz, 1H), 7,19 (d, J=9 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,53 (sa, 2H), 2,65 (sa, 2H).

(129-2) Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida

- 20 Se añadieron 30 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 85 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 17 μl de ácido metoxiacético disuelto en 3 ml de THF, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas tras añadir 50 mg del compuesto obtenido en (129-1). Se extrajo la disolución reaccionada con acetato de etilo 3 veces tras añadir 5 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se destiló a presión reducida y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (15 mg, 26%).

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD, 300 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,71-8,75 (m, 2H), 8,08-8,11 (m, 2H), 7,92-7,95 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 7,63 (t, J=5 Hz, 1H), 7,39 (d, J=9 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,85 (t, J=6 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,93 (sa, 2H).

Ejemplo 130: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

- 30 Se añadieron 56 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 85 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 31 mg de ácido metanosulfonilacético disuelto en 2 ml de THF, y se hizo reaccionar la disolución a temperatura ambiente durante 12 horas tras añadir 50 mg del compuesto obtenido en (129-1) del ejemplo 129. Se extrajo la disolución reaccionada con 10 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 5 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (5,2 mg, 8%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD, 300 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 8,54 (sa, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,70 - 7,75 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,39 (t, J = 5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,64 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,72 (t, J= 6 Hz, 2H).

Ejemplo 131: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida

- 40 Se añadieron 85 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 46 μl de piridina a 31 μl de ácido acrílico disuelto en 3 ml de THF, y se hicieron reaccionar con 100 mg del compuesto obtenido en (129-1) del ejemplo 129 a 0°C durante 30 min. Se extrajo la disolución reaccionada con 6 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (7 mg, 6%).

$^1\text{H-RMN}$ (CD $_3$ OD, 300 MHz): δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (sa, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,89-7,94 (m, 2H), 7,72-7,76 (m, 3H), 7,64 (dd, J=6,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J=5 Hz, 1H), 7,17 (d, J=9 Hz, 1H), 6,24-6,26 (m, 2H), 5,66-5,68 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,69 (t, J=6 Hz, 2H), 2,76 (t, J=6 Hz, 2H).

- 50 Ejemplo 132: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida

(132-1) Preparación de 3-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida

Se hicieron reaccionar 280 mg de éster t-butilico del ácido 2-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil-carbámico disuelto en 6 ml de cloruro de metileno con 6 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agitó el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida con 50 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada durante 30 min., se filtró a presión reducida y se secó obteniendo el compuesto del título (220 mg, 96%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,69 (sa, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (sa, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (d, J=8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,63 (dd, J=9, 2,5 Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,19 (d, J=9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,30 (sa, 2H), 2,63 (sa, 2H).

(132-2) Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metoxi-acetilamino)-propionamida

Se añadieron 30 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 85 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 17 µl de ácido metoxiacético disuelto en 3 ml de THF, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas tras añadir 50 mg del compuesto obtenido en (132-1). Se extrajo la disolución reaccionada con 10 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 5 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (5 mg, 9%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,69 (sa, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (sa, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (d, J=8 Hz, 1H), 7,90 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 7,63 (dd, J=9, 2,5 Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,19 (d, J=9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,30 (sa, 2H), 2,63 (sa, 2H).

Ejemplo 133: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-(2-metanosulfonil-acetilamino)-propionamida

Se añadieron 56 mg de 1-hidroxilbenzotriazol y 85 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 31 mg de ácido metanosulfonilacético disuelto en 2 ml de THF, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas tras añadir 50 mg del compuesto obtenido en (132-1) del ejemplo 132. Se extrajo la disolución reaccionada con 10 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 5 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente-cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (16 mg, 25%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (d, J=2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,21 (d, J=8 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,85 (dd, J=9, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (sa, 1H), 7,43 (d, J=9 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,71 (t, J=6 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,79 (t, J=6 Hz, 2H).

Ejemplo 134: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil-acrilamida

Se añadieron 46 µl de piridina y 85 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 31 µl de ácido acrílico disuelto en 3 ml de THF a 0°C, se hicieron reaccionar con 100 mg del compuesto (132-1) del ejemplo 132 durante 30 min., y se agitó durante 2 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se extrajo la disolución reaccionada con 6 ml de acetato de etilo 3 veces tras añadir 4 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (20 mg, 18%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,86 (sa, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (sa, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,21 (d, J=8 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,85 (dd, J=9, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (sa, 1H), 7,43 (d, J=9 Hz, 1H), 6,37-6,44 (m, 2H), 5,82-5,86 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,87 (t, J=6 Hz, 2H), 2,94 (t, J=6 Hz, 2H).

Ejemplo 135: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetilamino]-propionamida

Se hicieron reaccionar 0,04 ml de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético, 0,05 g de 1-hidroxilbenzotriazol y 0,13 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida disuelto en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 21 horas tras añadir 0,08 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20. Se extrajo la disolución reaccionada con cloroformo 2 veces tras añadir bicarbonato de sodio saturado, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,07 g, 71%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,62 (t, 2H).

Ejemplo 136: Preparación de (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 140 excepto porque se usaron 0,05 g de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-(2-metoxietoxi)acético obteniendo el compuesto del título (0,05 g, 51%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,56 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,57 (s, 3H).

5 Ejemplo 137: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-metanosulfanil-acetilamino)-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 135 excepto porque se usaron 0,3 g del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 y 0,11 ml de ácido metiltioacético obteniendo el compuesto del título (0,3 g, 85%).

10 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,96 (t, 2H).

Ejemplo 138: Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-(2-metanosulfanil-acetilamino)-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 118 excepto porque se usaron 0,11 g del compuesto obtenido en el ejemplo 137 en lugar del compuesto obtenido en el ejemplo 117 obteniendo el compuesto del título (70 mg, 61%).

15 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,57 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,51 (t, 2H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 139: Preparación de N-[2-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-metil-carbamoyl)-etil]-acrilamida

20 (139-1) Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-formamida

Se hicieron reaccionar 2 g del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 y 0,78 ml de ácido fórmico disuelto en 20 ml de diclorometano con 1,64 ml de piridina y 3,88 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró la disolución reaccionada a presión reducida tras añadir bicarbonato de sodio saturado obteniendo el compuesto del título como un sólido (1,8 g, 84%).

25 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,64 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 5,21 (s, 2H).

(139-2) Preparación de N⁴-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-N6-metil-quinazolin-4,6-diamina

30 Se añadió 1 g del compuesto obtenido en (139-1) disuelto en 20 ml de THF a 0,45 g de hidruro de litio y aluminio disuelto en 5 ml de THF a 0°C, y se hicieron reaccionar durante 4 horas mientras se calentaba la disolución lentamente hasta 60°C. Se secó la disolución reaccionada sobre sulfato de magnesio tras añadir 0,5 ml de agua destilada, 2,8 ml de disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 N y 1 ml de agua destilada secuencialmente, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,6 g, 62%).

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,98 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,96 (s, 3H).

(139-3) Preparación de éster t-butilico del ácido [2-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-metil-carbamoyl)-etil]-carbámico

40 Se hicieron reaccionar 0,55 g del compuesto obtenido en (139-2) y 1,02 g de ácido 3-t-butoxicarbonilamino-propiónico disuelto en 15 ml de piridina con 1,29 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a temperatura ambiente durante 2 horas. Se destiló la disolución reaccionada a presión reducida para eliminar el disolvente y se añadió bicarbonato de sodio saturado a la misma. Se extrajo el producto resultante con cloroformo 2 veces, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,62 g, 80%).

45 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,78 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 1,25 (s, 9H).

(139-4) Preparación de 3-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-N-metil-propionamida

50 Se agitaron 0,58 g del compuesto obtenido en (139-3) disuelto en 10 ml de diclorometano y 10 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 1 hora. Se disolvió el residuo obtenido de la destilación de la disolución reaccionada a presión reducida en una pequeña cantidad de diclorometano y se agitó mientras se añadía

bicarbonato de sodio saturado. Se extrajo la disolución resultante con cloroformo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (0,4 g, 83%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,37 (m, 2H); EM(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480.

(139-5) Preparación de N-[2-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-etil-carbamoi)-etil]-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usaron 0,5 g del compuesto obtenido en (139-4) en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,25 g, 45%).

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,30 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,98 (m, 3H), 6,15 (m, 2H), 5,63 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,55 (t, 2H).

