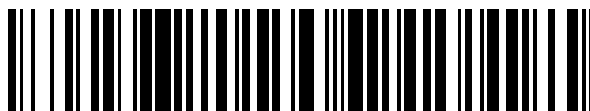


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 623**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2008 E 08766124 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2167492**

54 Título: **Nuevo derivado de amida para inhibir el crecimiento de las células cancerosas**

30 Prioridad:

**05.06.2007 KR 20070054997**

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

**05.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEE, KWANG-OK;  
CHA, MI YOUNG;  
KIM, MI RA;  
JUNG, YOUNG HEE;  
LEE, CHANG GON;  
KIM, SE YOUNG;  
BANG, KEUKCHAN;  
PARK, BUM WOO;  
CHOI, BO IM;  
CHAE, YUN JUNG;  
KO, MI YOUNG;  
KIM, HAN KYONG;  
AHN, YOUNG-GIL;  
KIM, MAENG SUP y  
LEE, GWAN SUN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 558 623 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

Nuevo derivado de amida para inhibir el crecimiento de las células cancerosas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de amida y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable que inhibe de forma selectiva y eficaz el crecimiento de células cancerosas inducido por la sobreexpresión de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y también impide el desarrollo de resistencia a los fármacos causado por la mutación de la tirosina quinasa del EGFR, y una composición farmacéutica que comprende el mismo como un ingrediente activo.

**Antecedentes de la invención**

10 Hay muchos sistemas de transducción de señales en células que están funcionalmente enlazadas entre sí para controlar la proliferación, crecimiento, metástasis y apoptosis de las células (Nature Reviews Cancer 5, 689, 2005). La ruptura del sistema de control intracelular por factores genéticos y medioambientales provoca ampicación o destrucción anormales del sistema de transducción de señales que conduce a generación de células tumorales (Cell 100, 57, 2000).

15 Las proteínas tirosina quinasas desempeñan papeles importantes en tal regulación celular (Nature Reviews Drug Discovery 3, 993, 2004), y su expresión o mutación anormal ha sido observada en células cancerosas. La proteína tirosina quinasa es una enzima que cataliza el transporte de grupos fosfato desde ATP hasta tirosinas situadas en sustratos de proteínas. Muchas proteínas del receptor del factor de crecimiento funcionan como tirosina quinasas para transportar señales celulares. La interacción entre factores de crecimiento y sus receptores normalmente controla el crecimiento celular, pero la transducción de señal anormal provocada por la mutación o sobreexpresión de cualquiera de los receptores a menudo induce células tumorales y cánceres.

20 Las proteínas tirosina quinasas han sido clasificadas en muchas familias de acuerdo con sus tipos de factores de crecimiento, y la tirosina quinasa del receptor EGF (EGFR) relacionado con el factor de crecimiento celular epitelial (EGF), en particular, ha sido intensamente estudiada (Nature Reviews Cancer 5, 341, 2005). Una tirosina quinasa del EGFR está compuesta de un receptor y tirosina quinasa, y entrega señales extracelulares al núcleo de la célula a través de la membrana celular. Varias tirosina quinasas del EGFR se clasifican basadas en sus diferencias estructurales en EGFR (Erb-B1), Erb-B2, Erb-B3 y Erb-B4, cada uno de los cuales puede formar un complejo de entrega de señal homodímero o heterodímero. También, la sobreexpresión de más de uno de tales heterodímeros es a menudo observada en células malignas. Además, se sabe que tanto EGFR como Erb-B2 contribuyen de forma significativa a la formación de complejos de entrega de señal heterodímeros.

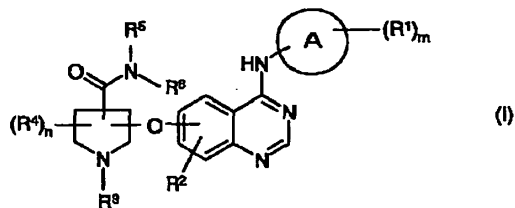
25 Se han desarrollado varios fármacos en forma de pequeñas moléculas para la inhibición de tirosina quinasas del EGFR, p. ej., Gefitinib, Erlotinib, Lapatinib, y otros. Gefitinib o Erlotinib inhiben de forma selectiva y reversible al EGFR, y Lapatinib inhibe de forma reversible tanto al EGFR como al Erb-B2, deteniendo de ese modo el crecimiento de tumores ampliando significativamente la vida del paciente o proporcionando ventajas terapéuticas.

35 Los inhibidores de transferencia de señal de pequeña molécula que incluyen tirosina quinasas del EGFR tienen una característica estructural común de resto quinazolina, y los inhibidores de la tirosina quinasa que tienen resto quinazolina se describen en las publicaciones internacionales N° WO 99/006396, WO 99/006378, WO 97/038983, WO 2000/031048, WO 98/050038, WO 99/024037, WO 2000/006555, WO 2001/098277, WO 2003/045939, WO 2003/049740 y WO 2005/012290; las patentes de EE.UU. N° 7.019.012 y 6.225.318; y las patentes europeas N° 0787722, 0387063 y 1292591.

40 William A. Denny: "Irreversible inhibitors of the erbB family of protein tyrosin kinase" PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, Vol. 93, n° 2-3, 9 de abril de 2002 (09/04/2002), páginas 253-261 describe una serie de quinazolinas-4-anilino sustituidas como inhibidores irreversibles de los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor transmembrana, en general, y del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en particular. Estos receptores se describen como dianas en la terapia de las enfermedades tumorales y del cáncer. Los compuestos descritos en dicho lugar presentan un sustituyente acrilamido o un sustituyente propionilamido en la posición 6 del núcleo de quinazolina y están caracterizados como inhibidores irreversibles.

45 Jeff B. Small, Brian D. Palmer, Gordon W. Rewcastle, William A. Denny, Dennis J. McNamara: "Tyrosine Kinase Inhibitors. 15. 4-(Phenylamino)quinazoline and 4-(Phenylamino)pyrido[d]pyrimidine Acrylamides as Irreversible Inhibitors of the ATP Binding Site of the Epidermal Growth Factor Receptor" J. MED. CHEM., vol. 42, 1999, páginas 1803-1815 describe una serie de derivados 6- y 7-acrilamida de las clases 4-(fenilamino)quinazolina y -piridopirimidina de los inhibidores del receptor del crecimiento epidérmico (EGFR) que se preparan a partir de los correspondientes compuestos amino por reacción bien con cloruro de acrilóilo/base o ácido acrílico/hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. Todas las 6-acrilamidas, aunque solo la quinazolina-7-acrilamida madre son inhibidores irreversibles de la enzima aislada, confirmando que las anteriores están mejor situadas, cuando se enlazan con la enzima, para reaccionar con la cisteína-773 crítica.

WO-A1-2005/030757 describe derivados de quinazolina de fórmula (I)

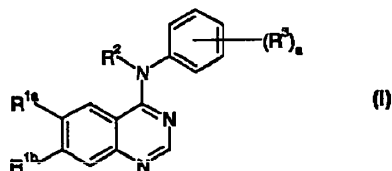


Además, se describe una composición farmacéutica que contiene el derivado de quinazolina de fórmula (I) y su uso en la fabricación de un medicamento para uso como un agente antiproliferativo en la prevención o tratamiento de tumores que son sensibles a la inhibición de la tirosina quinasa del receptor erbB.

WO-A1-2005/090332 describe un derivado de quinazolina que tiene la actividad de activación de la glucoquinasa y que es útil para la prevención o tratamiento de la diabetes.

WO-A2-2007/023073 describe 6(piperidin-4-iloxi N-(hidroxialquilcarbonilado)-quinazolininas como inhibidores EGFR para uso contra cánceres/tumores.

10 WO-A1-2005/030765 describe un derivado de la quinazolina de fórmula (I)

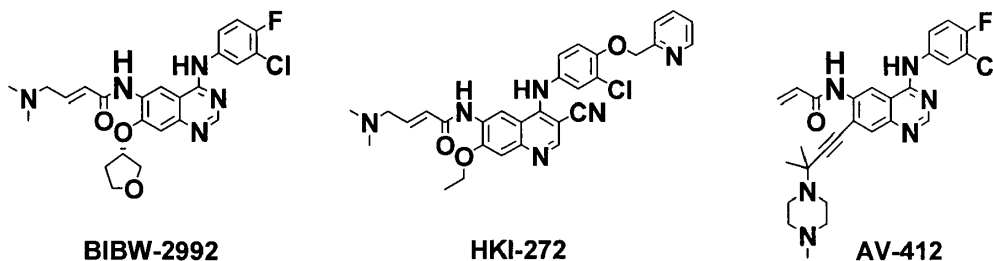


para uso como un agente antiproliferativo en la prevención o tratamiento de tumores que son sensibles a la inhibición de las tirosina quinasa del receptor erbB.

15 WO-A1-03/082290 describe quinazolininas 6-(piperidin-4-il N-acilado)oxi-sustituidas o quinazolininas 6-(pirrolidin-3-il N-acilado)oxi-sustituidas con uso terapéutico contra cánceres/tumores.

Mientras tanto, ha sido muy conocido que el desarrollo de resistencia a un fármaco particular usado provoca la disminución de la actividad del fármaco. Por ejemplo, se ha informado que Gefitinib o Erlotinib generan un mutante T790M del EGFR, una mutación secundaria, y también que aproximadamente la mitad de los pacientes administrados con Gefitinib o Erlotinib desarrollan resistencia a Gefitinib o Erlotinib, y que un fármaco de este tipo no proporciona un efecto clínico sustancial para pacientes con variación en T790M EGFR (Public Library of Science Medicine, 2(3), 225, 2005, Cancer Res, 67(24), 11924, 2007).

A este respecto, recientemente se ha encontrado que inhibidores irreversibles para una diana del EGFR, tienen más ventajas para superar el problema del desarrollo de resistencia, comparado con los inhibidores reversibles convencionales tales como Gefitinib y Erlotinib (Cancer Cell 12, 81, 2007, Bioorganic & Medicinal Chemistry 16, 3482, 2008). Por ejemplo, se han desarrollado inhibidores irreversibles tales como BIBW-2992 (British Journal of Cancer 98, 80, 2008), HKI-272 (Cancer Research 64, 3958, 2004) y AV-412 (Cancer Sci. 98(12), 1977, 2007) y actualmente están en la etapa clínica. Las estructuras de los inhibidores irreversibles se muestran a continuación:



30 Los compuestos mostrados anteriormente comparten una característica estructural común de que tienen un grupo funcional acrilamida en la posición C-6 del resto quinazolina o cianoquinolina, que forma un enlace covalente con Cisteína 773 (Cys773) situada en un dominio ATP del EGFR, bloqueando de ese modo de forma irreversible la autofosforilación del EGFR e inhibiendo de forma eficiente la transferencia de señal de las células cancerosas (Proc. Natl. Acad. Dci. EE.UU. 95, 12022, 1998). Exhibían superiores actividades inhibitoras *in vitro* e *in vivo* en comparación con los inhibidores reversibles convencionales (J. Med. Chem. 42, 1803, 1999).

La publicación de patente internacional WO 2008/032039 presentada por los autores de la documentación anterior ha descrito un nuevo compuesto anticáncer que tiene otro sustituyente acrilamida en la posición C-6 de quinazolina que muestra una actividad inhibitora mejorada frente a las tirosina quinasas del EGFR.

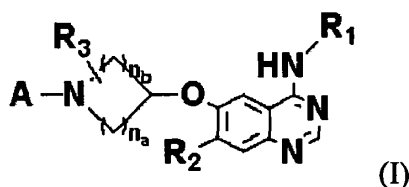
- 5 En consecuencia, ha habido una continua necesidad de desarrollar un nuevo fármaco que tenga una actividad mejorada frente a los mutantes de tirosina quinasas del EGFR, que pueden inhibir de forma eficaz el desarrollo de resistencia a los fármacos inducido por los mutantes de tirosina quinasas del EGFR, y mientras no provoque efectos secundarios adversos.

### Compendio de la invención

- 10 En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo derivado de amida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que inhiba de forma selectiva y eficaz el crecimiento de células cancerosas inducido por la sobreexpresión de un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y también impida el desarrollo de resistencia a los fármacos provocada por la mutación de la tirosina quinasa del EGFR, y una composición farmacéutica que comprende la misma como un ingrediente activo.

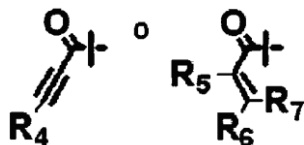
- 15 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células cancerosas que comprende dicho derivado de amida como un ingrediente activo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se ha proporcionado un derivado de amida de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



en donde,

- 20 A es



siendo R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, *N*-alquilo C<sub>1-6</sub> o *N*-hidroxi-amido o *C*-alquilo C<sub>1-6</sub> inverso amido(-NHCOC<sub>1-6</sub>), hidroxicarbonilo (-COOH), alquilo C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo (-COOC<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un hidroxilo, dialquil C<sub>1-6</sub>-amina o grupo heterocíclico;

- 25 R<sub>1</sub> es un arilo sustituido con uno a cinco X, grupo heterocíclico sustituido con uno a cinco X o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con arilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub> o grupo heterocíclico;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, -COOH, alquilo C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo, o amido *N*-no sustituido o *N*-sustituido con Y;

n<sub>a</sub> y n<sub>b</sub> están variando de 2 a 6; en los que:

- 30 X es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, (mono-, di-, o tri-halógeno)metilo, mercapto, alquilo C<sub>1-6</sub>-tio, acrilamido, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, ariloxi, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, o alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con Z, con la condición de que cuando el número de X es dos o más, los grupos X pueden fusionarse para formar una estructura de anillo;

- 35 Y es hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con Z, conteniendo el alquilo C<sub>1-6</sub> uno a cuatro de los restos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>; y

- 40 Z es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heterocíclico, siendo dicho grupo arilo un grupo aromático monocíclico o bicíclico C<sub>5-12</sub>, siendo dicho grupo heterocíclico un grupo aromático o no aromático monocíclico o bicíclico de C<sub>5-12</sub> que contiene uno a cuatro de los restos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO, y SO<sub>2</sub> y siendo dichos grupos arilo y heterocíclico no sustituidos, o sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, monoalquil C<sub>1-6</sub>-amino y dialquil C<sub>1-6</sub>-amino; y

en donde el término alquilo se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados.