Ejemplo 140: Preparación de N-[2-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-etil-carbamoi)-etil]-acrilamida

- 15 Se repitió el procedimiento de (139-5) del ejemplo 139 excepto porque se usó 3-amino-N-[4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il]-N-etil-propionamida en lugar del compuesto obtenido en (139-4) del ejemplo 139 obteniendo el compuesto del título (15 mg, 5%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,21 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,71 (ta, 1H), 6,18 (m, 2H), 5,67 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,09 (t, 3H).

- 20 Ejemplo 141: Preparación de N-[2-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-(3-dimetilamino-propil)-carbamoi)-etil]-acrilamida

(141-1) Preparación de N-[4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il]-acrilamida

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usaron 8,8 g del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 en lugar del compuesto obtenido en (139-4) del ejemplo 139 obteniendo el compuesto del título (5 g, 50%).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 10,77 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,86-7,92 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,32-7,46 (m, 4H), 6,61-6,65 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,39 (s, 2H).

(141-2) Preparación de N-[4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il]-3-dimetilamino-propionamida

- 30 Se añadieron 6 ml de THF 2 M en dimetilamina a 534 mg del compuesto obtenido en (141-1) y 113 mg de ácido p-toluenosulfónico disuelto en 15 ml de THF, y se hicieron reaccionar durante 5 horas mientras se calentaba la disolución lentamente hasta 50°C. Se enfrió la disolución reaccionada hasta temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo 3 veces tras añadir bicarbonato de sodio saturado, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (0,4 g, 68%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,33 (s, 6H).

(141-3) Preparación de N^4 -[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]- N^6 -(3-dimetilamino-propil)-quinazolin-4,6-diamina

- 40 Se repitió el procedimiento de (139-2) del ejemplo 139 excepto porque se usaron 0,13 g del compuesto obtenido en (141-2) en lugar del compuesto obtenido en (139-1) del ejemplo 139 obteniendo el compuesto del título (0,12 g, 93%).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,19 (ta, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,83 (m, 2H).

(141-4) Preparación de N-[2-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-(3-dimetilamino-propil)-carbamoi)-etil]-acrilamida

- 45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 139 excepto porque se usaron 335 mg del compuesto obtenido en (141-3) en lugar del compuesto obtenido en (139-2) del ejemplo 139 obteniendo el compuesto del título (80 mg, 23%).

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,55 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,14 (m, 2H), 5,57 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,24 (s, 6H), 1,77 (m, 2H).

Ejemplo 142: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-N-metil-acrilamida

(142-1) Preparación de N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-metilamino-propionamida

- 5 Se repitió el procedimiento de (141-2) del ejemplo 141 excepto porque se usó metilamina en lugar de dimetilamina obteniendo el compuesto del título (0,41 g, 96%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,56 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,34 (s, 3H).

(142-2) Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-N-metil-acrilamida

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usaron 0,38 g del compuesto obtenido en (142-1) en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (0,04 g, 10%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,08 (sa, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,87 (t, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,79 (t, 2H).

- 15 **Ejemplo 143:** Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-N-metil-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usó N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-metilamino-propionamida en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (80 mg, 14%).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 8,38 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,66 (t, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,61 (t, 2H).

Ejemplo 144: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-acrilamida

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usó 3-amino-N-{4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-propionamida en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (47 mg, 12%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,61 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,19 (m, 2H), 5,62 (dd, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,51 (s, 3H).

- 30 **Ejemplo 145:** Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilol-pirrolidin-2-carboxílico

(145-1) Preparación de sal de clorhidrato de [3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-{(6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se repitió el procedimiento de (1-3) del ejemplo 1 excepto porque se usaron 3,13 g del compuesto obtenido en (1-2) del ejemplo 1 y 2,99 g de 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina en lugar de 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-fenilamina obteniendo el compuesto del título (5 g, 88%).

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 5,41 (s, 2H).

(145-2) Preparación de N⁴-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento de (1-4) del ejemplo 1 excepto porque se usaron 4,5 g del compuesto obtenido en (145-1) en lugar del compuesto obtenido en (1-3) del ejemplo 3 obteniendo el compuesto del título (2 g, 47%).

- 40 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 5,41 (s, 2H), 5,56 (sa, 2H), 5,27 (s, 2H).

(145-3) Preparación de éster t-butilico del ácido (2S)-2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-pirrolidin-1-carboxílico

- 45 Se repitió el procedimiento de (1-5) del ejemplo 1 excepto porque se usaron 414 mg de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en lugar de ácido 2-t-butoxicarbonilamino-etanoico y 368 mg del compuesto obtenido en (145-2) obteniendo el compuesto del título (200 mg, 35%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,69 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,63

(dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,43 (m, 9H).

(145-4) Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico

- 5 Se repitió el procedimiento de (2-3) del ejemplo 2 excepto porque se usaron 200 mg del compuesto obtenido en (145-3) en lugar del compuesto obtenido en (1-5) del ejemplo 1 obteniendo el compuesto del título (130 mg, 79%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,57 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,93 (m, 3H), 7,75 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,80-2,20 (m, 4H).

(145-5) Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 18 excepto porque se usó el compuesto obtenido en (145-4) en lugar del compuesto obtenido en (16-1) del ejemplo 16 obteniendo el compuesto del título (32 mg, 22%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,65 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,88-7,93 (m, 3H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,65 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,55-6,79 (m, 1H), 6,30 (dd, 1H), 5,80 (dd, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,60-4,70 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,26 (m, 4H).

- 15 Ejemplo 146: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-(1-oxo-butin-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 18 excepto porque se usó ácido 2-butinoico en lugar de ácido acrílico obteniendo el compuesto del título (43 mg, 13%).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,70 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 5,77 (t, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 1,92 - 2,13 (m, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 147: Preparación de {4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó N⁴-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina como material de partida obteniendo el compuesto del título (250 mg, 66%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,59 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 (sa, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,51 (sa, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,39 (dd, 1H), 5,78 (dd, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (m, 1H).

- 30 Ejemplo 148: Preparación de éster (3R,5S)-1-acriloil-5-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-pirrolidin-3-ílico del ácido acético

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido (2S,4R)-4-acetoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (300 mg, 46%).

- 35 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (sa, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,08 (t, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (d, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 149: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-hidroxil-pirrolidin-2-carboxílico

- 40 Se añadieron 0,32 ml de agua amoniacal a 130 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 148 diluido con 10 ml de metanol, y se sometió a reflujo la disolución con agitación a 80°C durante 26 horas. Se enfrió la disolución reaccionada hasta temperatura ambiente y se filtró a presión reducida obteniendo un sólido. Se sometió el sólido a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (80 mg, 66%).

- 45 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,48 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,12 (t, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 1H).

Ejemplo 150: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-etilsulfanil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido (2S,4R)-4-etilsulfanil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el

compuesto del título (70 mg, 36%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,35 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (sa, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,70 (m, 5H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,82 (dd, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,92 (t, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,33 (t, 3H).

- 5 Ejemplo 151: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido (2S,4R)-4-dimetilamino-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (60 mg, 25%).

- 10 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,28 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,76 (m, 6H), 7,56 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,55 (m, 2H), 5,89 (dd, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,58 (m, 1H).

Ejemplo 152: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó N⁴-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (145-2) del ejemplo 145 obteniendo el compuesto del título (19 mg, 14%).

- 20 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,72 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,35 (dd, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 4H).

Ejemplo 153: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

- 25 Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó N⁴-[3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (145-2) del ejemplo 145 obteniendo el compuesto del título (8,3 mg, 10%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,60 (m, 3H), 7,94 (dd, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,20 (m, 4H).

Ejemplo 154: Preparación de 2-(1-acriloil-pirrolidin-2-il)-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-acetamida

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster t-butilico del ácido 2-carboximetil-pirrolidin-1-carboxílico (véase, J. Med. Chem. 1991, 34(2):717) en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (50 mg, 13%).

- 35 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,23 (s a, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (s a, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,65-7,83 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,48 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,11 (m, 4H).

Ejemplo 155: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-pirrolidin-3-carboxílico

- 40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido pirrolidin-1,3-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (29 mg, 10%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,59 (m, 3H), 7,61-7,76 (m, 5H), 7,45 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,32 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,88 (s a, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H).

Ejemplo 156: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-carboxílico

- 45 Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (35 mg, 11%).

- 50 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 5,73 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,70 (s a, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,82 (m, 4H).

Ejemplo 157: Preparación de {4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (145-2) del ejemplo 145 obteniendo el compuesto del título (170 mg, 29%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,79 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,01 (m, 3H).

Ejemplo 158: Preparación de [4-(3-etinil-fenilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó N⁴-(3-etinil-fenil)-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (145-2) del ejemplo 145 obteniendo el compuesto del título (69 mg, 10%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,32 (s a, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,08 (dd, 1H), 5,66 (dd, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 1,96 (m, 4H).

Ejemplo 159: Preparación de [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó N⁴-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (145-2) del ejemplo 145 obteniendo el compuesto del título (109 mg, 19%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,38 (s a, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,81 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 6,16 (dd, 1H), 5,70 (dd, 1H), 4,60 (t, 1H), 3,69 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 160: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-etanosulfonil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido (2S,4R)-4-etanosulfonil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (10 mg, 9%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,42 (m, 3H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,32 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 1,32 (t, 3H).

Ejemplo 161: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido (2S,4R)-4-metoxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (70 mg, 42%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,96 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,01 (t, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,48 (m, 1H).

Ejemplo 162: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-3-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (130 mg, 43%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,63 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,43 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,43 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,70 (m, 3H).

Ejemplo 163: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidin-3-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido azetidin-1,3-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (85 mg, 34%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,8 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,49 (t, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,29 (m, 3H), 3,49 (m, 1H).

Ejemplo 164: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-2-carboxílico

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido piperidin-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (67 mg, 19%).

10 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,27 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76 (t, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 5,85 (dd, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,25 (t, 1H), 2,30 (d, 0 1H), 1,58-2,03 (m, 6H).

Ejemplo 165: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

(165-1) Preparación de 4-cloro-7-fluoro-6-nitro-quinazolina

- 15 Se llevó a cabo la preparación del compuesto según los ejemplos de la publicación de patente internacional WO 00/031048.

(165-2) Preparación de sal de clorhidrato de [3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(7-fluoro-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

Se agitaron 72 g del compuesto obtenido en (165-1) y 74 g de 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina a 100°C durante 17 horas tras añadir 1.000 ml de isopropanol. Se enfrió la disolución reaccionada, se filtró a presión reducida, se lavó con acetona y se secó a 40°C durante 15 horas obteniendo el compuesto del título (118 g, 91%).

- 20 (165-3) Preparación de N⁴-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-fluoro-quinazolin-4,6-diamina

Se repitió el procedimiento de (1-4) del ejemplo 1 excepto porque se usaron 1,5 g del compuesto obtenido en (165-2) en lugar del compuesto obtenido en (1-3) del ejemplo 1 obteniendo el compuesto del título (1,3 g, 91%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

- 25 (165-4) Preparación de éster t-butilico del ácido (2S)-2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-pirrolidin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento de (145-3) del ejemplo 145 excepto porque se usaron 1,74 g de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y 0,8 g del compuesto obtenido en (165-3) en lugar del compuesto obtenido en (145-2) del ejemplo 145 obteniendo el compuesto del título (1,1 g, 89%).

- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 9,49 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 1,80-2,18 (m, 6H).

(165-5) Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico

- 35 Se repitió el procedimiento de (145-4) del ejemplo 145 excepto porque se usaron 1,1 g del compuesto obtenido en (165-4) en lugar del compuesto obtenido en (145-3) del ejemplo 145 obteniendo el compuesto del título (0,8 g, 90%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,40 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,61 (m, 2H).

- 40 (165-6) Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento de (145-5) del ejemplo 145 excepto porque se usaron 474 mg del compuesto obtenido en (165-5) en lugar del compuesto obtenido en (145-5) del ejemplo 145 obteniendo el compuesto del título (260 mg, 49%).

- 45 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,03-2,30 (m, 4H).

Ejemplo 166: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido

(2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

(166-1) Preparación de [3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(7-metoxi-6-nitro-quinazolin-4-il)-amina

- 5 Se añadieron 100 ml de dimetilsulfóxido y 5,84 g de metóxido de sodio a 5 g del compuesto obtenido en (165-2) del ejemplo 165, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agitó el producto resultante durante 30 min. tras añadir agua, se filtró a presión reducida y se secó a 40°C obteniendo el compuesto del título (4,7 g, 99%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

(166-2) Preparación de N⁴-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina

- 10 Se sometieron a reflujo 3 g de hierro con agitación a 100°C durante 1 hora tras añadir 100 ml de disolución de etanol acuosa al 50% y 0,358 ml de HCl, se sometió a reflujo la mezcla con agitación tras añadir 4,7 g del compuesto obtenido en (166-1) durante 1 hora. Se filtró el producto resultante a presión reducida a través de un lecho de Celite, y se lavó el lecho con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se destiló a presión reducida obteniendo el compuesto del título (3,4 g, 79%).

- 15 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

(166-3) Preparación de éster t-butílico del ácido (2S)-2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-pirrolidin-1-carboxílico

- 20 Se añadieron 3,75 g de éster 1-t-butílico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y 30 ml de piridina a 3,4 g del compuesto obtenido en (166-2), y se agitó la mezcla durante 5 horas tras añadir 3,53 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Se extrajo la disolución reaccionada con acetato de etilo tras añadir agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (3,4 g, 68%).

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 9,49 (d, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,80-2,18 (m, 6H).

(166-4) Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico

- 30 Se añadieron 60 ml de cloruro de dimetileno y 60 ml de ácido trifluoroacético a 3,3 g del compuesto obtenido en (166-3). Tras 4 horas, se destiló la disolución reaccionada a presión reducida, se destiló con una pequeña cantidad de agua y se neutralizó con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se filtró al disolución a presión reducida y se secó a 40°C durante 15 horas obteniendo el compuesto del título (2,8 g, 99%).

- 35 ¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,46 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,64 (m, 2H).

(166-5) Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

- 40 Se hicieron reaccionar 0,489 ml de ácido acrílico disuelto en 50 ml de THF con 1,77 ml de piridina, 1,37 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1,8 g del compuesto obtenido en (166-4) durante 4 horas. Se diluyó la disolución reaccionada con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (743 mg, 37%).

- 45 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,76 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 2,03-2,27 (m, 4H).

Ejemplo 167: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó ácido 3-t-butoxicarbonilamino-propiónico en lugar de éster 1-t-butílico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (80 mg, 21%).

- 50 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,85 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 5,69 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,69 (t, 2H), 2,01 (t, 2H).

Ejemplo 168: Preparación de {7-metoxi-4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (230 mg, 23%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,85 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,67 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,89 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (m, 3H).

Ejemplo 169: Preparación de 2-(1-acriloil-pirrolidin-2-il)-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-acetamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó éster t-butilico del ácido 2-carboximetil-pirrolidin-1-carboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (72 mg, 14%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,56 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,69 (dd, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,02 (m, 4H).

Ejemplo 170: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-etoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (170 mg, 28%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,48 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,98 (d, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,07 (m, 3H), 1,44 (t, 3H).

Ejemplo 171: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etilsulfanil-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-etilsulfanil-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (250 mg, 32%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,95 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 5,74 (dd, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,12 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 172: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-etilsulfanil-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (250 mg, 32%).

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (19 mg, 5%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,61 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,00 (m, 5H), 0,89 (t, 2H), 0,63 (d, 2H), 0,40 (q, 2H).

Ejemplo 173: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-ciclopentiloxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-ciclopentiloxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (300 mg, 61%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,86 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 5,77 (t, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,90 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,60-2,10 (m, 10H).

Ejemplo 174: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usó N⁴-[3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (1-4) del ejemplo 1 obteniendo el compuesto del título (10 mg, 13%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,77 (s, 1H), 8,60 (m, 3H), 7,94 (dd, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 2,80 (t, 2H).

Ejemplo 175: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-(4-dimetilamino-buten-2-oi)-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó ácido 4-dimetilamino-buten-2-oico en lugar de ácido acrílico obteniendo el compuesto del título (100 mg, 22%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,84 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,92 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 1,92-2,13 (m, 3H).

Ejemplo 176: Preparación de {7-cloro-4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloyl-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-cloro-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (250 mg, 31%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,27 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,65 (m, 1H).

Ejemplo 177: Preparación de {7-fluoro-4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloyl-pirrolidin-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-fluoro-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (220 mg, 36%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,35 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,57 (m, 2H), 5,88 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 2H).