### Descripción detallada de la invención

5 En una reivindicación preferida de la invención, R<sub>1</sub> es 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2,4-difluorofenilo, 3,4-dicloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-cloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, (R)-1-feniletilo, 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilo, 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilo, 1-(3-fluorobencil)-1H-5-indazol, 3-etinilfenilo, 4-cloro-2,5-dimetoxifenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-metilfenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-feniloxifenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 4-hidroxi-3,5-diclorofenilo, 3-hidroxi-4-clorofenilo, 4-hidroxi-2-clorofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-cloro-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-bromo-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-ciano-4-clorofenilo, 3-metiltiofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilmetilo, 3-vinilfenilo, 3-nitrofenilo, 3-acrilamidofenilo, 3-mercaptofenilo, 3-clorometilfenilo, 4-hidroxi-3-clorofenilo o 4-hidroxi-3-fluorofenilo; R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, 3-morfolinopropiloxi o metoxietoxi; R<sub>3</sub> es hidrógeno, metiloxicarbonilo, carboxilo, amido, N-metilamido, N-etilamido, N-propilamido, N-isopropilamido, N-hidroxiamido, N-2-hidroxi-etilamido, N-3-hidroxi-propilamido, N-2-metoxi-etilamido, N-2-metil-tioetilamido, N-2-metil-sulfoniletilamido, N-2-N,N'-di-etilaminoetilamido, o N-2-morfolinoetilamido; siendo R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, cada uno independientemente, hidrógeno, metilo, 4-metilpiperazinilmetilo, 4-metilpiperaziniletilo, N,N'-dimetilaminometilo, N,N'-di-etilaminometilo, morfolinometilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piperidin-1-ilmetilo, hidroximetilo, N-metilcarboxamido, acetamido, N-hidroxiamido, éster metílico, cloro o carboxilo; y siendo n<sub>a</sub> y n<sub>b</sub>, cada uno independientemente, un número entero que varía desde 2 a 6 en el derivado amino de fórmula (I).

En la presente invención, el término 'halógeno' se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo, a menos que se indique lo contrario.

En la presente invención, el término 'alquilo' se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados, a menos que se indique lo contrario.

25 Ejemplos de derivados de amida más preferidos de acuerdo con la presente invención son:

- 1) 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 2) (E)-1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 3) 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona;
- 4) 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-in-1-ona;
- 5) 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-in-1-ona;
- 6) 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 7) 1-((3S)-3-(4-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 8) 1-((3S)-3-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 9) 1-((3S)-3-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 10) 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 11) 1-((3S)-3-(7-metoxi-4-((1R)-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 12) 1-((3S)-3-(4-(1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 13) 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 14) 1-((3R)-3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 15) 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 16) 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 17) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 18) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 19) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

- 20) 1-((3*R*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 21) *N*-(2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)acrilamida;
- 22) 1-(3-(7-metoxi-4-((1*R*)-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 23) 1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 5 24) 1-(3-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 25) 1-(3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 26) 1-(3-(4-(3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 27) 3-(6-(1-acriloilazetidid-3-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)benzonnitrilo;
- 10 28) (*E*)-4-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-*N*-metil-4-oxobut-2-enamida;
- 29) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona;
- 30) 4-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (*Z*)-metilo;
- 31) *N*-(3-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-3-oxoprop-1-en-2-il)acetamida;
- 15 32) (*Z*)-3-cloro-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 33) (*E*)-3-cloro-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 34) 1-(4-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 35) 1-(4-(7-metoxi-4-((1*R*)-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 36) 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 20 37) 1-(4-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 38) 1-(4-(4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 39) 1-(4-(4-(4-bromo-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 40) 1-(4-(4-(4-isopropilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 41) 1-(4-(4-(*m*-toluidid)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 25 42) 1-(4-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 43) 1-(4-(4-(3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 44) 1-(4-(4-(3,4-diclorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 45) 1-(4-(7-metoxi-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 46) 1-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 30 47) 1-(4-(4-(3,4-dimetilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 48) 1-(4-(7-metoxi-4-(4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 49) 1-(4-(4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 50) 1-(4-(4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 51) 1-(4-(4-(4-cloro-3-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 35 52) 1-(4-(4-(2-cloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 53) 1-(4-(4-(4-cloro-2-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 54) 1-(4-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidid-1-il)prop-2-en-1-ona;

- 55) 1-(4-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 56) 3-(6-(acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)benzoniitrilo;
- 57) 1-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 58) 1-(4-(7-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 5 59) 1-(4-(4-(3-cloro-2-metoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 60) 1-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 61) 1-(4-(4-(4-bromo-3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 62) 1-(4-(4-(4-bromo-3-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 63) 1-(4-(4-(3-cloro-2-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 10 64) 1-(4-(4-(3-(dimetilamino)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 65) 1-(4-(4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 66) 5-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-fluorobenzoniitrilo;
- 67) 5-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-clorobenzoniitrilo;
- 68) 1-(4-(7-metoxi-4-(3-(metiltio)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 15 69) 1-(4-(4-(2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 70) 1-(4-(4-(4-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 71) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 72) 1-(4-(4-(3-clorobencilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 73) 1-(4-(7-metoxi-4-(3-vinilfenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 20 74) 1-(4-(7-metoxi-4-(3-nitrofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 75) *N*-(3-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-quinazolin-4-ilamino)fenil)acrilamida;
- 76) 1-(4-(4-(3-mercaptofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 77) 1-(4-(4-(3-clorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 78) 1-(4-(4-(3-cloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 25 79) 1-(4-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 80) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona;
- 81) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metilbut-2-en-1-ona;
- 82) (*E*)-4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-*N*-metil-4-oxobut-2-enamida;
- 30 83) (4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (*Z*)-metilo;
- 84) (4-(4-(3,4-dicloro-2-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (*Z*)-metilo;
- 85) Ácido (*Z*)-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico;
- 86) Ácido (*Z*)-4-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico;
- 35 87) Ácido (*E*)-4-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico;
- 88) (*E*)-4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-*N*-hidroxi-4-oxobut-2-enamida;
- 89) (*Z*)-3-cloro-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

- 90) (*E*)-3-cloro-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 91) *N*-(3-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-2-il)acetamida;
- 5 92) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 93) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 94) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona;
- 10 95) (*E*)-1-(3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 96) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 97) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-fluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 15 98) (*E*)-1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 99) (*E*)-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 20 100) (*E*)-1-(4-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 101) (*E*)-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 102) (*E*)-1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 25 103) (*E*)-*N*-(2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
- 104) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona;
- 105) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-2-((morfolinometil)prop-2-en-1-ona;
- 30 106) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)prop-2-en-1-ona;
- 107) 1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona;
- 35 108) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona;
- 109) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona;
- 110) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(morfolinometil)prop-2-en-1-ona;
- 40 111) 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona;
- 112) (*Z*)-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidid-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 45 113) (*Z*)-1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;



- 114) 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ona;
- 115) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 116) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 5 117) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 118) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 119) 1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo;
- 10 120) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida;
- 121) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-metilpiperidin-2-carboxamida;
- 122) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-etilpiperidin-2-carboxamida;
- 15 123) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-propilpiperidin-2-carboxamida;
- 124) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-isopropilpiperidin-2-carboxamida;
- 20 125) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-hidroxi-piperidin-2-carboxamida;
- 126) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxietil)piperidin-2-carboxamida;
- 127) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-metoxietil)piperidin-2-carboxamida;
- 25 128) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metiltio)etil)piperidin-2-carboxamida;
- 129) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-2-carboxamida;
- 30 130) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-2-carboxamida;
- 131) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(3-hidroxi-propil)piperidin-2-carboxamida;
- 132) (2S,4S)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-morfolinoetil)piperidin-2-carboxamida;
- 35 133) (2R,4R)-metil-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida;
- 134) Ácido (2R,4R)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxílico;
- 135) (2R,4R)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida;
- 40 136) (2R,4R)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-metilpiperidin-2-carboxamida;
- 137) (2R,4R)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-hidroxi-piperidin-2-carboxamida;
- 45 138) (2R,4R)-1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-2-carboxamida;

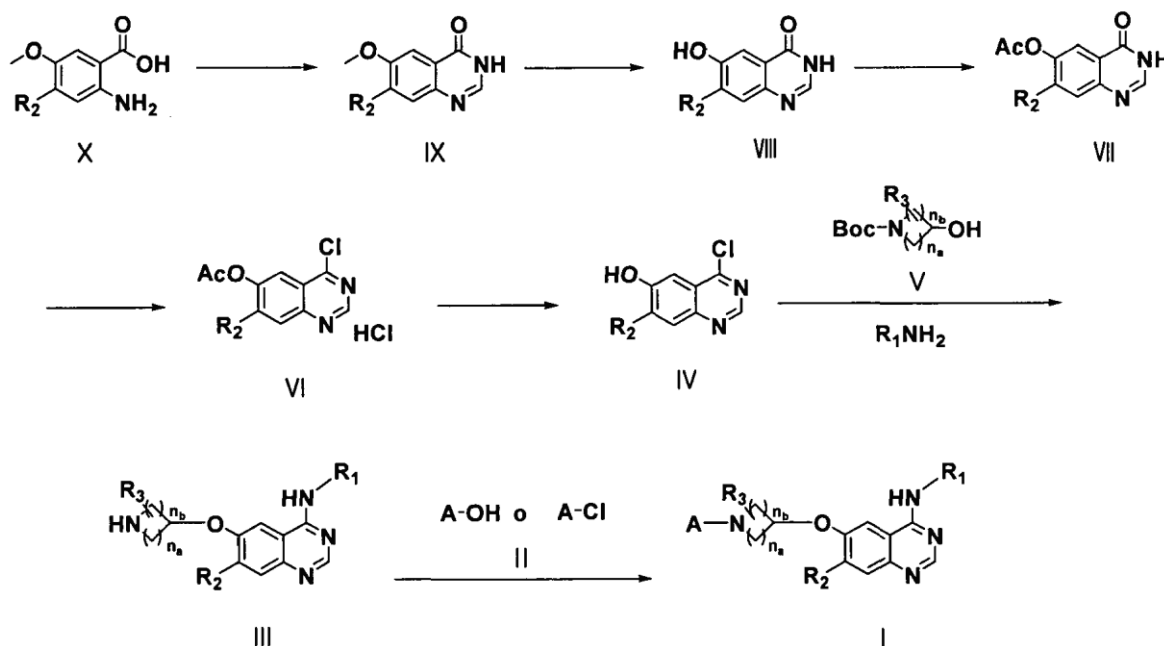
139) (2*R*,4*R*)-1-acriloil-4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida; y

140) (2*R*,4*R*)-1-acriloil-4-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida.

Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, por el procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción (I) (véase [Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001; 11:1911] y la publicación de patente internacional WO 2003/082831):

5

### Esquema (I) de Reacción



en donde,

A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n<sub>a</sub> y n<sub>b</sub> tienen los mismos significados definidos anteriormente.

En el Esquema (I) de Reacción, un compuesto de fórmula (X) es sometido a una reacción de condensación con hidrócloruro de formamida a una elevada temperatura (p. ej., 210 °C) para formar un compuesto de fórmula (IX), seguido por una reacción con L-metionina en un ácido orgánico (p. ej., ácido metanosulfónico), que induce la eliminación de metilo en la posición C-6 del compuesto de fórmula (IX), para formar un compuesto de fórmula (VIII).

10

Posteriormente, el compuesto de fórmula (VIII) es sometido a una reacción de protección en una base (p. ej., piridina) y un ácido acético anhidro para formar un compuesto de fórmula (VII), seguido por una reacción con un ácido inorgánico (p. ej., cloruro de tionilo u oxicluro de fósforo) en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida en condiciones de reflujo, para formar un compuesto de fórmula (VI) en una forma de hidrócloruro.

15

El compuesto de fórmula (VI) se añade a una solución alcohólica que contiene amoníaco (p. ej., una solución de metanol que contiene amoníaco 7 N), que es agitada, induciendo la eliminación de acetilo de la misma, para formar un compuesto de fórmula (IV). El compuesto de fórmula (IV) es sometido secuencialmente a la reacción de Mitsunobu con un compuesto de fórmula (V) y a una reacción de sustitución con R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> en un disolvente orgánico (p. ej., 2-propanol o acetonitrilo) para introducir R<sub>1</sub> en el mismo. El compuesto resultante es sometido a una reacción con un ácido orgánico o inorgánico (p. ej., ácido trifluoroacético o ácido hidróclorico pesado) en un disolvente orgánico (p. ej., cloruro de metileno), induciendo la eliminación de *t*-butoxicarbonilo, para formar un compuesto de fórmula (II). En la reacción de Mitsunobu, pueden emplearse azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de di-*t*-butilo o trifenilfosfina.