Ejemplo 178: Preparación de N-(2-{7-fluoro-4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoyl}-etil)-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 22 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-fluoro-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (20-1) del ejemplo 20 obteniendo el compuesto del título (100 mg, 19%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,98 (da, 1H), 8,82 (sa, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 7,67 (sa, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 179: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloyl-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó éster 1-t-butílico del ácido (2S)-dihidro-1H-pirrol-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butílico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (15 mg, 3%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,43 (sa, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,52 (d, 2H), 6,07 (m, 2H), 5,85 (t, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 180: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (4R)-3-acriloyl-tiazolidin-4-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó éster 3-t-butílico del ácido (4R)-tiazolidin-3,4-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butílico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del

título (150 mg, 19%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,48 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,56 (sa, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,55 (m, 2H), 5,89 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,23 (m, 1H).

- 5 **Ejemplo 181:** Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidín-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido azetidín-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidín-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (153 mg, 33%).

- 10 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (td, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,59 (m, 1H).

Ejemplo 182: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidín-2-carboxílico

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 181 excepto porque se usó el compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 en lugar del compuesto obtenido en (145-2) del ejemplo 145 obteniendo el compuesto del título (106 mg, 17%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,34 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (td, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,16 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,62 (m, 1H).

- 20 **Ejemplo 183:** Preparación de [4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidín-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (70 mg, 15%).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,96 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,82 (t, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,09 (m, 1H).

Ejemplo 184: Preparación de [4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-dimetilamino-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidín-2-carboxílico

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-dimetilamino-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (190 mg, 44%).

- 35 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (td, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,45 (m, 2H), 5,76 (dd, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,47 (m, 1H), 2,06 (m, 3H).

Ejemplo 185: Preparación de [7-metoxi-4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidín-2-carboxílico

- 40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó 7-metoxi-N⁴-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-il)-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (160 mg, 29%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,74 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,88 (sa, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,51 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,12 (m, 1H).

- 45 **Ejemplo 186:** Preparación de {4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidín-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-etoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (130 mg, 15%).

- 50 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,81 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,95 (d, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,76 (m, 1H),

3,64 (m, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (m, 3H), 1,27 (t, 3H).

Ejemplo 187: Preparación de [4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-fluoro-etoxi)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acrilol-pirrolidin-2-carboxílico

- 5 Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-(2-fluoro-etoxi)-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (155 mg, 33%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,05 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,52 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,68 (td, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,48 (d, 2H), 5,76 (t, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,92 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,56 (q, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,05 (m, 3H).

- 10 **Ejemplo 188:** Preparación de {4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilol-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-il]-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (150 mg, 25%).

- 15 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,73 (sa, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,46 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 189: Preparación de (1R)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida

- 20 Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó ácido (2S)-2-t-butoxicarbonilamino-propiónico en lugar de éster 1-t-butílico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (49 mg, 6%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,68 (dd, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,67 (q, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,44 (d, 3H).

- 25 **Ejemplo 190:** Preparación de (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó ácido (2R)-2-t-butoxicarbonilamino-propiónico en lugar de éster 1-t-butílico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (32 mg, 7%).

- 30 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,72 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (td, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,25 (d, 2H), 6,23 (d, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,39 (d, 3H).

Ejemplo 191: Preparación de (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-N-metil-acrilamida

- 35 Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó ácido (2R)-2-(t-butoxicarbonil-metil-amino)-propiónico en lugar de éster 1-t-butílico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (24 mg, 6%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,79 (td, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,22 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 1,41 (d, 3H).

- 40 **Ejemplo 192:** Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 165 excepto porque se usó ácido (3-t-butoxicarbonilamino-propiónico en lugar de éster 1-t-butílico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (60 mg, 19%).

- 45 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,79 (m, 1H), 8,55 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,74 (m, 2H); EM(ESI): [M+Na]⁺ 543.

Ejemplo 193: Preparación de [7-metoxi-4-(1-penta-2,4-dienil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acrilol-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[1-bencil-1H-indazol-5-il]-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (52 mg,

22%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,81 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,72-7,69 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,37 (m, 5H), 6,54 (dd, 2H), 5,84 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,75-3,63 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,98 (m, 3H).

- 5 **Ejemplo 194:** Preparación de {4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (113 mg, 21%).

- 10 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,76 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,51 (m, 2H), 5,83 (dd, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,92 (d, 1H), 3,99 (s, 3H) 3,75-3,62 (m, 2H) 2,57 (s, 3H) 2,55 (m, 1H) 2,08 (m, 3H).

Ejemplo 195: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidin-2-carboxílico

- 15 Se repitió el procedimiento del ejemplo 165 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido azetidin-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (82 mg, 20%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,97 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,39 (m, 2H), 5,84 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 2,66 (m, 2H).

- 20 **Ejemplo 196:** Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-1-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido piperidin-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (50 mg, 9%).

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,07 (sa, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,70 (m, 5H).

Ejemplo 197: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-4-carboxílico

- 30 Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (210 mg, 17%).

- 35 ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (sa, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,34 (m, 4H), 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 198: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-pirrolidin-3-carboxílico

- 40 Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido piperidin-1,3-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (110 mg, 27%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,86 (sa, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,27 (m, 2H).

- 45 **Ejemplo 199:** Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 170 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido azetidin-1,2-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (85 mg, 25%).

- 50 ¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 9,10 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,53 (m, 2H), 6,02 (dd, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,36 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 2,84 (m, 2H).

Ejemplo 200: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acrilóil-azetidin-3-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido azetidin-1,3-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (70 mg, 26%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,04 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,98 (sa, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,40 (m, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,61 (m, 1H).

Ejemplo 201: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (3S)-1-acrilóil-piperidin-3-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó éster 1-t-butilico del ácido (3S)-piperidin-1,3-dicarboxílico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (50 mg, 30%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,95 (sa, 1H), 8,60 (m, 3H), 8,29 (sa, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,18 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,57 (m, 1H).

Ejemplo 202: Preparación de N-((1S)-1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}carbamóil)-etil)-N-etil-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó ácido (2S)-2-(t-butoxicarbonil-etil-amino)-propiónico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (7 mg, 7%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (td, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,48 (q, 2H), 1,45 (d, 3H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 203: Preparación de {4-[3-cloro-4-(2-fluoro-etoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-cloro-4-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (110 mg, 34%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,51 (m, 2H), 5,83 (dd, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,26 (t, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,89 (m, 2H).

Ejemplo 204: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilóil-pirrolidin-2-carboxílico

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó N⁴-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-7-metoxi-quinazolin-4,6-diamina en lugar del compuesto obtenido en (166-2) del ejemplo 166 obteniendo el compuesto del título (19 mg, 11%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,37-6,44 (m, 2H), 5,82-5,86 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,78-1,99 (m, 3H).

Ejemplo 205: Preparación de (2S)-2-acrilóilamino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-butiramida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó ácido (2S)-2-(t-butoxicarbonilamino)-butanoico en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (180 mg, 32%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 206: Preparación de N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}carbamóil)-2-fluoro-etil)-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 166 excepto porque se usó ácido 3-t-butoxicarbonilamino-2-fluoro-propiónico

en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (59 mg, 17%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (td, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,03 (m, 2H), 5,45 (dd, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,66 (m, 1H).

Ejemplo 207: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvieron 385 mg de [4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico como material de partida en 10 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 0,09 ml de ácido acrílico y 0,1 ml de piridina al mismo, y se hizo reaccionar la disolución resultante con 0,37 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 30 min. y entonces se agitó durante 2 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (68 mg, 16%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,71 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,99 (d, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (m, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 208: Preparación de (1R)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-il}-ilcarbamoil)-etil)-acrilamida

Se disolvieron 75 µl de ácido acrílico en 4 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron 180 µl de piridina y 520 ml de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida al mismo, se hizo reaccionar la disolución resultante con 284 mg de 2-amino-N-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-il]-propionamida disuelta en 4 ml de THF como material de partida durante 30 min., y entonces se agitó durante 3 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se lavó la disolución reaccionada con disolución de bicarbonato de sodio saturada, se extrajo con una mezcla de cloroformo y metanol, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (87 mg, 28%).

¹H-RMN (DMSO-d₆ 300 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (td, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 209: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvieron 230 mg de [4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico como material de partida en 10 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se hizo reaccionar la disolución con 0,05 ml de ácido acrílico, 0,06 ml de piridina y 0,21 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 30 min. y a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de isopropanol y cloroformo (1:3) tras añadir agua, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - cloroformo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (120 mg, 48%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,98 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,95 (sa, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,53 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,73 (m, 5H), 3,61 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

Ejemplo 210: Preparación de N-({4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida

Se repitió el procedimiento del ejemplo 145 excepto porque se usó ácido terc-butoxicarbonilamino-acético en lugar de éster 1-t-butilico del ácido (2S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico obteniendo el compuesto del título (36 mg, 10%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,05 (s, 3H).

Ejemplo 211: Preparación de N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida

Se disolvieron 170 mg de 2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-acetamida como material de partida en 5 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se hizo reaccionar la disolución con 0,04 ml de ácido acrílico, 0,06 ml de piridina y 134 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 5 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloroformo tras añadir bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 10:1) obteniendo el compuesto del título (51 mg, 27%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

Ejemplo 212: Preparación de (3S)-3-acrililamino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-butiramida

Se disolvieron 36 mg de (3S)-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-butiramida como material de partida en 3 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se hizo reaccionar la disolución con 0,01 ml de ácido acrílico, 0,01 ml de piridina y 0,042 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 30 min. y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (6 mg, 15%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,09 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 2,03 (d, 2H), 1,25 (d, 3H).

Ejemplo 213: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilil-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvieron 302 mg de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico como material de partida en 10 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se hizo reaccionar la disolución con 0,15 ml de ácido acrílico, 0,18 ml de piridina y 0,53 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 30 min. y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 30:1) obteniendo el compuesto del título (31 mg, 9%).

¹H-RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,32 (m, 2H).

Ejemplo 214: Preparación de (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-carbamoil)-etil)-acrilamida

Se disolvieron 205 mg de (2S)-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-propionamida como material de partida en 10 ml de una mezcla de THF y agua (3:1), y se hizo reaccionar con 0,047 ml de cloruro de acrililo a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir 97 mg de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 30:1) obteniendo el compuesto del título (55 mg, 24%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,71 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 6,34 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,32 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 1,41 (d, 3H).

Ejemplo 215: Preparación de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acrilil-pirrolidin-2-carboxílico

Se disolvieron 288 mg de {4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-pirrolidin-2-carboxílico como material de partida en 10 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se hizo reaccionar la disolución con 0,07 ml de ácido acrílico, 0,17 ml de piridina y 0,29 g de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 30 min. y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 30:1) obteniendo el compuesto del título (52 mg, 17%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 6,69 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,76 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,01 (m, 2H).

Ejemplo 216: Preparación de (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida

Se disolvieron 300 mg de (2S)-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-propionamida como material de partida en 9 ml de THF y 3 ml de agua, y se hizo reaccionar con 0,06 ml de cloruro de aciloilo a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir 153 mg de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (11 mg, 3%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,05 (sa, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,19 (m, 2H), 5,77 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 2,02 (d, 3H), 1,55 (t, 3H).

Ejemplo 217: Preparación de N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoi}-metil)-acrilamida

Se disolvieron 320 mg de 2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-acetamida como material de partida en 10 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se hizo reaccionar la disolución con 0,06 ml de ácido acrílico, 0,1 ml de piridina y 234 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 5 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 30:1) obteniendo el compuesto del título (96 mg, 27%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,50 (s, 3H).

Ejemplo 218: Preparación de N-({4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoi}-metil)-acrilamida

Se disolvieron 320 mg de 2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(3-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-acetamida como material de partida en 10 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se hizo reaccionar la disolución con 0,07 ml de ácido acrílico, 0,11 ml de piridina y 257 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 5,5 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 10:1) obteniendo el compuesto del título (45 mg, 12%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,80 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,77 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,50 (s, 3H).

Ejemplo 219: Preparación de (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida

Se disolvieron 500 mg de (2S)-2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il}-propionamida como material de partida en 12 ml de THF y 4 ml de agua, y se hizo reaccionar con 0,08 ml de cloruro de aciloilo a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir 213 mg de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (180 mg, 33%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,50 (d, 3H).

Ejemplo 220: Preparación de (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-metoxipropoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida

Se disolvieron 400 mg de (2S)-2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-metoxipropoxi)-quinazolin-

6-*il*}-propionamida como material de partida en 10 ml de THF y 3 ml de agua, y se hizo reaccionar con 0,07 ml de cloruro de acrililo a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir 188 mg de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (110 mg, 25%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,12 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,52 (d, 3H); [M+H]⁺: 591,3.

Ejemplo 221: Preparación de (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-*il*}-4-metilsulfanil-butiramida

Se disolvieron 297 mg de (2S)-2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-*il*}-4-metilsulfanil-butiramida como material de partida en 9 ml de THF y 3 ml de agua, y se hizo reaccionar con 0,05 ml de cloruro de acrililo a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir 139 mg de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (81 mg, 25%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,90 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,95 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,14 (s, 3H); [M+H]⁺: 593,2.

Ejemplo 222: Preparación de (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-*il*}-4-metilsulfanil-butiramida

Se disolvieron 300 mg de (2S)-2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-*il*}-4-metilsulfanil-butiramida como material de partida en 9 ml de THF y 3 ml de agua, y se hizo reaccionar con 0,05 ml de cloruro de acrililo a temperatura ambiente durante 1,5 horas tras añadir 130 mg de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (80 mg, 25%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,79 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,76 (dd, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (s, 3H); [M+H]⁺: 637,3.

Ejemplo 223: Preparación de (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-*il*}-4-metanosulfanil-butiramida

Se disolvieron 81 mg de 2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-*il*}-4-metilsulfanil-butiramida como material de partida en 3 ml de THF y 1 ml de agua, y se hizo reaccionar con 0,05 ml de cloruro de acrililo a temperatura ambiente durante 1 hora tras añadir 37 mg de bicarbonato de sodio. Se extrajo la disolución reaccionada con una mezcla de cloroformo e isopropanol tras añadir agua, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 15:1) obteniendo el compuesto del título (62 mg, 70%).

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,73 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,35 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (m, 2H); [M+H]⁺: 609,3.

Ejemplo 224: Preparación de (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-*il*}-3-metil-butiramida

Se disolvieron 474 mg de (2S)-2-amino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-*il*}-3-metil-butiramida como material de partida en 10 ml de THF, y se enfrió hasta 0°C. Se hizo reaccionar la disolución con 0,11 ml de ácido acrílico, 0,16 ml de piridina y 380 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se extrajo la disolución reaccionada con cloroformo tras añadir bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida, y se agitó el residuo resultante en acetato de etilo y se filtró a presión reducida obteniendo el compuesto del título (178 mg, 34%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,42 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,30 (d, 1H),

7,90 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,09 (dd, 1H), 5,58 (dd, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,38 (t, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,91 (m, 6H).

Ejemplo 225: Preparación de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-2-acriloilamino-4-metil-pentanoico

- 5 Se disolvieron 480 mg de {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-2-amino-4-metil-pentanoico en 10 ml de THF, se enfrió hasta 0°C y se hizo reaccionar la disolución resultante con 0,1 ml de ácido acrílico, 0,16 ml de piridina y 376 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se trató la disolución resultante con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló a presión reducida.
- 10 Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna (eluyente - acetato de etilo:metanol = 30:1) obteniendo el compuesto del título de fórmula (162 mg, 31%).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,43 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,82 (td, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,08 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,57 (m, 1H), 1,50 (m, 3H), 0,87 (m, 6H).

- 15 Se formularon los compuestos de la invención preparados en los ejemplos tal como sigue:

Ejemplo de preparación 1

Se prepararon comprimidos para administración oral que comprendían cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los ejemplos 1 a 225 como principio activo basándose en las recetas de la tabla 1.

Tabla 1

Componente	Cantidad por formulación
Compuesto activo	100 mg
Almidón de maíz	80 mg
Lactosa	80 mg
Estearato de magnesio	5 mg

20 Ejemplo de preparación 2

Se prepararon cápsulas de gelatina para administración oral que comprendían cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los ejemplos 1 a 225 como principio activo basándose en las recetas de la tabla 2.

Tabla 2

Componente	Cantidad por formulación
Compuesto activo	100 mg
Almidón de maíz	40 mg
Lactosa	80 mg
Celulosa cristalina	80 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Ejemplo de preparación 3

- 25 Se prepararon formulaciones para inyección que comprendían cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los ejemplos 1 a 225 como principio activo basándose en las recetas de la tabla 3, en las que en el caso de que se usara una sal del compuesto de fórmula (I), no se manipularon los valores de pH.

Tabla 3

Componente	Cantidad por formulación
Compuesto activo	20 mg
Disolución de glucosa al 5%	10 ml
HCl (1 N)	hasta ajustar a pH 4

Ejemplo de preparación 4

- 30 Se prepararon formulaciones para inyección que comprendían cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los ejemplos 1 a 225 como principio activo basándose en las recetas de la tabla 4.