25

Posteriormente, es preparado un compuesto de fórmula (I) de la presente invención sometiendo el compuesto de fórmula (II) a una reacción de condensación con un compuesto de fórmula (III), A-Cl, en una mezcla de un disolvente orgánico (p. ej., tetrahidrofurano y agua o cloruro de metileno en presencia de una base inorgánica u orgánica (p. ej., bicarbonato sódico, piridina o trietilamina); o sometiendo el compuesto de fórmula (II) a una reacción de condensación con un compuesto de fórmula (III), A-OH, en un disolvente orgánico (p. ej., tetrahidrofurano o cloruro de metileno) en presencia de un agente de acoplamiento (p. ej., 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) o hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-europio-metanaminio (HATU)).

30

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede usarse también en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable formada con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido hidroclicóric, ácido hidrobromicóric, ácido sulfúric, ácido fosfóric, ácido nítric, ácido acético, ácido glicólic, ácido láctic, ácido pirúvic, ácido malónic, ácido succínic, ácido glutáric, ácido fumáric, ácido málic, ácido mandélic, ácido tartáric, ácido cítric, ácido ascórbic, ácido palmític, ácido maleic, ácido hidroximaleic, ácido benzoic, ácido hidroxibenzoic, ácido fenilacético, ácido cinnámic, ácido salicíclic, ácido metanosulfónic, ácido bencenosulfónic y ácido toluenosulfónic.

El compuesto inventivo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable inhibe de forma selectiva y eficiente el crecimiento de las células cancerosas inducido por el factor de crecimiento epidérmic y sus mutantes, y proporciona mejores resultados anticáncer cuando se combina con otro agente anticáncer. Es decir, el compuesto inventivo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable es útil para mejorar los resultados de un agente anticáncer seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transducción de señal de la célula, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores del factor del crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la reacción biológica, agentes antihormonales y antiandrógenos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en la inhibición del crecimiento de células cancerosas que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como un ingrediente activo.

El compuesto inventivo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable puede ser administrado de forma oral o parenteral como un ingrediente activo en una cantidad eficaz que varía desde aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente 0,2 a 50 mg/kg de peso corporal por día en el caso de mamíferos incluidos los seres humanos en una sola dosis o en dosis divididas. La administración del ingrediente activo se puede ajustar a la luz de varios factores relevantes tal como el estado del sujeto a ser tratado, el tipo y la gravedad de la enfermedad, tasa de administración y opinión del doctor. En ciertos casos, puede ser adecuada una cantidad menor que la administración anterior. Una cantidad mayor que la administración anterior puede usarse siempre que no provoque efectos secundarios perjudiciales y tal cantidad puede ser administrada en dosis divididas por día.

La composición farmacéutica inventiva puede formularse de acuerdo con cualquiera de los procedimientos convencionales en forma de comprimido, gránulo, polvo, cápsula, jarabe, emulsión o microemulsión para administración oral o para administración parenteral incluidas las vías intramuscular, intravenosa y subcutánea.

La composición farmacéutica inventiva para administración oral se puede preparar mezclando el ingrediente activo con un portador tal como celulosa, silicato cálcico, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, dextrosa, fosfato cálcico, ácido esteáric, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, tensioactivo, agente de suspensión, emulsificador y diluyente. Ejemplos del portador empleado en la composición inyectable de la presente invención son agua, una solución salina, una solución de glucosa, una solución como la glucosa, alcohol, éter de glicol (p. ej., polietilenglicol 400), aceite, ácido graso, éster de ácido graso, glicérido, un tensioactivo, un agente de suspensión y un emulsificador.

Los siguientes **Ejemplos** están destinados para ilustrar adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

(1-1) 6,7-dimetoxiquinazolin-4(3H)-ona

36,9 g de ácido 4,5-dimetoxiantranílico se mezclaron con 25,0 g de hidroclicoruro de formamidina, y la mezcla se agitó a 210 °C durante 30 minutos. Después de terminar la reacción, el sólido así obtenido se enfrió a temperatura ambiente, se agitó con 200 ml (0,33 M) de hidróxido sódico acuoso y se filtró bajo presión reducida. El sólido así obtenido se lavó con agua y se secó al aire para obtener el compuesto del título (24,6 g, 64 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

(1-2) 6-hidroxi-7-metoxiquinazolin-4(3H)-ona

3,06 g del compuesto obtenido en (1-1) se diluyeron con 20 ml de ácido metanosulfónic. A la solución resultante se añadieron 2,66 g de L-metionina y se agitaron a 100 °C durante 22 horas. A la mezcla de reacción se añadió hielo y se neutralizó con hidróxido sódico acuoso al 40 % para inducir la cristalización del producto. El sólido se filtró bajo presión reducida, se lavó con agua y se secó al aire para obtener el compuesto del título (2,67 g, 94 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

(1-3) Acetato de 7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo

En una mezcla de 550 ml de ácido acético y 7 ml de piridina se disolvieron 6,08 g del compuesto obtenido en (1-2), y la solución resultante se agitó 100 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y

a ello se añadió hielo para inducir la cristalización del producto. El sólido se filtró bajo presión reducida, se lavó con agua y se secó al aire para obtener el compuesto del título (4,87 g, 65 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

(1-4) Sal hidrocioro del acetato de 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ilo

- 5 En una mezcla de 33 ml de cloruro de tionilo y 6 ml de oxocloruro de fósforo se disolvieron 4,87 g del compuesto obtenido en (1-3). A la solución resultante se añadieron dos gotas de dimetilformamida y se agitaron a 120 °C durante 7 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó de la misma bajo presión reducida, para obtener un residuo. Al residuo se añadió tolueno, y la solución resultante se concentró bajo presión reducida para eliminar el disolvente, y este procedimiento se repitió 2 veces más. El sólido así obtenido se secó bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (5,16 g).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,01 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

(1-5) 4-cloro-7-metoxiquinazolin-6-ol

- 15 2 g del compuesto obtenido en (1-4) se añadieron a 25 ml de solución metanólica de amoníaco 7 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el sólido formado en la mezcla de reacción se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó para obtener el compuesto del título (1,43 g, 98 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).

(1-6) *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-metoxi-6-((3*S*)-pirrolidin-3-ilo)quinazolin-4-amina

- 20 A 20 ml de cloruro de metileno se añadieron 1,43 g del compuesto obtenido en (1-5), 1,91 g de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol y 1,96 g de trifetilfosfina, y a ello se añadieron gota a gota 2,01 ml de azodicarboxilato de diisopropilo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se destiló bajo presión reducida, y el residuo se purificó brevemente mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: cloruro de metileno:metanol = 20: 20:1). El residuo parcialmente purificado se disolvió entonces en 60 ml de 2-propanol, a ello se añadieron 1,17 g de 3-cloro-2,4-difluoroanilina y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla resultante se destiló bajo presión reducida para eliminar el disolvente, y el residuo se disolvió en 60 ml de cloruro de metileno. A ello se añadieron 60 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se destiló bajo presión reducida para eliminar el disolvente. Al residuo resultante se añadió solución de bicarbonato sódico saturado para hacerlo básico, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 1: 2) para obtener el compuesto del título (2 g, 73 %).

- 30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,03 (bm, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,12 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 407,19 [M+H]<sup>+</sup>.

(1-7) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

- 35 1,03 g del compuesto obtenido en (1-6) y 0,55 g de bicarbonato sódico se añadieron a 40 ml de tetrahidrofurano y 6 ml de agua destilada, a ello se añadieron 0,18 ml de cloruro de acrilóilo, y la mezcla se agitó 0 °C durante 30 minutos. Después de terminar la reacción, a la mezcla de reacción se añadió bicarbonato sódico saturado, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (0,7 g, 70 %).

- 40 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,02 (t, 1H), 6,33 (m, 2H), 5,63 (m, 1H), 5,11 (bm, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,78 (m, 4H), 2,46 (m, 1H), 2,28 (m, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 461,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 2: Preparación de (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-ilo)pirrolidin-1-il)-but-2-en-1-ona

- 45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó cloruro de trans-crotonilo en lugar de cloruro de acrilóilo en la etapa (1-7) para obtener el compuesto del título (35 mg, 60 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,11 (bm, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (m, 4H), 2,46 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,83 (m, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 3: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó cloruro de but-2-inoilo en lugar de cloruro de acrilóilo en la etapa (1-7) para obtener el compuesto del título (50 mg, 46 %).

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,14 (bm, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,92 (s, 3H).

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 473,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 4: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-in-1-ona

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó cloruro de 5-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-inoilo en lugar de cloruro de acrilóilo en la etapa (1-7) para obtener el compuesto del título (65 mg, 47 %).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,14 (bm, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 2,52 (m, 14H), 2,27 (s, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 585,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 5: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-in-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó cloruro de 4-(dimetilamino)but-2-inoilo en lugar de cloruro de acrilóilo en la etapa (1-7) para obtener el compuesto del título (50 mg, 41 %).

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 5,15 (bm, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 6H).

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 516,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 6: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (10 mg, 39 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,82 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,46 (m, 3H), 5,72 (m, 1H), 4,00 (m, 7H), 3,75 (m, 1H), 2,50 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 443,18 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 7: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 4-bromo-3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (140 mg, 55 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,71 (m, 1H), 5,12 (bm, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (m, 4H), 2,49 (m, 1H), 2,31 (m, 1H);

35 MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 521,15 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 8: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 3,4-dicloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (100 mg, 52 %).

40 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,36 (m, 2H), 5,63 (m, 1H), 5,10 (bm, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (m, 4H), 2,47 (m, 1H), 2,27 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 477,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 9: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 4-bromo-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (42 mg, 75 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,30 (dt, 1H), 5,74 (td, 1H), 5,19(m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (m, 4H), 2,33 (m, 2H);

5 MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 487,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 10: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (42 mg, 76 %).

10 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,51 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,65 (t, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,30 (dt, 1H), 5,73 (td, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 2,31 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 532,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 11: Preparación de 1-((3S)-3-(7-metoxi-4-((1R)-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó (R)-1-feniletanoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (44 mg, 67 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,58 (q, 1H), 5,15 (bm, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 2,23 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 419,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 12: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-amina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (11 mg, 35 %).

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 5,20 (bm, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 2,34 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 539,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 13: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (13 mg, 56 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

35 Ejemplo 14: Preparación de 1-((3R)-3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó (S)-(+)-*N*-Boc-3-pirrolidinol en lugar de (R)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (32 mg, 43 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,45 (m, 2H), 5,76 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

40 Ejemplo 15: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó ácido 2-amino-5-metoxibenzoico en lugar de ácido 4,5-dimetoxiantranílico en la etapa (1-1) para obtener el compuesto del título (1,4 mg, 17 %).

45 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,44 (m, 2H), 5,72 (m, 1H), 5,13 (bm, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,76 (m, 4H), 2,30 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 431,26 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 16: Preparación de 1-((3S)-3-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó ácido 2-amino-5-metoxibenzoico en lugar de ácido 4,5-dimetoxiantranílico en la etapa (1-1) y 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)-anilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa (1-6), respectivamente, para obtener el compuesto del título (42 mg, 75 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,39 (*d*, 1H), 7,84 (*t*, 1H), 7,68 (*m*, 2H), 7,54 (*m*, 1H), 7,44 (*m*, 1H), 7,36 (*dd*, 1H), 7,27 (*m*, 2H), 7,06 (*m*, 2H), 6,0 (*m*, 1H), 6,30 (*dt*, 1H), 5,73 (*td*, 1H), 5,19 (*m*, 1H), 5,14 (*s*, 2H), 3,80 (*m*, 4H), 2,31 (*m*, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 519,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 17: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó *N*-Boc-3-hidroxiacetidina en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (90 mg, 44 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (*s*, 1H), 8,16 (*s*, 1H), 7,87 (*m*, 1H), 7,30 (*s*, 1H), 7,20 (*s*, 1H), 7,03 (*m*, 1H), 6,21 (*m*, 2H), 5,65 (*m*, 1H), 5,13 (*m*, 1H), 4,66 (*m*, 2H), 4,51 (*m*, 1H), 4,21 (*m*, 1H), 4,03 (*s*, 3H);

15 MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 447,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 18: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó *N*-Boc-3-hidroxipiperidina en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (110 mg, 54 %).

20 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (*s*, 1H), 8,32 (*s*, 1H), 8,07 (*s*, 1H), 8,00 (*m*, 1H), 7,04 (*m*, 1H), 6,64 (*m*, 1H), 6,42 (*m*, 1H), 5,79 (*dd*, 1H), 4,63 (*m*, 1H), 4,31 (*m*, 1H), 4,02 (*s*, 3H), 3,84 (*m*, 1H), 3,72 (*m*, 1H), 3,43 (*m*, 1H), 3,16 (*dd*, 1H), 2,17 (*m*, 1H), 2,08 (*m*, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 19: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó *N*-Boc-4-hidroxipiperidina en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (25 mg, 32 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (*s*, 1H), 8,09 (*m*, 1H), 7,79 (*s*, 1H), 7,42 (*s*, 1H), 7,29 (*s*, 1H), 7,04 (*m*, 1H), 6,58 (*m*, 1H), 6,25 (*m*, 1H), 5,68 (*dd*, 1H), 4,66 (*m*, 1H), 3,99 (*s*, 3H), 3,87 (*m*, 2H), 3,53 (*m*, 2H), 1,95 (*m*, 4H);

30 MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 20: Preparación de 1-((3*R*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó (*S*)-(+)-*N*-Boc-3-pirrolidinol en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol en la etapa (1-6) para obtener el compuesto del título (310 mg, 51 %).