Tabla 4

Componente	Cantidad por formulación
------------	--------------------------

Compuesto activo	20 mg
Polietilenglicol 400	2 ml
Agua estéril	8 ml

Ejemplo de prueba 1: Inhibición de la enzima EGFR

Se añadieron 10 µl de EGFR (cinasa EGFR tipo 1) a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos. Como inhibidor de EGFR, se añadieron a cada pocillo 10 µl de cada una de las disoluciones diluidas en serie de los compuestos obtenidos en los ejemplos 1 a 225, Iressa (Astrazeneca) o Tarceba (Roche), y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadieron sucesivamente a los mismos 10 µl de poli(Glu,Tyr) 4:1 y 10 µl de ATP para iniciar la reacción de la cinasa, y se incubó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 10 µl de EDTA 100 mM a cada pocillo y se agitó durante 5 min. para terminar la reacción de la cinasa. Se añadieron a la disolución reaccionada 10 µl de 10 X anticuerpo anti-fosfotirosina (Pan Vera), 10 µl de 10 X trazador verde de PTK (proteína tirosina cinasa) (Pan Vera) y 30 µl de tampón diluido de FP (polarización de fluorescencia), y se incubó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 30 min. Se determinaron los valores de FP de cada pocillo usando el medidor de fluorescencia VICTORIII (Perkin Elmer) a 488 nm, y se determinó la CI_{50} , la concentración a la que se observaba una inhibición del 50%, siendo el valor máximo el valor de luz polarizada medido para el pocillo no tratado con inhibidor de EGFR y correspondiendo el valor mínimo a una inhibición del 100%. Se llevaron a cabo el cálculo y el análisis de la CI_{50} usando Microsoft Excel, y se mostraron los resultados en la tabla 5.

Ejemplo de prueba 2: Prueba de inhibición del crecimiento de células cancerosas

Se usaron una línea celular de cáncer de piel, A431 (ATCC: CRL-1555), una línea celular de cáncer de piel, SK-Br3 (ATCC: HTB-30) y una línea celular de cáncer rectal y de colon, SW-620 (ATCC: CCL-227) para someter a prueba los grados de inhibición del crecimiento de células cancerosas usando un medio de cultivo, DEME (medio de Eagle modificado por Dulbecco) que incluía 4,5 g/l de glucosa y 1,5 g/l de bicarbonato de sodio y complementado con FBS (suero bovino fetal) al 10%.

Se descongeló rápidamente cada una de las líneas de células cancerosas almacenadas en un tanque de nitrógeno líquido a 37°C, y se centrifugaron para eliminar el medio. Se mezcló el sedimento celular resultante con un medio de cultivo, se incubó en un frasco de cultivo a 37°C bajo un 5% de CO₂ 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) y se separaron del matraz usando tripsina-EDTA, y se diluyeron las células separadas con un medio de cultivo hasta una concentración de 100.000 células A431/ml o en el caso de SK-Br3, 200.000 células/ml. Se añadieron 100 µl de la disolución celular diluida a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, que se incubó a 37°C bajo un 5% de CO₂ durante 1 día.

Se disolvió cada uno de los compuestos obtenidos en los ejemplos 1 a 225 así como los inhibidores de EGFR convencionales, Iressa y Tarceba, en DMSO al 99,5% hasta una concentración de 25 mM. En el caso de que el compuesto de prueba no fuera soluble en DMSO, se añadió al mismo una pequeña cantidad de HCl al 1% 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 prueba con un medio de cultivo hasta una concentración final de 100 µM, luego se diluyó 10 veces en serie hasta 10⁻⁶ (la concentración final de DMSO era inferior al 1%).

Se eliminó el medio de cada pocillo de la microplaca de 96 pocillos, se añadieron a cada pocillo que contenía células cultivadas 100 µl de una disolución de compuesto de prueba diluida y se incubó la microplaca a 37°C bajo un 5% de CO₂ durante 72 horas. Tras eliminar el medio de la placa, se añadieron a cada pocillo 50 µl de ácido tricloroacético al 10%, 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 pocillo, se secó la placa, se añadieron a la misma 100 µl de una disolución de colorante SRB (sulforrodamina-B) y se hizo reaccionar durante 10 min. Se preparó la disolución de colorante SRB 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 mediante agua, se usó ácido acético al 1%. Se añadieron a cada pocillo 150 µl de base trisma 10 mM, y se determinó la absorbancia a 570 nm con un lector de microplacas. Se evaluó la CI_{50} , la concentración a la que se produce una inhibición del 50%, considerando la diferencia entre la concentración final de las células y la concentración inicial de las células en un pocillo no tratado con el compuesto de prueba como el 100%. Se llevó a cabo el cálculo de CI_{50} usando Microsoft Excel, y se muestran los resultados en la tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo	CI_{50} (µM)			
	EGFR	A431	SK-Br-3	SW-620
1-5	-	0,408	0,359	-
2-4	-	0,206	0,245	>10
4	-	0,179	0,010	>10
5-3	-	0,315	0,106	>10

ES 2 427 445 T3

7-2	-	0,740	0,261	-
8	-	0,308	0,190	-
9	-	0,060	0,007	>10
11	-	0,252	0,113	-
17	-	0,713	0,182	-
18	-	0,157	0,29	>10
19	-	0,335	0,427	-
20-2	0,030	0,948	0,151	-
21	-	0,455	0,016	>10
22	0,003	0,058	0,003	>10
23	-	0,316	0,359	-
24	-	0,232	0,105	>10
25	-	0,138	0,133	>10
26	-	0,801	0,872	-
27	-	0,085	0,010	>10
28	-	0,197	0,065	>10
29	-	0,310	0,054	>10
30	-	0,119	0,038	>10
32	-	0,312	0,163	-
33	-	0,348	0,131	-
34	-	0,896	0,141	-
37	-	0,137	0,160	-
39-2	-	0,482	0,045	>10
40	-	0,327	0,084	>10
41	-	0,936	0,172	-
42-2	-	0,340	0,102	>10
43	-	0,390	0,115	-
44	-	0,043	0,006	>10
48	-	0,828	0,131	-
50-2	-	0,845	0,099	-
53-2	-	0,124	0,258	-
54	-	0,321	0,046	>10
56	-	0,613	0,051	-
57	-	0,625	0,043	-
61	-	0,168	0,098	>10
64	-	0,698	0,212	-
77	-	0,208	0,086	>10
79	-	0,065	0,003	>10
85-2	-	0,012	0,003	>10
87-2	-	0,095	0,035	>10
88	-	0,732	0,062	-
89	-	0,173	0,019	>10
90	-	0,423	0,628	-
91	-	0,603	0,445	-
92	-	0,293	0,080	-
93	-	0,324	0,033	>10
94	-	0,245	0,070	-
95	-	0,994	0,331	-
98	-	0,079	0,184	-
101	-	0,786	0,021	>10
102	-	0,345	0,080	>10
103	-	0,227	0,042	>10
104	-	0,254	0,022	>10
106	-	0,359	0,048	-
107	-	0,641	0,051	-
114	-	0,136	0,216	-
115-2	-	0,117	0,038	>10
117	-	0,336	0,040	>10
118	-	0,735	0,161	-
119	-	0,161	0,069	-
121	-	0,616	0,069	-
122	-	0,617	0,085	-
123	-	0,240	0,036	>10