35 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (*s*, 1H), 8,02 (*m*, 1H), 7,28 (*s*, 1H), 7,10 (*s*, 1H), 7,07 (*s*, 1H), 6,40 (*m*, 2H), 5,71 (*m*, 1H), 5,15 (*bm*, 1H), 4,08 (*m*, 1H), 3,99 (*s*, 3H), 3,86 (*m*, 3H), 2,32 (*m*, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 461,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 21: Preparación de *N*-(2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)acrilamida

40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que, para obtener el compuesto del título (26 mg, 23 %), se utilizó 2-hidroxietilcarbamato de *ter*-butilo en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol en la etapa (1-6).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ 9,12 (*s*, 1H), 8,49 (*s*, 1H), 7,73 (*s*, 1H), 7,48 (*s*, 1H), 7,21 (*m*, 1H), 6,47 (*s*, 2H), 5,71 (*m*, 1H), 4,48 (*s*, 2H), 4,15 (*s*, 3H), 3,78 (*s*, 2H), 3,16 (*s*, 2H).

Ejemplo 22: Preparación de (*R*)-1-(3-(7-metoxi-4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó (*R*)-1-feniletanoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (10 mg, 17 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,25 (m, 2H), 5,71 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,65 (d, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 405,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 23: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó 3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (20 mg, 36 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,23 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,0 (s, 3H);

10 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 429,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 24: Preparación de 1-(3-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó 3,4-dicloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (5 mg, 8 %).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,28 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,03 (s, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 463,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 25: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (50 mg, 44 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,29 (m, 2H), 5,74 (m, 1H), 5,22 (bm, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,00 (s, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 429,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 26: Preparación de 1-(3-(4-(3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó 3-cloroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (90 mg, 40 %).

30  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo 27: Preparación de 3-(6-(1-acriloilazetidín-3-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)benzónitrilo

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó 3-aminobenzonitrilo en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (90 mg, 40 %).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,80 (t, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo 28: Preparación de (E)-4-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-N-metil-4-oxobut-2-enoamida

40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó cloruro de (E)-4-(metilamino)-4-oxobut-2-enoilo en lugar de cloruro de acrililoilo para obtener el compuesto del título (100 mg, 39 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,12 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,84 (s, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 504,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 29: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilpro-2-pen-1-ona



Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó cloruro de 2-metilacrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (58 mg, 62 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 1,94 (s, 3H);

5 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 461,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 30: Preparación de 4-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (Z)-metilo

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó 3-cloro-2-fluorofenilamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina y 4-cloro-4-oxobut-2-enoato de (Z)-metilo en lugar de cloruro de acrilóilo, respectivamente, para obtener el compuesto del título (150 mg, 23 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,71 (s, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 487,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 31: Preparación de N-(3-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-3-oxopro-1-en-2-il)acetamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó cloruro de 2-acetamidoacrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (8 mg, 12 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 2,10 (s, 3H);

20 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 504,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 32: Preparación de (Z)-3-cloro-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó cloruro de (Z)-3-cloro-acrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (20 mg, 33 %).

25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,04 (s, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 481,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 33: Preparación de (E)-3-cloro-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17 excepto que se utilizó cloruro de (E)-3-cloroacrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (18 mg, 30 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,05 (s, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 481,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 34: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (7 mg, 23 %).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 1,97 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 457,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 35: Preparación de (R)-1-(4-(7-metoxi-4-(1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó (R)-1-feniletanoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (11 mg, 30 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,52 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,68 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,68 (d, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 433,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 36: Preparación de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3,4-dicloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (3 mg, 13 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,39 (t, 3H), 7,31 (m, 3H), 6,61 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 1,86 (m, 4H);

10 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 491,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 37: Preparación de 1-(4-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-etinilbencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (64 mg, 30 %).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 38: Preparación de 1-(4-(4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-cloro-2,5-dimetoxibencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (56 mg, 25 %).

20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 39: Preparación de 1-(4-(4-(4-bromo-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-bromo-3-metilbencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (70 mg, 27 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 40: Preparación de 1-(4-(4-(4-isopropilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-isopropilbencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (60 mg, 32 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,21 (d, 6H).

35 Ejemplo 41: Preparación de 1-(4-(4-(*m*-toluidin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó *m*-toluidina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (70 mg, 33 %).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

Ejemplo 42: Preparación de 1-(4-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-bromobencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (31 mg, 34 %).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 43: Preparación de 1-(4-(4-(3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-clorobencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (19 mg, 40 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

5 Ejemplo 44: Preparación de 1-(4-(4-(3,4-diclorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3,4-diclorobencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (47 mg, 46 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 1,88 (m, 4H).

10 Ejemplo 45: Preparación de 1-(4-(7-metoxi-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 2,3,4-trifluorobencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (3,2 mg, 3 %).

15 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 8,46 (t, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,01 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 459,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 46: Preparación de 1-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-fluoro-3-metilbencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (57 mg, 30 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).

Ejemplo 47: Preparación de 1-(4-(4-(3,4-dimetilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3,4-dimetilbencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (55 mg, 24 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,29 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

30 Ejemplo 48: Preparación de 1-(4-(7-metoxi-4-(4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-fenoxibencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (81 mg, 30 %).

35 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,83 (t, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (m, 5H), 6,83 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,79 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 49: Preparación de 1-(4-(4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 2,3-dihidro-1*H*-inden-5-amina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (63 mg, 25 %).

40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,86 (q, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 50: Preparación de 1-(4-(4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-amino-2,6-diclorofenol en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (2,1 mg, 7 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,52 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).

Ejemplo 51: Preparación de 1-(4-(4-(4-cloro-3-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 5-amino-2-clorofenol en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (8 mg, 15 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

- 10 Ejemplo 52: Preparación de 1-(4-(4-(2-cloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-amino-3-clorofenol en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (26 mg, 40 %).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

Ejemplo 53: Preparación de 1-(4-(4-(4-cloro-2-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 2-amino-5-clorofenol en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (7,9 mg, 17 %).

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,90 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 Ejemplo 54: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)bencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (75 mg, 27 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,03-7,68 (m, 7H), 6,80 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,92 (m, 2H).

- 30 Ejemplo 55: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)bencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (75 mg, 16 %).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,84 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

Ejemplo 56: Preparación de 3-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)benzonitrilo

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-aminobenzonitrilo en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (27 mg, 28 %).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,76 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 430,3 [M+H]<sup>+</sup>.

- 45 Ejemplo 57: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (14 mg, 31 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,95 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 457,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 58: Preparación de 1-(4-(7-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-(trifluorometil)bencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (18 mg, 21 %).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,66 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,12 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,21 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 473,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 59: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2-metoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-cloro-2-metoxibencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (11 mg, 27 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,25 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 469,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 60: Preparación de 1-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-cloro-3-metilbencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (13 mg, 10 %).

25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,50 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,70 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 453,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 61: Preparación de 1-(4-(4-(4-bromo-3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-bromo-3-clorobencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (14 mg, 37 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,25 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 517,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 62: Preparación de 1-(4-(4-(4-bromo-3-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-bromo-3-fluorobencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (22 mg, 41 %).

40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,01 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 501,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 63: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-cloro-2-metilbencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (15 mg, 14 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,93 (m, 4H).

Ejemplo 64: Preparación de 1-(4-(4-(3-(dimetilamino)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetilbenceno-1,3-diamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (8 mg, 14 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 1,32 (m, 4H).

- 10 Ejemplo 65: Preparación de 1-(4-(4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 2-fluoro-3-(trifluorometil)bencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (29 mg, 23 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

- 15 Ejemplo 66: Preparación de 5-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (28 mg, 28 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 1,19 (m, 4H);

- 20 MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 448,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 67: Preparación de 5-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-clorobenzonitrilo

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 5-amino-2-clorobenzonitrilo en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (14 mg, 21 %).

- 25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 1,19 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 464,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 68: Preparación de 1-(4-(7-metoxi-4-(3-(metiltio)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-(metiltio)bencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (35 mg, 15 %).

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 1,94 (m, 4H).

Ejemplo 69: Preparación de 1-(4-(4-(2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 2-clorobencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (93 mg, 19 %).

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 6,63 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 1,25 (m, 4H).

Ejemplo 70: Preparación de 1-(4-(4-(4-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-clorobencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (40 mg, 27 %).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 1,70 (m, 4H).

Ejemplo 71: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó ácido 2-amino-5-metoxibenzoico en lugar de ácido 4,5-dimetoxiantranílico para obtener el compuesto del título (10 mg, 10 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,44-8,42 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 5,74 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,84-3,63 (m, 4H), 2,04-1,91 (m, 4H).

Ejemplo 72: Preparación de 1-(4-(4-(3-clorobencilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó (3-clorofenil)metanoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (8 mg, 29 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,68 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 1,83 (m, 4H).

Ejemplo 73: Preparación de 1-(4-(7-metoxi-4-(3-vinilfenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-vinilbencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (25 mg, 28 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,32 (t, 3H), 7,19 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,27 (d, 1H), 5,70 (t, 2H), 5,26 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,48 (s, 1H).

Ejemplo 74: Preparación de 1-(4-(7-metoxi-4-(3-nitrofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-nitrobencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (35 mg, 89 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,84 (bs, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 6,13-6,07 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 4,85-4,82 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88-3,85 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).

20 Ejemplo 75: Preparación de N-(3-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)fenil)acrilamida

0,12 g de hierro se disolvieron en 5 ml de etanol al 50 %. A la solución se añadieron 0,01 ml de ácido hidroclicórico concentrado al 35 %, y la mezcla resultante se calentó a 100 °C para su activación. A ello se añadieron 0,2 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 74, y la mezcla resultante se sometió a reflujo. Después de terminar la reacción, la solución de reacción en caliente se filtró a través de una almohadilla de Celite bajo presión reducida. El filtrado se destiló bajo presión reducida y se secó. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano al 50 %, y a la solución resultante se añadieron por orden 75 mg de bicarbonato sódico y 0,05 ml de cloruro de acrilóilo, y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de terminar la reacción, a la mezcla de reacción se añadió bicarbonato sódico saturado, y la mezcla de reacción se extrajo con cloroformo 3 veces. La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (10 mg, 21 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62-8,54 (m, 2H), 8,37 (bs, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 6,61-6,52 (m, 1H), 6,38-6,19 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,54-3,43 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 4H).

35 Ejemplo 76: Preparación de 1-(4-(4-(3-mercaptofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-aminobencenotiol en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (11 mg, 37 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 4H), 3,65 (d, 4H).

40 Ejemplo 77: Preparación de 1-(4-(4-(3-(clorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3-(clorometil)bencenoamina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (17 mg, 29 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,66 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,60 (m, 2H), 1,96 (m, 4H).

45 Ejemplo 78: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)pro-2-pen-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-amino-2-clorofenol en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (109 mg, 28 %).

MS (ESI<sup>+</sup>): m/z = 455,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 79: Preparación de 1-(4-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-amino-2-fluorofenol en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (373 mg, 67 %).

5 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 439,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 80: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó cloruro de but-2-inoilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (38 mg, 33 %).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,00 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 487,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 81: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metilbut-2-en-1-ona

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó cloruro de 2-metilacrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (86 mg, 36 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,73 (s, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 503,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 82: Preparación de (E)-4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-N-metil-4-oxobut-2-enamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó cloruro de (E)-4-(metilamino)-4-oxobut-2-enoilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (60 mg, 24 %).

25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,85 (d, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 532,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 83: Preparación de 4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (Z)-metilo

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 4-cloro-4-oxobut-2-enoato de (Z)-metilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (23 mg, 9 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,40 (bs, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,03 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,02 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 533,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 84: Preparación de 4-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (Z)-metilo

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó 3,4-dicloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (9 mg, 7 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 8,44 (t, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 4,73 (bm, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,01 (m, 4H);

40 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 549,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 85: Preparación de ácido (Z)-4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico

45 Se diluyeron 0,1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 83 en 2 ml de tetrahidrofurano, y a ello se añadieron 0,1 ml de una solución de hidróxido de litio 3 M a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se extrajo con cloroformo. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N y se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo



resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloruro de metileno:metanol = 5:1) para obtener el compuesto del título (118 mg, 48 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 1,90 (m, 4H);

5 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 519,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 86: Preparación de ácido (Z)-4-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 85 excepto que se utilizó 3,4-dicloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (100 mg, 41 %).

10  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,69 (bm, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 1,87 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 535,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 87: Preparación de ácido (E)-4-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 86 excepto que se utilizó 4-cloro-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo en lugar de 4-cloro-4-oxobut-2-enoato de (Z)-metil para obtener el compuesto del título (10 mg, 20 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,49 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,68 (bm, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,90 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 535,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 88: Preparación de (E)-4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-N-hidroxi-4-oxobut-2-enamida

0,1 g de ácido (E)-4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico obtenido repitiendo el procedimiento del Ejemplo 87, excepto que se utilizó 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4-dicloro-2-fluoroanilina, se diluyó con 1 ml de tetrahidrofurano, y se añadieron 0,03 ml de N-metilmorfolina y a ello se añadieron 0,03 ml de cloroformiato de isobutilo a -15 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, y a ello se añadieron 0,03 ml de hidroxilamina. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se incubó durante dos horas. Después de que la reacción había terminado, se añadió agua, y la solución resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: cloruro de metileno:metanol = 7: 7:1) para obtener el compuesto del título (30 mg, 30 %).

25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,89 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 534,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 89: Preparación de (Z)-3-cloro-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó cloruro de (Z)-3-cloroacrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (5 mg, 8 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,33 (m, 3H), 6,42 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 4,73 (bm, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,03 (m, 4H);

40 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 525,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 90: Preparación de (E)-3-cloro-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó cloruro de (E)-3-cloroacrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (8 mg, 13 %).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,70 (s, 1H), 8,46 (t, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,72 (bm, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,82 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 1,99 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 525,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 91: Preparación de *N*-(3-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-2-il)acetamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 19 excepto que se utilizó cloruro de 2-acetamidoacrilóilo en lugar de cloruro de acrilóilo para obtener el compuesto del título (7 mg, 3 %).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 5,66 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,69 (bm, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,90 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,97 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 548,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 92: Preparación de (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

10 Etapa 1) (*E*)-4-bromo-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó cloruro de (*E*)-4-bromobut-2-enoílo en lugar de cloruro de acrilóilo en la etapa 7) para obtener el compuesto del título (75 mg, 58 %).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 5,20 (bm, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 2,28 (m, 2H).

Etapa 2) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

20 En 10 ml de tetrahidrofurano at 0 °C se disolvieron 580 mg del compuesto obtenido en la etapa 1), y a ello se añadieron 5 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía dimetilamina 1,0 M. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora, a ello se añadió un bicarbonato sódico saturado, y la solución resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 30:1) para obtener el compuesto del título (175 mg, 32 %).

25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,12 (bm, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,22 (s, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 518,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 93: Preparación de (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dietilamino)but-2-en-1-ona

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 92 excepto que se utilizó dietilamina en lugar de una solución de tetrahidrofurano que contenía dimetilamina 1,0 M para obtener el compuesto del título (4 mg, 16 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,11 (bm, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 3,23 (d, 2H), 2,52 (q, 4H), 1,01 (m, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 546,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 94: Preparación de (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 92 excepto que se utilizó morfolina en lugar de una solución de tetrahidrofurano que contenía dimetilamina 1,0 M para obtener el compuesto del título (8 mg, 26 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 5,12 (bm, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 3,10 (d, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,26 (m, 2H);

40 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 560,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 95: Preparación de (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 92 excepto que se utilizó pirrolidina en lugar de una solución de tetrahidrofurano que contenía dimetilamina 1,0 M para obtener el compuesto del título (5 mg, 18 %).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,11 (bm, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (m, 4H), 3,23 (d, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 1,78 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 544,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 96: Preparación de (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 92 excepto que se utilizó 3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (2 mg, 5 %).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,70 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 5,07 (bm, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,29 (s, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 500,35$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 97: Preparación de (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 92 excepto que se utilizó ácido 2-amino-5-metoxibenzoico en lugar de ácido 4,5-dimetoxiantranílico para obtener el compuesto del título (26 mg, 39 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 5,08 (bm, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,00 (d, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (s, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 488,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 98: Preparación de (*E*)-1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 92 excepto que se utilizó *N*-Boc-4-hidroxipiperidina en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol para obtener el compuesto del título (50 mg, 16 %).

20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,71 (bm, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,12 (d, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,00 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 532,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 99: Preparación de (*E*)-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 98 excepto que se utilizó 3,4-dicloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (20 mg, 16 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,71 (bm, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,16 (d, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,98 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 548,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 100: Preparación de (*E*)-1-(4-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 98 excepto que se utilizó 3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (50 mg, 27 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,66 (bm, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,93 (m, 4H);

35 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 514,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 101: Preparación de (*E*)-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 92 excepto que se utilizó *N*-Boc-3-hidroxiazetidina en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol para obtener el compuesto del título (60 mg, 47 %).

40  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,18 (bm, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,45 (s, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 504,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 102: Preparación de (*E*)-1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 101 excepto que se utilizó 3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (20 mg, 21 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,22 (bm, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,31 (s, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 486,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 103: Preparación de (*E*)-*N*-(2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 92 excepto que se utilizó 2-hidroxiethylcarbamato de ter-butilo en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol para obtener el compuesto del título (46 mg, 34 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,03 (d, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,25 (s, 6H).

Ejemplo 104: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona

Etapa 1) Ácido 2-((dimetilamino)metil)acrílico

Se diluyeron 1 g de ácido malónico y 0,63 g de paraformaldehído con 10 ml de 1,3-dioxano, y a ello se añadieron 4,8 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía dimetilamina 2,0 M. La mezcla resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante una hora. Después de que la reacción había terminado, la solución resultante se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se cristalizó con acetona y se filtró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0,4 g, 32 %) en la forma de cristal blanco.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 6,62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,88 (s, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 130,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona

50 mg de 6-(azetidín-3-iloxi)-*N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina obtenido repitiendo el procedimiento de la etapa 6) del Ejemplo 1 excepto que se utilizó *N*-Boc-3-hidroxiacetidina en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol se diluyeron con 2 ml de tetrahidrofurano, y 25 mg del compuesto obtenido en la etapa 1), 37 mg de hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida, y a ello se añadieron 5 μl de piridina. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de que la reacción había terminado, se añadió agua, y la solución resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener el compuesto del título (2 mg, 3 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,38 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,04 (bm, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,91 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 3,84 (s, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 504,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 105: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-(morfolinometil)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 104 excepto que se utilizó morfolina en lugar de una solución de tetrahidrofurano que contenía dimetilamina 2,0 M en la etapa 1) para obtener el compuesto del título (4 mg, 6 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,45 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 546,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 106: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 104 excepto que se utilizó 1-metilpiperazina en lugar de una solución de tetrahidrofurano que contenía dimetilamina 2,0 M en la etapa 1) para obtener el compuesto del título (7 mg, 3 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,43 (m, 8H), 2,27 (s, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 559,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Ejemplo 107: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-(piperidín-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 104 excepto que se utilizó piperidina en lugar de una solución de tetrahydrofurano que contenía dimetilamina 2,0 M en la etapa 1) y 3-cloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa 2) para obtener el compuesto del título (35 mg, 25 %).

- 10  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,54 (bs, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,51 (m, 4H), 1,40 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 526,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 Ejemplo 108: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-(piperidín-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 104 excepto que se utilizó piperidina en lugar de una solución de tetrahydrofurano que contenía dimetilamina 2,0 M en la etapa 1) para obtener el compuesto del título (4 mg, 3 %).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,34 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 544,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

- Ejemplo 109: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona

- 25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 104 excepto que se utilizó *N-Boc-4-hidroxipiperidina* en lugar de *N-Boc-3-hidroxiazetidina* en la etapa 2) para obtener el compuesto del título (6 mg, 3 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,41 (s, 6H), 1,91 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 532,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 30 Ejemplo 110: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)-2-(morfolinometil)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 104 excepto que se utilizó morfolina en lugar de una solución de tetrahydrofurano que contenía dimetilamina 2,0 M en la etapa 1) y *N-Boc-4-hidroxipiperidina* en lugar de *N-Boc-3-hidroxiazetidina* en la etapa 2) para obtener el compuesto del título (180 mg, 33 %).

- 35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,59 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,51 (m, 4H), 1,93 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 574,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

- Ejemplo 111: Preparación de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona

- 40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 104 excepto que se utilizó *N-Boc-4-hidroxipiperidina* en lugar de *N-Boc-3-hidroxiazetidina* y 3,4-dicloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa 2) para obtener el compuesto del título (10 mg, 4 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,36 (s, 3H), 7,25 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,01 (m, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 548,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 45 Ejemplo 112: Preparación de (Z)-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

Etapas 1) Ácido 4-(dimetilamino)but-2-inoico

3,0 ml de 3-dimetilamino-1-propino se diluyeron con 30 ml de tetrahydrofurano, y a ello se añadieron gradualmente, gota a gota, 27 ml de una solución de tetrahydrofurano que contenía *n*-butil-litio 1,6 M a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y se calentó a temperatura ambiente mientras se burbujeaba con gas CO<sub>2</sub> durante una hora. Después de que la reacción había terminado, la solución resultante se acidificó a pH 3-4 con HCl al 35 %, se destiló bajo presión reducida y se secó en vacío. El residuo resultante se disolvió en etanol caliente, y la solución resultante se agitó a 0 °C. El sólido resultante se filtró bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2 g, 56 %) en una forma cristalina.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 4,07 (s, 2H), 2,89 (s, 6H).

Etapa 2) Ácido (*Z*)-4-(dimetilamino)but-2-enoico

2 g del compuesto obtenido en la etapa 1) se disolvieron con 120 ml de un disolvente mixto de acetato de etilo y metanol (1:1), y a ello se añadieron 450 mg de carbonato de calcio sobre paladio. La mezcla resultante se agitó bajo gas hidrógeno durante dos horas. Después de que la reacción había terminado, la solución resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloruro de metileno:metanol = 2:1) para obtener el compuesto del título (800 mg, 39 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,23 (*d*, 1H), 5,97 (*m*, 1H), 3,56 (*d*, 2H), 2,67 (s, 6H).

Etapa 3) (*Z*)-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento de la etapa 2) del Ejemplo 104 excepto que se utilizó el compuesto obtenido en la etapa 2) en lugar de ácido 2-((dimetilamino)metil)acrilico para obtener el compuesto del título (80 mg, 31 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (s, 1H), 8,29 (*m*, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (*m*, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,22 (*m*, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,15 (*m*, 1H), 4,56 (*m*, 2H), 4,41 (*m*, 1H), 4,26 (*m*, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,57 (*d*, 2H), 2,28 (s, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 113: Preparación de (*Z*)-1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 112 excepto que se utilizó *N*-Boc-4-hidroxipiperidina en lugar de *N*-Boc-3-hidroxiazetidina en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (8 mg, 44 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (s, 1H), 7,82 (*m*, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (*m*, 1H), 6,25 (*d*, 1H), 6,08 (*m*, 1H), 4,72 (*m*, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,88 (*m*, 2H), 3,65 (*m*, 1H), 3,49 (*m*, 1H), 3,40 (*d*, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,00 (*m*, 4H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 532,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 114: Preparación de 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)-2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ona

Etapa 1) 2-((*ter*-butildimetilsililoxi)metil)acrilato de etilo

10,8 g de 2-(hidroximetil)acrilato de etilo (Organic Synthesis, Coll, Vol 8, 265, 1993) se diluyeron con 80 ml de *N,N*-dimetilformamida, y a ello se añadieron 18,8 g de cloruro de *ter*-butildimetilsililo y 11,3 g de imidazol. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de que la reacción había terminado, se añadió agua, y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó cinco veces con agua y agua saturada de cloruros, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: *n*-hexano = 1: 30) para obtener el compuesto del título (14,7 g, 73 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,24 (*d*, 1H), 5,89 (*d*, 1H), 4,36 (*t*, 2H), 4,21 (*m*, 2H), 1,30 (*t*, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapa 2) Ácido 2-((*ter*-butildimetilsililoxi)metil)acrilico

4 g del compuesto de la etapa 1) se disolvieron en 80 ml de una solución mixta de tetrahydrofurano, y metanol (1:1), y a ello se añadieron gradualmente 27 ml de una solución de hidróxido de litio 3 M a 0 °C mientras se agitaba. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, se acidificó hasta pH 4 con HCl 3N, y se extrajo tres veces con éter. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0,5 g, 14 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,21 (*d*, 1H), 5,79 (*d*, 1H), 4,26 (*m*, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapa 3) 2-((*ter*-butildimetilsililoxi)metil)-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 104 excepto que se utilizaron el compuesto de la etapa 2) en lugar del ácido 2-((dimetilamino)metil)acrílico, *N*-Boc-4-hidroxipiperidina en lugar de *N*-Boc-3-hidroxiacetidina, y 3,4-dicloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina en la etapa 2) para obtener el compuesto del título (160 mg, 55 %).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 635,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

10 Etapa 4) 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ona

140 mg del compuesto obtenido en la etapa 3) se diluyeron con 3 ml de tetrahidrofurano, y a ello se añadieron 1,1 ml de una solución de tetrahidrofurano que contenía fluoruro de tetra-*n*-butil-amonio 1,0 M. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante tres horas. Después de que la reacción había terminado, se añadió hidrogenocarbonato sódico saturado, y la solución resultante se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo: cloruro de metileno:metanol = 7: 7:1) para obtener el compuesto del título (58 mg, 51 %).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 1,94 (m, 4H);

20 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 521,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 115: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1) 3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *ter*-butilo

25 1,3 g de 6-(azetidín-3-iloxi)-*N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-metoxiquinazolin-4-amina obtenido repitiendo el procedimiento de la etapa 6) del Ejemplo 1 excepto que se utilizó *N*-Boc-3-hidroxiacetidina en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidín, y 0,77 g de hidrocloreto de piridina se agitaron a 170 °C durante tres horas. Se añadieron cloruro de metileno y metanol, y la mezcla resultante se destiló y se secó bajo presión reducida. El producto resultante se diluyó con 10 ml de metanol, 0,8 ml de trietilamina y gradualmente se añadieron 1,38 g de dicarboxilato de di-*ter*-butilo, y la mezcla resultante se sometió a reflujo a 60 °C durante tres horas. Después de que la reacción había terminado, se añadió agua, y la solución resultante se extrajo tres veces con un disolvente mixto de cloroformo y 2-propanol (3:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloruro de metileno:metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (342 mg, 22 %).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (s, 1H), 7,53-8,45 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (bs, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 2) 6-(azetidín-3-iloxi)-4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-7-ol

100 mg del compuesto obtenido en la etapa 1) se diluyeron con 2 ml de cloruro de metileno, y a ello se añadieron 0,2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de que la reacción había terminado, la solución resultante se destiló bajo presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo resultante se alcalinizó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con un disolvente mixto de cloroformo y 2-propanol (3:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (69 mg, 87 %).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (s, 1H), 8,62-8,54 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 3,21-3,16 (d, 2H).

Etapa 3) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento de la etapa 7) del Ejemplo 1 excepto que se utilizó el compuesto obtenido en la etapa 2) en lugar de *N*-(3-cloro-2,5-difluorofenil)-7-metoxi-6-((3*S*)-pirrolidín-3-iloxi)quinazolin-4-amina para obtener el compuesto del título (20 mg, 25 %).