ES 2 427 445 T3

124	-	0,584	0,107	-
125	-	0,272	0,083	-
126	-	0,099	0,091	-
128	-	0,489	0,585	-
129-2	-	0,490	0,345	-
131	0,004	0,037	0,003	-
132-2	-	0,880	0,662	-
133	-	7,261	1,110	-
134	-	0,193	0,004	-
135	-	0,123	0,092	-
136	-	0,828	1,713	-
137	-	0,100	0,044	-
138	-	0,102	0,054	-
139-5	0,005	0,069	0,047	-
140	-	0,102	0,102	-
141-4	-	1,327	0,804	-
142-2	0,002	0,019	0,004	-
143	0,001	0,010	0,002	-
144	-	0,073	0,008	-
145	0,004	0,032	0,025	-
146	0,004	0,032	0,040	-
147	0,002	0,021	0,019	-
148	-	0,034	0,004	-
149	-	0,054	0,002	-
150	-	0,036	0,006	-
151	-	0,105	0,003	-
152	-	0,166	0,004	-
153	-	0,394	0,029	-
154	-	0,086	0,005	-
155	-	0,350	0,012	-
156	-	0,513	0,019	-
157	-	5,592	0,123	-
158	-	0,583	0,048	-
159	-	0,462	0,223	-
160	-	6,934	0,437	-
161	-	0,680	0,019	-
162	-	0,286	0,028	-
163	-	1,400	0,060	-
164	-	0,105	0,012	-
165	-	0,215	0,005	-
166	0,003	0,027	0,003	-
167	0,002	0,017	0,004	-
168	-	0,068	0,006	-
169	-	0,079	0,024	-
170	-	0,199	0,002	-
171	-	0,306	0,031	-
172	-	10	4,519	-
173	-	0,552	0,029	-
174	-	0,956	0,035	-
175	-	0,048	0,026	-
176	-	0,517	0,034	-
177	-	0,078	0,009	-
178	0,004	0,050	0,003	-
179	-	0,121	0,017	-
180	-	0,438	0,063	-
181	-	0,218	0,013	-
182	-	0,128	0,009	-
183	0,002	0,013	0,003	-
184	-	1,425	0,114	-
185	-	0,022	0,003	-
186	-	0,026	0,008	-
187	-	0,022	0,003	-
188	-	0,024	0,006	-

189	0,001	0,009	0,002	-
190	0,002	0,013	0,006	-
191	-	0,056	0,003	-
192	-	0,036	0,006	-
193	-	0,075	0,022	-
194	-	0,093	0,056	-
195	-	0,119	0,044	-
196	-	0,088	0,025	-
197	-	0,259	0,196	-
198	-	0,047	0,024	-
199	-	0,145	0,096	-
200	-	0,332	0,008	-
201	-	0,148	0,025	-
202	-	0,105	0,006	-
203	-	0,269	0,034	-
204	-	0,085	0,030	-
205	0,002	0,017	0,019	-
206	-	0,017	0,010	-
208	0,002	0,011	0,003	-
209	-	0,044	0,003	-
211	0,002	0,016	0,006	-
212	-	0,098	0,009	-
213	-	0,034	0,004	-
214	-	0,022	0,006	-
215	-	0,059	0,011	-
216	0,002	0,013	0,008	-
217	0,002	0,014	0,003	-
218	0,002	0,016	0,004	-
219	0,002	0,017	0,007	-
220	-	0,022	0,021	-
221	-	0,028	0,023	-
222	-	0,025	0,009	-
223	-	0,054	0,032	-
224	-	0,049	0,012	-
225	-	0,042	0,021	-
Iressa	1,147	0,028	0,206	>10
Tarceva	>1,7	0,059	0,891	>10

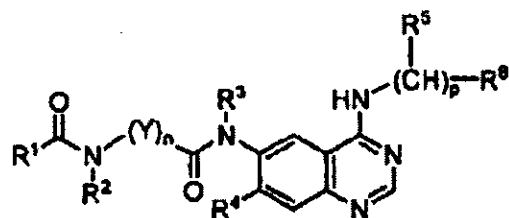
Tal como se muestra en la tabla 5, cada uno de los compuestos de la invención mostraba una actividad anticancerígena excelente inhibiendo eficazmente la cinasa EGFR, deteniendo el crecimiento de A431 que sobreexpresaba EGFR y SK-Br3 que sobreexpresaba Erb-B2 a una baja concentración de fármaco, mientras que los compuestos de la invención no inhibían el crecimiento de SW-620 que no estaba sobreexpresando EGFR y Erb-B2.

- 5 Por tanto, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden inhibir selectivamente el crecimiento de células cancerosas específicas inducido por factor de crecimiento epitelial con efectos secundarios reducidos.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, debe reconocerse que pueden hacerse diversas modificaciones y cambios y encontrarse también dentro del alcance de la invención tal como se define mediante las reivindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de quinazolina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que,

5 R¹ es alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ que está opcionalmente sustituido con X;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R³ es alquilo C₁₋₆ o dialquilamino C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

Y es -(CR¹¹R¹²)-, siendo R¹¹ y R¹² cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆; o R¹¹ o R¹² puede fusionarse con R² para formar un anillo no aromático de 4 a 8 miembros junto con el carbono y el nitrógeno al que están unidos;

R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, metoxilo, etoxilo, metoxietoxilo, metoxipropoxilo, etilsulfanilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, N,N-dimetilamino o morfolinopropoxilo o;

15 R⁵ es fenilo, 1-fenil-etilo, 3-etinil-fenilo, 1-penta o 2,4-dienil-1H-indazol-5-ilo opcionalmente sustituido con R¹⁵, siendo R¹⁵ cada uno independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆ o fenilo, bencilo, benciloxilo, fenilcarbamoilo, opcionalmente sustituido con R¹⁶, en el que R¹⁶ es nitro, alquilo C₁₋₆ o alcoxilo C₁₋₆;

n es un número entero en el intervalo de 1 a 4;

p es 0, en el que R⁵ no es nada y R⁶ está directamente unido a -NH; y

20 X es halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, dialquilamino C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquiloalcoxilcarbonylo C₁₋₆ o fenilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es vinilo, ciclopentenilo, 2-fenilvinilo, 2-metilvinilo, 2,2-dimetilvinilo, 1-metilvinilo, 2-feniletinilo, 2-metiletinilo, 2-(bromometil)vinilo, 2-(dimetilaminometil)vinilo, 2-(morfolinometil)vinilo o 2-(4-metilpiperazinilmetil)vinilo;

R² es hidrógeno, metilo o etilo, R³ es metilo, etilo o 3-(N,N-dimetilamino)propilo;

25 R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro, metoxilo, etoxilo, metoxietoxilo, metoxipropoxilo, etilsulfanilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopentiloxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, N,N-dimetilamino, morfolinopropoxilo o 1-metilpiperidin-4-ilmetoxilo;

30 R⁶ es 1-fenil-etilo, 3-etinil-fenilo, bifenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilo, 3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilo, 4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilo, N-fenil-benzamid-4-ilo, 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilo, 3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilo, 3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilo, 1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-ilo, 1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilo, 1-penta-2,4-dienil-1H-indazol-5-ilo, 3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)-fenilo, 2-metil-1H-indol-5-ilo o 1-bencil-1H-indazol-5-ilo;

35 Y es -(CR¹¹R¹²)-, siendo R¹¹ y R¹² cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxialquilo C₁₋₃, alcoxilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆; o R¹¹ o R¹² puede fusionarse con R² para formar un anillo no aromático de 4 a 8 miembros junto con el carbono y el nitrógeno al que están unidos;

n es un número entero en el intervalo de 1 a 4; y

p es 0, en el que R⁵ no es nada y R⁶ está directamente unido a -NH.

- 40 3. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- (2S)-2-acriloilamino-N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-4-metanosulfanil-butiramida;
- (4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il)-amida del ácido 1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 5 N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 3-fenil-propionílico;
- (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido hexa-2,4-dienonílico;
- 10 (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido ciclopent-1-en-carboxílico;
- N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-3-fenil-acrilamida;
- (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido but-2-inoílico;
- 15 (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido but-2-enonílico;
- (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 3-metil-but-2-enonílico;
- N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-2-metil-acrilamida;
- N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-3-fenil-acrilamida;
- 20 N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-bromo-but-2-enonílico;
- 25 (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-enonílico;
- (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-morfolin-4-il-but-2-enonílico;
- (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-but-2-enonílico;
- 30 (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-[(2-hidroxil-etil)-metil-amino]-but-2-enonílico;
- (2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-amida del ácido 4-(2-metanosulfonil-etilamino)-but-2-enonílico;
- N-(2-{4-(2-metil-1H-indol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 35 N-(2-{4-(1-fenil-etilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- N-(2-{4-[4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- N-(2-{4-(1-bencil-1H-imidazol-5-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 4-[6-(3-acriloilamino-propionilamino)-quinazolin-4-ilamino]-N-fenil-benzamida;
- 40 N-(2-{4-(bifenil-4-ilamino)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- N-(2-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 4-acriloilamino-N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-butiramida;