50  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,43 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,29 (dd, 1H), 5,73 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,69 (d, 2H), 3,38 (d, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 433,2$  [M+H].

Ejemplo 116: Preparación de 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona

Etapa 1) 3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietil)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *ter*-butilo

5 110 mg del compuesto obtenido en la etapa 1) del Ejemplo 115 se diluyeron con 2 mL de *N,N*-dimetilformamida, y a ello se añadieron 26 µL de 1-bromo-2-metoxietano, 38 mg de carbonato de potasio y 1 mg de yoduro de potasio. La mezcla resultante se incubó a 80 °C durante seis horas. Después de que la reacción había terminado, se añadió agua, y la solución resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó cinco veces con agua y con agua saturada de cloruros, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloruro de metileno:metanol = 20:1) para obtener el compuesto del título (40 mg, 32 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,99-6,88 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,08-3,99 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 2) 6-(azetidín-3-iloxi)-*N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina

15 Se repitió el procedimiento de la etapa 2) del Ejemplo 115 excepto que se utilizó el compuesto obtenido en la etapa 1) en lugar de 3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxi)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *ter*-butilo para obtener el compuesto del título (37 mg, 100 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,05-6,89 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,06 (m, 2H).

Etapa 3) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona

20 Se repitió el procedimiento de la etapa 3) del Ejemplo 115 excepto que se utilizó el compuesto obtenido en la etapa 2) en lugar de 6-(azetidín-3-iloxi)-4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-7-ol para obtener el compuesto del título (21 mg, 50 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,20 (dd, 1H), 5,69 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 3H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,30 (s, 3H);

25 MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 491,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 117: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)prop-2-en-1-ona

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 116 excepto que se utilizó *N*-Boc-4-hidroxipiperidina en lugar de *N*-Boc-3-hidroxiazetidina para obtener el compuesto del título (20 mg, 22 %).

30 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,67 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 5,73 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 3,89 (m, 6H), 3,59 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,99 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 519,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 118: Preparación de 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-6-iloxi)piperidín-1-il)prop-2-en-1-ona

35 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 117 excepto que se utilizó 4-(3-cloropropil)morfolino en lugar de 1-bromo-2-metoxietano para obtener el compuesto del título (8 mg, 27 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,25-8,24 (m, 1H), 7,31-7,29 (s, 2H), 7,09-7,06 (t, 1H), 6,65-6,50 (m, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,70 (dd, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,72 (m, 5H), 2,56 (t, 2H), 2,48-2,47 (m, 4H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,96-1,94 (m, 1H);

40 MS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* = 588,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 119: Preparación de 1-acrilóil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidín-2-carboxilato de (2*S*,4*S*)-metilo

45 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 4-hidroxipiperidín-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*ter*-butilo y 2-metilo (J. Org. Chem. 1996, 61, 2226-2231) en lugar de (*R*)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidínol en la etapa 6) para obtener el compuesto del título (45 mg, 32 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,00 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,27 (bs, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,69 (m, 1H);



MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 533,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 120: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida

5 Etapa 1) 4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4S)-1-*tert*-butilo y 2-metilo

Se repitió el procedimiento de la etapa 6) del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,4R)-1-*tert*-butilo y 2-metilo (J. Org. Chem. 1996, 61, 2226-2231) en lugar de (R)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol y se omitió la reacción de desprotección utilizando ácido trifluoroacético para, de ese modo, obtener el compuesto del título (1,7 g, 40 %).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (td, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,47 (s, 3H).

Etapa 2) Ácido (2S,4S)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxílico

15 1,66 g del compuesto obtenido en la etapa 1) se diluyeron con 18 ml de tetrahidrofurano al 50 %, y a ello se añadieron 145 mg de hidróxido de litio monohidratado. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Después de que la reacción había terminado, la solución resultante se acidificó con ácido acético y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloruro de metileno: acetato de etilo:metanol = 5: 5:1) para obtener el compuesto del título (1,5 g, 92 %).

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 3) 2-carbamoil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-carboxilato de (2S,4S)-*tert*-butilo

25 1,93 g del compuesto obtenido en la etapa 1) se diluyeron con 17 ml de tetrahidrofurano, y a ello se añadieron 0,53 ml de *N*-metil-morfolino y 0,58 ml de cloroforniato de isobutilo a -15°C. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, y a ello se añadieron 1,0 ml de amoníaco acuoso al 28 %. Mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente, la mezcla resultante se incubó durante una hora. Después de que la reacción había terminado, se añadió agua, y la solución resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y agua saturada de cloruros, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloruro de metileno: acetato de etilo = 1: 3) para obtener el compuesto del título (1,0 g, 52 %).

30 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,49 (m, 1H).

Etapa 4) (2S,4S)-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida

35 Se repitió el procedimiento de la etapa 2) del Ejemplo 115 excepto que se utilizó el compuesto obtenido en la etapa 3) en lugar de 3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo para obtener el compuesto del título (580 mg, 71 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,92 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,12 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,87 (m, 3H), 1,26 (s, 9H).

40 Etapa 5) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento de la etapa (1-7) excepto que se utilizó el compuesto obtenido en la etapa 4) en lugar de *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-7-metoxi-6-((3S)-pirrolidin-3-iloxi)quinazolin-4-amina para obtener el compuesto del título (10 mg, 69 %).

45 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 8,08 (bs, 1H), 7,99 (bs, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,00 (td, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 5,82 (d, 2H), 5,49 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,55 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 518,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 121: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó una solución de tetrahidrofurano que contenía metilamina 2,0 M en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (240 mg, 66 %).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,70 (dd, 2H), 6,45 (dd, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,30 (t, 1H), 3,07 (d, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,58 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 532,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 122: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-etilpiperidin-2-carboxamida

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó una solución de tetrahidrofurano que contenía metilamina 2,0 M en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (25 mg, 60 %).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,08 (td, 1H), 6,71 (dd, 2H), 6,45 (dd, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,26 (d, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,14 (m, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 546,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 123: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-propilpiperidin-2-carboxamida

20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó propilamina en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (3,8 mg, 11 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,06 (td, 1H), 6,71 (dd, 2H), 6,44 (dd, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (m, 3H), 3,07 (d, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,55 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 0,89 (t, 3H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 560,0$  [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 124: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-isopropilpiperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó isopropilamina en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (10,6 mg, 16 %).

30  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,06 (td, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,48 (m, 2H), 5,87 (dd, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,03 (m, 6H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 560,0$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 125: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-hidroxipiperidin-2-carboxamida

35 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó hidroxilamina en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (13 mg, 18 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,28 (m, 1H);

40 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 534,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 126: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxietil)piperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó etanolamina en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (10 mg, 25 %).

45  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,20 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 562,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 127: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-metoxietil)piperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó 2-metiloxietilamina en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (12 mg, 25 %).

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,26 (m, 7H), 2,83 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,76 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 576,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 128: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metiltio)etil)piperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó 2-(metiltio)etilamina en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (40 mg, 47 %).

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,63 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,60 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 592,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 129: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-2-carboxamida

20 41 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 128 se diluyeron con 1 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de bicarbonato sódico saturado, y a ello se añadieron 34 mg de ácido 3-cloroperóxibenzoico. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de que la reacción había terminado, se añadió agua, y la solución resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y agua saturada de cloruros, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloruro de metileno: acetato de etilo:metanol = 10:10:1) para obtener el  
25 compuesto del título (20 mg, 47 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,52 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 624,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 130: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó *N,N*-dimetiletildiamina en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (39 mg, 44 %).

35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,05 (td, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,41 (dd, 1H), 5,85 (d, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,29 (m, 8H), 2,01 (m, 1H), 1,50 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 589,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 131: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(3-hidroxipropil)piperidin-2-carboxamida

40 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó 3-amino-1-propanol en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (50 mg, 27 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,26-7,01 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,60 (m, 1H);

45 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 576,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 132: Preparación de (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-morfolinoetil)piperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó *N*-(2-aminoetil)morfolino en lugar de amoníaco acuoso al 28 % en la etapa 3) para obtener el compuesto del título (100 mg, 43 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,67-6,65 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,55-3,25 (m, 2H), 3,02 (d, 1H), 2,49-2,41 (m, 8H), 2,35 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,55 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 631,4$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 5 Ejemplo 133: Preparación de 1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxilato de (2*R*,4*R*)-metilo

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2*R*,4*S*)-1-*ter*-butilo y 2-metilo (J. Org. Chem. 1996, 61, 2226-2231) en lugar de (R)-(-)-*N*-Boc-3-pirrolidinol en la etapa 6) para obtener el compuesto del título (42 mg, 34 %).

- 10  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,00 (s, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,27 (bs, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 5,82 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,69 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 533,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 Ejemplo 134: Preparación de ácido (2*R*,4*R*)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxílico

- 15 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 133 se disolvieron en 0,2 ml de un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metanol (1:1), y a ello se añadieron 1,4 mg de hidróxido de litio monohidratado a 0°C. La mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante una hora. Después de que la reacción había terminado, la solución resultante se acidificó a pH 4 con HCl 3N y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se destiló bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (cloruro de metileno: acetato de etilo:metanol = 1:1:1) para obtener el compuesto del título (10 mg, 69 %).

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,27 (m, 2H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 519,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 135: Preparación de (2*R*,4*R*)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida

- 30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 120 excepto que se utilizó 4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2*R*,4*S*)-1-*ter*-butilo y 2-metilo en lugar de 4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*ter*-butilo y 2-metilo en la etapa 1) para obtener el compuesto del título (50 mg, 45 %).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,45 (dd, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 0,85 (m, 1H);

- 35 MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 518,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 136: Preparación de (2*R*,4*R*)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 135 excepto que se utilizó una solución de tetrahidrofurano que contenía metilamina 2,0 M en lugar de amoníaco acuoso al 28 % para obtener el compuesto del título (37 mg, 35 %).

- 40  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,03 (td, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,29 (t, 1H), 3,07 (d, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,01 (m, 3H), 1,56 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 532,3$  [M+H]<sup>+</sup>.

- 45 Ejemplo 137: Preparación de (2*R*,4*R*)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-*N*-hidroxipiperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 135 excepto que se utilizó hidroxilamina en lugar de amoníaco acuoso al 28 % para obtener el compuesto del título (15 mg, 9,8 %).

- 50  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,28 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 534,2 [M+H]^+$ .

Ejemplo 138: Preparación de (2*R*,4*R*)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-*N*-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-2-carboxamida

- 5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 129 excepto que se utilizó 4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2*R*,4*S*)-1-*ter*-butilo y 2-metilo en lugar de 4-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2*S*,4*R*)-1-*ter*-butilo y 2-metilo para obtener el compuesto del título (18 mg, 33 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54-7,53 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H).

- 10 Ejemplo 139: Preparación de (2*R*,4*R*)-1-acriloil-4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 129 excepto que se utilizó 3,4-dicloro-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (70 mg, 60 %).

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,37 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 5,88 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,56 (m, 1H);

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 534,5 [M+H]^+$ .

Ejemplo 140: Preparación de (2*R*,4*R*)-1-acriloil-4-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida

- 20 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 129 excepto que se utilizó 4-bromo-2-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-2,4-difluoroanilina para obtener el compuesto del título (40 mg, 32 %).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,36 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,12 (m, 2H);

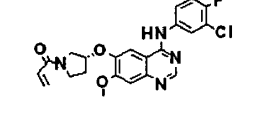
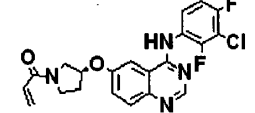
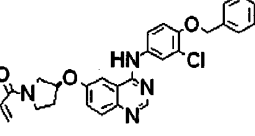
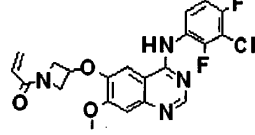
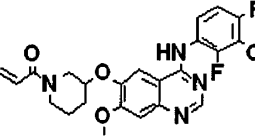
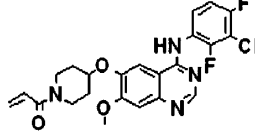
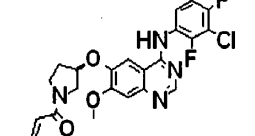
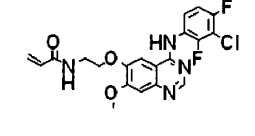
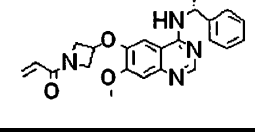
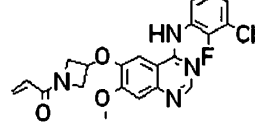
MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 544,1 [M+H]^+$ .

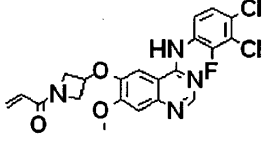
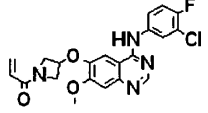
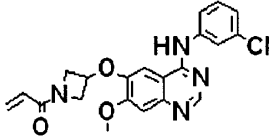
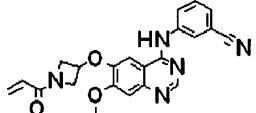
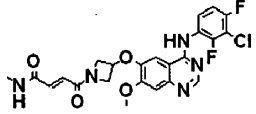
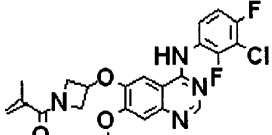
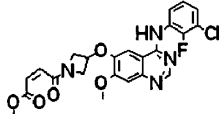
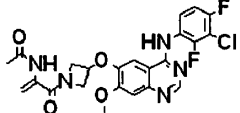
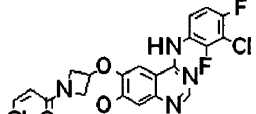
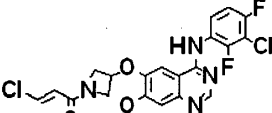
- 25 Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 140 están representados por las siguientes fórmulas estructurales, como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ejemplo	Compuesto	Estructura
1	1-((3 <i>S</i> )-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
2	( <i>E</i> )-1-(((3 <i>S</i> )-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona	
3	1-((3 <i>S</i> )-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona	

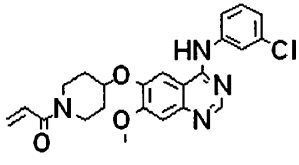
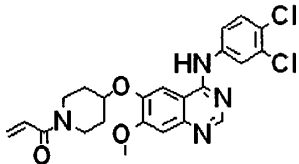
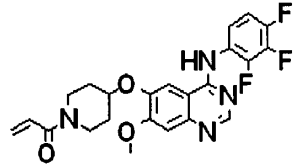
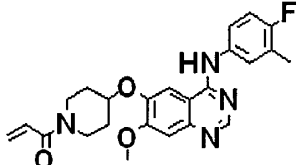
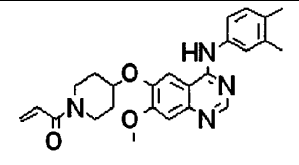
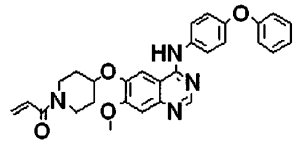
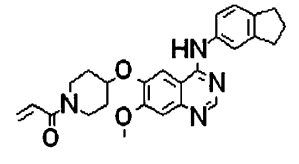
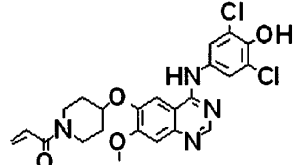
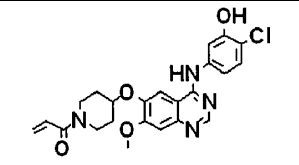
Ejemplo	Compuesto	Estructura
4	1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-in-1-ona	
5	1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-in-1-ona	
6	1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
7	1-((3S)-3-(4-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
8	1-((3S)-3-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
9	1-((3S)-3-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
10	1-((3S)-3-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
11	1-((3S)-3-(7-metoxi-4-((1R)-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
12	1-((3S)-3-(4-(1-(3-fluorobencil)-1H-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
13	1-((3S)-3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
14	1-((3R)-3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
15	1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
16	1-((3S)-3-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
17	1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	
18	1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
19	1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
20	1-((3R)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
21	N-(2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)acrilamida	
22	1-(3-(7-metoxi-4-((1R)-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	
23	1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	

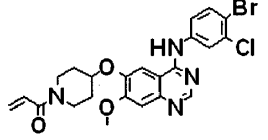
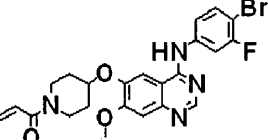
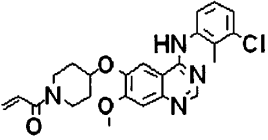
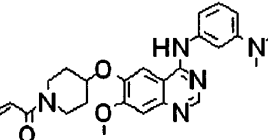
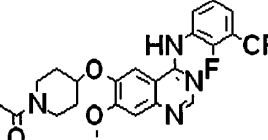
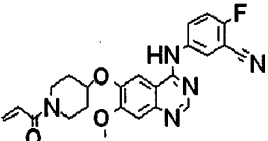
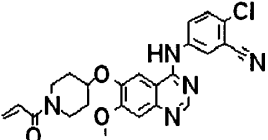
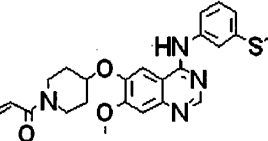
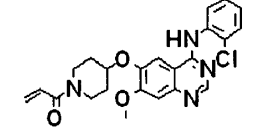
Ejemplo	Compuesto	Estructura
24	1-(3-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	
25	1-(3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	
26	1-(3-(4-(3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	
27	3-(6-(1-acriloilazetidín-3-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)benzonitrilo	
28	(E)-4-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-N-metil-4-oxobut-2-enamida	
29	1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona	
30	4-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (Z)-metilo	
31	N-(3-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-3-oxoprop-1-en-2-il)acetamida	
32	(Z)-3-cloro-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	
33	(E)-3-cloro-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	

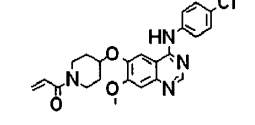
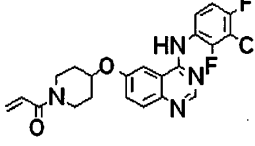
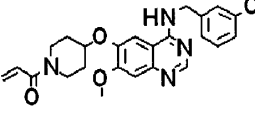
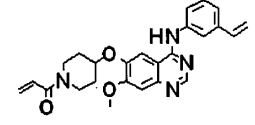
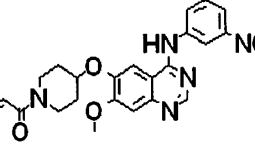
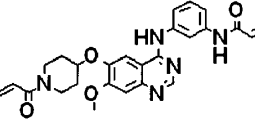
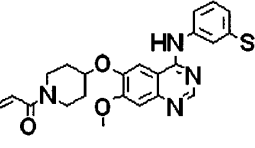
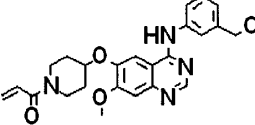
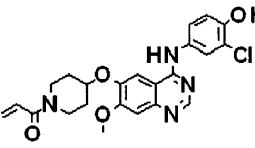
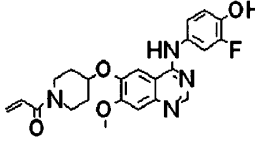


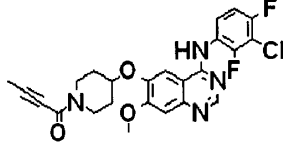
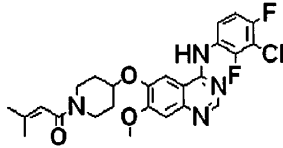
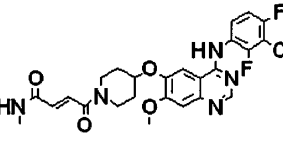
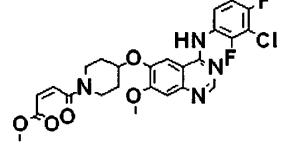
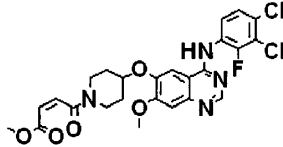
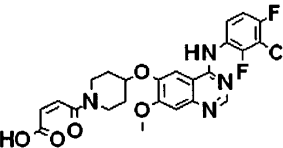
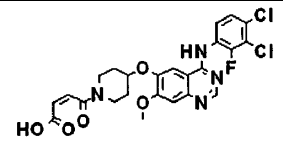
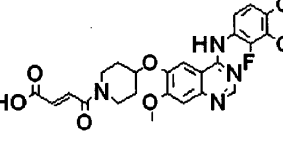
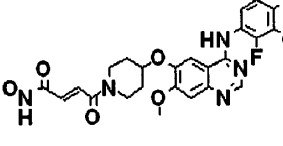
Ejemplo	Compuesto	Estructura
34	1-(4-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
35	1-(4-(7-metoxi-4-((1 <i>R</i> )-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
36	1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
37	1-(4-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
38	1-(4-(4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
39	1-(4-(4-(4-bromo-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
40	1-(4-(4-(4-isopropilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
41	1-(4-(4-( <i>m</i> -toluidin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
42	1-(4-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
43	1-(4-(4-(3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
44	1-(4-(4-(3,4-diclorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
45	1-(4-(7-metoxi-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
46	1-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
47	1-(4-(4-(3,4-dimetilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
48	1-(4-(7-metoxi-4-(4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
49	1-(4-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
50	1-(4-(4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
51	1-(4-(4-(4-cloro-3-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
52	1-(4-(4-(2-cloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
53	1-(4-(4-(4-cloro-2-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
54	1-(4-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
55	1-(4-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
56	3-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)benzocitrilo	
57	1-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
58	1-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
59	1-(4-(4-(3-cloro-2-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
60	1-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
61	1-(4-(4-(4-bromo-3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
62	1-(4-(4-(4-bromo-3-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
63	1-(4-(4-(3-cloro-2-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
64	1-(4-(4-(3-(dimetilamino)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
65	1-(4-(4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
66	5-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo	
67	5-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-clorobenzonitrilo	
68	1-(4-(7-metoxi-4-(3-(metiltio)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
69	1-(4-(4-(2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
70	1-(4-(4-(4-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
71	1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
72	1-(4-(4-(3-clorobencilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
73	1-(4-(7-metoxi-4-(3-vinilfenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
74	1-(4-(7-metoxi-4-(3-nitrofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
75	<i>N</i> -(3-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-quinazolin-4-ilamino)fenil)acrilamida	
76	1-(4-(4-(3-mercaptofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
77	1-(4-(4-(3-clorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
78	1-(4-(4-(3-cloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
79	1-(4-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	

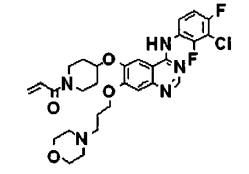
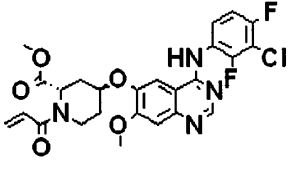
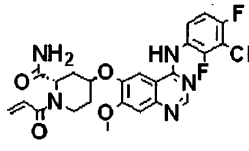
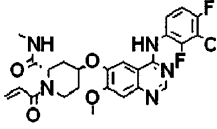
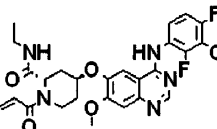
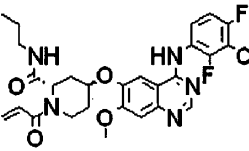
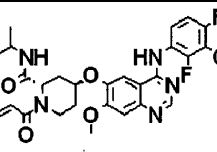
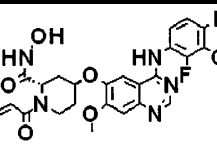
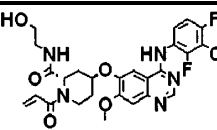
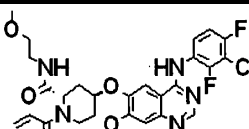
Ejemplo	Compuesto	Estructura
80	1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona	
81	1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metilbut-2-en-1-ona	
82	<i>(E)</i> -4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)- <i>N</i> -metil-4-oxobut-2-enamida	
83	(4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de <i>(Z)</i> -metilo	
84	(4-(4-(3,4-dicloro-2-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de <i>(Z)</i> -metilo	
85	Ácido <i>(Z)</i> -4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico	
86	Ácido <i>(Z)</i> -4-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico	
87	Ácido <i>(E)</i> -4-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico	
88	<i>(E)</i> -4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)- <i>N</i> -hidroxi-4-oxobut-2-enamida	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
89	(Z)-3-cloro-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
90	(E)-3-cloro-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
91	N-(3-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-2-il)acetamida	
92	(E)-1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
93	(E)-1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
94	(E)-1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona	
95	(E)-1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona	
96	(E)-1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
97	(E)-1-((3S)-3-(4-(3-cloro-2,4-fluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
98	(E)-1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
99	<i>(E)</i> -1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
100	<i>(E)</i> -1-(4-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
101	<i>(E)</i> -1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
102	<i>(E)</i> -1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
103	<i>(E)</i> - <i>N</i> -(2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida	
104	1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona	
105	1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-((morfolinometil)prop-2-en-1-ona	
106	1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)prop-2-en-1-ona	
107	1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona	
108	1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona	



Ejemplo	Compuesto	Estructura
109	1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona	
110	1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(morfolinometil)prop-2-en-1-ona	
111	1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona	
112	(Z)-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
113	(Z)-1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)but-2-en-1-ona	
114	1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ona	
115	1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	
116	1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona	
117	1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
118	1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona	
119	1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxilato de (2S,4S)-metilo	
120	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida	
121	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-metilpiperidin-2-carboxamida	
122	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-etilpiperidin-2-carboxamida	
123	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-propilpiperidin-2-carboxamida	
124	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-isopropilpiperidin-2-carboxamida	
125	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-hidroxipiperidin-2-carboxamida	
126	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxietil)piperidin-2-carboxamida	
127	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-metoxietil)piperidin-2-carboxamida	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
128	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metiltio)etil)piperidin-2-carboxamida	
129	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-2-carboxamida	
130	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-2-carboxamida	
131	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(3-hidroxiopropil)piperidin-2-carboxamida	
132	(2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-morfolinoetil)piperidin-2-carboxamida	
133	(2R,4R)-metil-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida	
134	Ácido (2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxílico	
135	(2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida	
136	(2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-metilpiperidin-2-carboxamida	

Ejemplo	Compuesto	Estructura
137	(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)- <i>N</i> -hidroxipiperidin-2-carboxamida	
138	(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)- <i>N</i> -(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-2-carboxamida	
139	(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1-acriloil-4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida	
140	(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-1-acriloil-4-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida	

Preparado Ejemplo 1

Se prepararon los comprimidos para administración oral que comprenden como ingrediente activo cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los Ejemplos 1 a 140 basados en las recetas de la Tabla 2.