- 4-acriloilamino-N-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-butiramida;
- 4-acriloilamino-N-[4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il]-butiramida;
- N-(2-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil)-acrilamida;
- N-(2-[4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil)-acrilamida;
- 5 N-[2-([4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il]-metil-carbamoil)-etil]-acrilamida;
- N-[2-([4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il]-etil-carbamoil)-etil]-acrilamida;
- N-[2-([4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il)-(3-dimetilamino-propil)-carbamoil]-etil]-acrilamida;
- N-(2-[4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil)-N-metil-acrilamida;
- 10 N-(2-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil)-N-metil-acrilamida;
- N-(2-[4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil)-acrilamida;
- (4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il)-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 15 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-(1-oxo-butin-2-il)-pirrolidin-2-carboxílico
- {4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- éster (3R,5S)-1-acriloil-5-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoil}-pirrolidin-3-ílico del ácido acético;
- 20 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-hidroxil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-etilsulfanil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 25 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-dimetilamino-pirrolidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 30 2-(1-acriloil-pirrolidin-2-il)-N-[4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il]-acetamida;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-pirrolidin-3-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-4-carboxílico;
- {4-[3-metil-4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 35 [4-(3-etinil-fenilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- [4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-etanosulfonil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 40 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S,4R)-1-acriloil-4-metoxi-pirrolidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-3-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidin-3-carboxílico;

- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 5 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida;
- {7-metoxi-4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 2-(1-acriloil-pirrolidin-2-il)-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-acetamida;
- 10 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etilsulfanil-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 15 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-ciclopentiloxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida;
- 20 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-(4-dimetilamino-buten-2-oi)-pirrolidin-2-carboxílico;
- {7-cloro-4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {7-fluoro-4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 25 N-(2-{7-fluoro-4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (4R)-3-acriloil-tiazolidin-4-carboxílico;
- 30 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidin-2-carboxílico;
- [4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 35 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-dimetilamino-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- [7-metoxi-4-(1-piridin-2-ilmetil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 40 {4-[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- [4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-fluoro-etoxi)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- (4-[1-(3-fluoro-bencil)-1H-indazol-5-ilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il)-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 45 (1R)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoi}-etil)-acrilamida;

- (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}etil)-N-metil-acrilamida;
- N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 5 [7-metoxi-4-(1-penta-2,4-dienil-1H-indazol-5-ilamino)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 10 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-fluoro-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidín-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-2-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-piperidin-4-carboxílico;
- 15 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-pirrolidin-3-carboxílico;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-etoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidín-2-carboxílico;
- 20 {4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido 1-acriloil-azetidín-3-carboxílico;
- N-((1S)-1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-N-etil-acrilamida;
- {4-[3-cloro-4-(2-fluoro-etoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 25 {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-butiramida;
- N-(2-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-2-fluoro-etil)-acrilamida;
- 30 {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- (1R)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- {4-[3-cloro-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 35 N-({4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida
- N-({4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida;
- (3S)-3-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-butiramida;
- [4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- 40 (1S)-N-{1-[4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-etil}-acrilamida;
- [4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il]-amida del ácido (2S)-1-acriloil-pirrolidin-2-carboxílico;
- (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;
- 45 N-([4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil]-metil)-acrilamida;

N-({4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-metil)-acrilamida;

(1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;

5 (1S)-N-(1-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-7-(3-metoxipropoxi)-quinazolin-6-ilcarbamoil}-etil)-acrilamida;

(2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-4-metilsulfanil-butiramida;

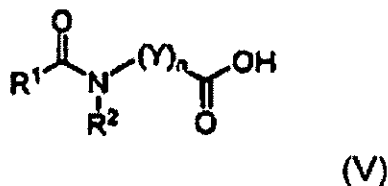
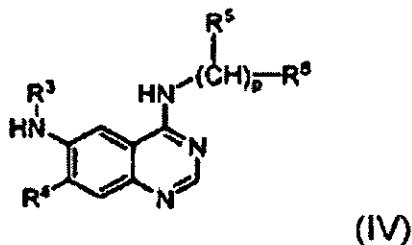
(2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-(2-metoxietoxi)-quinazolin-6-il}-4-metilsulfanil-butiramida;

10 (2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenilamino]-7-metoxi-quinazolin-6-il}-4-metilsulfanil-butiramida;

(2S)-2-acriloilamino-N-{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-3-metil-butiramida; y

{4-[3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamino]-quinazolin-6-il}-amida del ácido (2S)-2-acriloilamino-4-metil-pentanoico.

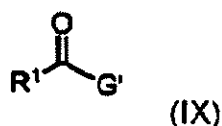
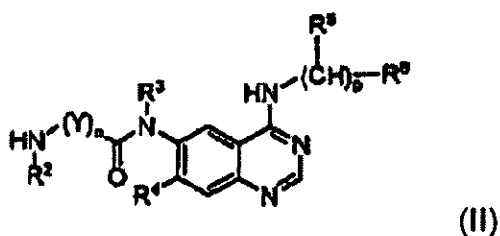
15 4. Procedimiento para preparar el derivado de quinazolina según la reivindicación 1, que comprende la etapa de someter un compuesto de fórmula (IV) a una reacción de condensación con un compuesto de fórmula (V):



en las que,

20 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y, n y p tienen los mismos significados definidos en la reivindicación 1.

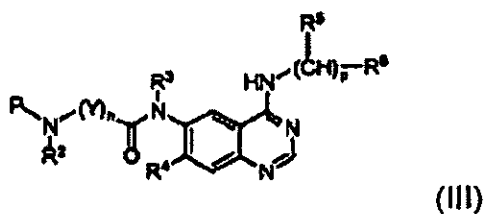
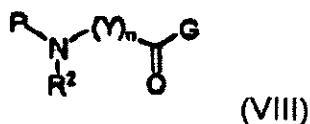
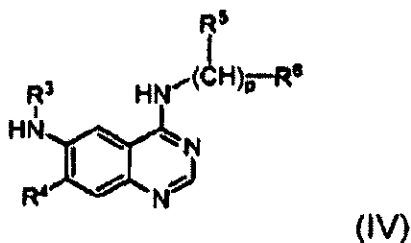
5. Procedimiento para preparar el derivado de quinazolina según la reivindicación 1, que comprende la etapa de someter un compuesto de fórmula (II) a una reacción de condensación con un compuesto de fórmula (IX):



en las que,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y , n y p tienen los mismos significados definidos en la reivindicación 1 y G' es halógeno, hidroxilo o alcanoiloxilo C_{1-6} .

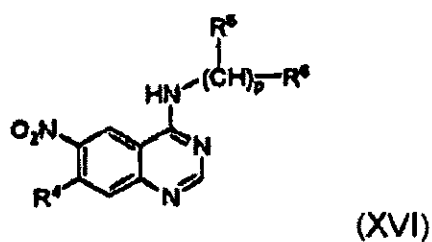
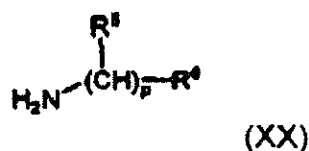
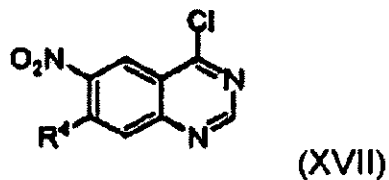
- 5 6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que la reacción de condensación se lleva a cabo en presencia de un reactivo de condensación seleccionado del grupo que consiste en 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, N,N-diciclohexildiimida, cloroformato de alquilo C_{1-6} , carbonildiimidazol y tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.
- 10 7. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que la reacción de condensación se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, N,N-dimetilformamida, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo y una mezcla de los mismos a una temperatura que oscila entre -20°C y el punto de ebullición del disolvente.
- 15 8. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara sometiendo un compuesto de fórmula (IV) a una reacción de condensación con un compuesto de fórmula (VIII) para obtener un compuesto de fórmula (III), seguido por la eliminación del grupo protector de amina P del compuesto de fórmula (III):



en las que,

- 20 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , Y , n y p tienen los mismos significados definidos en la reivindicación 1, P es un grupo protector de amina y G es halógeno, hidroxilo o alcanoiloxilo C_{1-6} .
9. Procedimiento según la reivindicación 4 u 8, en el que el compuesto de fórmula (IV) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XX) para obtener un compuesto

de fórmula (XVI), seguido por la reducción del compuesto de fórmula (XVI):



en las que,

5 R^4 , R^5 , R^6 y p tienen los mismos significados definidos en la reivindicación 1.

10. Composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células cancerosas que comprende el compuesto o la sal definida en la reivindicación 1 como principio activo.

10 11. Composición según la reivindicación 10, que se administra en combinación con un agente anticancerígeno 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 topoisomerasas, modificadores de reacciones biológicas, agentes antihormonales y antiandrógeno.

12. Composición según la reivindicación 10, en la que las células cancerosas se inducen por factor de crecimiento epitelial.