5 Tabla 2

Ingrediente	Cantidad /comprimido
Ingrediente activo	100 mg
Almidón de maíz	80 mg
Lactosa	80 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Preparado Ejemplo 2

Se prepararon cápsulas de gelatina dura para administración oral que comprenden como ingrediente activo cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los Ejemplos 1 a 140 basados en las recetas de la Tabla 3.

10 Tabla 3

Ingrediente	Cantidad /comprimido
Ingrediente activo	100 mg

Ingrediente	Cantidad /comprimido
Almidón de maíz	40 mg
Lactosa	80 mg
Celulosa cristalina	80 mg
Estearato de magnesio	5 mg

## Preparado Ejemplo 3

5 Se prepararon formulaciones para inyección que comprenden como ingrediente activo cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los Ejemplos 1 a 140 basados en las recetas de la Tabla 4, en donde cuando se utilizaba una sal del compuesto de fórmula (I), no se manipulaba el valor de pH.

Tabla 4

Ingrediente	Cantidad/comprimido
Ingrediente activo	20 mg
Glucosa al 5 %	10 ml
HCl (1N)	Ajustado a pH 4

## Preparado Ejemplo 4

10 Se prepararon formulaciones para inyección que comprenden como ingrediente activo cada uno de los compuestos de fórmula (I) obtenidos en los Ejemplos 1 a 140 basados en las recetas de la Tabla 5.

Tabla 5

Ingrediente	Cantidad/comprimido
Ingrediente activo	20 mg
Polietilenglicol 400	2 ml
Agua estéril	8 ml

## Ejemplo 1 de ensayo: Inhibición de la enzima del EGFR

15 A cada pocillo de una placa de 96 pocillos se añadieron 10  $\mu$ l de un EGFR (quinasa del tipo 1 del EGFR, Upstate, 10 ng/ $\mu$ l). Como un inhibidor del EGFR, a cada pocillo se añadieron 10  $\mu$ l de una solución diluida en serie de cada uno de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 140, Iressa (Astrazeneca) y Lapatinib (GlaxoSmithKline), y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 min. A ello se añadieron sucesivamente 10  $\mu$ l de Poly (Glu, Tyr) 4:1 (Sigma, 10 ng/ml) y 10  $\mu$ l de ATP (50  $\mu$ M) para iniciar una reacción quinasa, y la mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. A cada pocillo se añadieron 10  $\mu$ l de AEDT 100 mM y se agitó durante 5 min para terminar la reacción quinasa. 10  $\mu$ l de 10 X anticuerpos antifosfotirosina (Pan Vera), 10  $\mu$ l de trazador verde (Pan Vera) 10 X PTK (proteína tirosina quinasa) y 30  $\mu$ l de tampón diluido de FP (polarización fluorescente) se añadieron a la mezcla reaccionada, seguido por incubación en oscuridad a temperatura ambiente durante 30 min. El valor de FP de cada pocillo se determinó con medidor VICTOR III (Perkin Elmer) de la fluorescencia a 488 nm (filtro de excitación) y 535 nm (filtro de emisión), y se determinó la IC<sub>50</sub>, la concentración a la que se observaba una inhibición del 50 %, en donde el máximo valor (0 % de inhibición) se fijó al valor de luz polarizada medido para el pocillo no tratado con un inhibidor del EGFR y el mínimo valor correspondía a una inhibición del 100 %. Los cálculos y el análisis de IC<sub>50</sub> se llevaron a cabo utilizando Microsoft Excel. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

## Ejemplo 2 de ensayo: Inhibición de la enzima mutante (T790M) del EGFR

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 de ensayo excepto que se emplearon 10  $\mu\text{l}$  de enzima T790M (quinasa T790M del EGFR, Upstate) en lugar de 10  $\mu\text{l}$  del EGFR. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Ejemplo 3 de ensayo: Ensayo de la inhibición del crecimiento de células cancerosas

5 Una línea de células del cáncer de piel, A431 (ATCC: CRL-1555), una línea de células del cáncer de mama, SK-Br3 (ATCC: HTB-30), y una línea de células de cáncer de colon/rectal, SW-620 (ATCC: CCL-227), se usaron para ensayar los grados de los compuestos inventivos en la inhibición del crecimiento de células cancerosas utilizando un medio de cultivo, DMEM (Medio Eagle Modificado de Dulbecco) que tiene 4,5 g/l de glucosa y 1,5 g/l de bicarbonato sódico añadido y complementado con 10 % de FBS (suero fetal bovino). Además, una línea de células de cáncer de pulmón, H1975 (ATCC: CRL-5908), se incubó en un medio RPMI que contenía 1 % de piruvato sódico y 10 % de FBS.

15 Las líneas de células de cáncer almacenadas en un depósito de nitrógeno líquido se descongelaron rápidamente a 37 °C, y se centrifugaron para eliminar el medio. El sedimento celular resultante se mezcló con un medio de cultivo, se incubó en un matraz de cultivo a 37 °C bajo 5 % CO<sub>2</sub> durante 2 a 3 días, y el medio se retiró. Las células restantes se lavaron con DPBS (Solución Salina Tamponada de Fosfatos de Dulbecco) y se separaron del matraz utilizando Tripsina-AEDT. Las células separadas se diluyeron con un medio de cultivo a una concentración de 100.000 células/ml de A431 o SW-620, excepto que en el caso de SK-Br3, la dilución se llevó a cabo a 200.000 células/ml. Se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de la solución de células diluida a cada pocillo de una placa de 96 pocillos, y se incubó a 37 °C bajo 5 % CO<sub>2</sub> durante 1 día.

20 Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 140 así como los inhibidores convencionales del EGFR, Iressa y Lapatinib, se disolvieron cada uno en 99,5 % de DMSO a una concentración de 25 mM. En el caso de que el compuesto de ensayo no fuera soluble en DMSO, a ello se añadió una pequeña cantidad de 1 % HCl y se trató a 40 °C en baño de agua durante 30 min hasta que se lograba la completa disolución. La solución del compuesto del ensayo se diluyó con un medio de cultivo hasta una concentración final de 100  $\mu\text{M}$ , y después se diluyó 10 veces en series hasta 10<sup>-6</sup>  $\mu\text{M}$  (una concentración final de DMSO era menor que 1 %). El medio se eliminó de cada pocillo de la placa de 96 pocillos.

25 A cada pocillo que mantenía las células cultivadas se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de una solución del compuesto de ensayo, y la placa se incubó a 37 °C bajo 5 % CO<sub>2</sub> durante 72 horas. Después de retirar el medio de la placa, a cada pocillo se añadieron 50  $\mu\text{l}$  de ácido tricloroacético al 10 %, y la placa se mantuvo a 4 °C durante 1 hora para fijar las células al fondo de la placa. El ácido tricloroacético añadido se eliminó de cada pocillo, la placa se secó, a ella se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de una solución de tinción de SRB (Sulforodamina B), y la mezcla resultante se hizo reaccionar durante 10 min. La solución de tinción de SRB se preparó disolviendo SRB en ácido acético al 1 % a una concentración de 0,4 %. Después de retirar la solución de tinción, la placa se lavó con agua, y se secó. Cuando la solución de tinción no era eliminada eficazmente con agua se empleaba ácido acético al 1 %. A cada pocillo se añadieron 150  $\mu\text{l}$  de base trisma 10 mM, y se determinó la absorbancia a 540 nm con un lector de microplacas.

35 En el caso de H1975, las células se diluyeron con un medio de cultivo a una concentración de 50.000 células/ml. A cada pocillo de una placa de 96 pocillos se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de la solución de células diluida, y, después de 1 día, se lavó con una mezcla de RPMI, FBS 0,1 % y penicilina-estreptomicina (PS) al 1 %, seguido de reemplazo del medio. La placa se dejó durante la noche y se trató con varias concentraciones bajo las mismas condiciones del medio durante 48 h. De forma similar a un ensayo MTT, a cada pocillo se añadieron 15  $\mu\text{l}$  de una solución CellTiter de un disparo (Promega), que se incubó durante 2 a 3 h, y, después, se determinó la absorbancia a 490 nm.

40 IC<sub>50</sub>, la concentración a la que tiene lugar la inhibición del 50 %, se evaluó basada en la diferencia entre la concentración final de las células de ensayo y la concentración inicial de las células incubadas en un pocillo no tratado con el compuesto de ensayo que se consideraba del 100 %. Los cálculos del IC<sub>50</sub> se llevaron a cabo utilizando Microsoft Excel, y los resultados se muestran en las Tablas 6 y 7.

45 Ejemplo 4 de ensayo: Estudio prolongación en células A431

Una línea de células del cáncer de piel, A431 (ATCC: CRL-1555), se utilizó para ensayar los grados de los compuestos inventivos en la inhibición de la fosforilación del EGFR y la prolongación de la capacidad de inhibirla del mismo.

50 La línea celular se incubó en un matraz de cultivo a 37 °C bajo 95 % de aire y 5 % de CO<sub>2</sub> utilizando un medio de cultivo que contiene DMEM, 10 % de FBS y 1 % de PS. Cuando más del 90 % del volumen total del matraz de cultivo llegaba a estar lleno de células, la solución de células cultivadas se sometía a incubación secundaria y se vertía en cada pocillo de una placa de 6 pocillos en una extensión de 500.000 células/pocillo. Después de 24 h, las células fueron separadas de la solución, se lavaron con PBS, y se incubaron en un medio de cultivo que contenía DMEM, 0,1 % de FBS y 1 % de PS durante 16 h. Los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1, 17, 19 y 36, y Tarceva como inhibidores de fosforilación del EGFR se añadieron cada uno al pocillo que contiene células a una concentración de 1  $\mu\text{M}$ . Después de 4 h, las células se separaron de la solución, se lavaron 4 veces con PBS después de cada 0, 2, 4 y 8 h, y se incubaron en un medio de cultivo que contenía DMEM, 0,1 % de FBS y 1 % de PS. Cuando pasaron 0, 8, 24 y 48 h después de lavar, el medio se eliminó de la misma para terminar la reacción.

5 Justo antes de terminar la reacción, la solución de células cultivadas se trató con una concentración de 100 ng/ml de EGF (Sigma, N° E9644 de Cat.) durante 5 min para inducir la activación del EGFR. Después de terminar la reacción, la placa de pocillos que mantiene las células cultivadas se almacenaron a -70 °C. En los grupos de control, el reemplazo del medio se realizó en lugar de la adición del inhibidor de la fosforilación del EGFR, en donde la inducción de la activación del EGFR utilizando EGF se hizo solo en un grupo de control positivo y no se hizo en un grupo de control negativo.

10 Para los procedimientos de transferencia Western y de medida de inmunidad de la enzima (ELISA), la placa de pocillos se almacenó a -70 °C se dejó fundir a temperatura ambiente, y después la proteína se extrajo de las células en la placa de pocillos utilizando un tampón de extracción de proteína. La extracción de la proteína se realizó de la forma siguiente: a cada pocillo que contenía células se añadieron 250 µl del tampón de extracción de proteína (reactivo de extracción Phosphosafe, Calbiochem, N° 71296-3 de Cat.) que comprendía cóctel de inhibidor de proteasa, que se agitaba a temperatura ambiente durante 5 min. Las células se recolectaron utilizando una rasqueta de células y se pusieron en un tubo de 1,5 ml, que se centrifugó a una velocidad de 16.000·g durante 5 min. La capa superior así obtenida se separó, de la cual se determinó el contenido de proteínas mediante un kit de ensayos de proteínas (Bio-rad, N° 500-0116 de Cat.). La proteína extraída se diluyó con PBS hasta una concentración de 0,8 mg/ml.

20 Un kit (Biosource, No. KHR9071 de Cat.) de inmunoensayo del EGFR humano (py1173) se usó en el procedimiento de medida de la inmunidad de la enzima. A un pocillo en tiras se añadieron 100 µl de la muestra que se diluyó 4 veces con un tampón de dilución estándar en un kit, que se incubó a 4 °C en un frigorífico durante la noche. Las células cultivadas se separaron de allí y se lavaron 4 veces con 200 µl de un tampón de lavado. 100 µl del anticuerpo primario resultante (EGFTR anti-humano [pY1173]) se puso en cada pocillo en tiras, se incubó a 37 °C durante 1 h, y se lavó 4 veces con 200 µl de un tampón de lavado. El anticuerpo secundario resultante (IgG-HRP anti-conejo) se diluyó 100 veces con un tampón de dilución HRP en un kit. 100 µl del diluido se pusieron en cada pocillo en tiras, se incubó a 37 °C durante 30 min, y se lavó 4 veces con 200 µl del tampón de lavado. En cada pocillo en tiras se pusieron 100 µl de un sustrato HRP en un kit y se incubó en un sitio oscuro durante 10 a 30 min. A ello se añadieron 100 µl de una solución de parada de la reacción para terminar la reacción, y después, se observó la absorbancia a 450 nm.

30 Los procedimientos de electroforesis y transferencia Western se realizaron basados en los procedimientos convencionales como sigue: Un tampón LDS se añadió a cada muestra, que se dejó hervir a 70 °C durante 10 min. Se cargaron 10 µl de la solución resultante en un gel (Nupage 4~12 % Bis-tris gel, Invitrogen), 12 pocillos, seguido de electroforesis a 120 voltios en un tampón (tampón de electroforesis MOPS, Invitrogen, N° NP0006-1 de Cat.) durante 2 h. Después de la electroforesis, el gel resultante se transfirió a una membrana de nitrocelulosa (Bio-rad, N° 162-0251 de Cat.) en un tampón de transferencia (Invitrogen, N° NP0001 de Cat.) con 30 voltios durante 2 h. La membrana de nitrocelulosa transferida se dejó reaccionar con una solución de bloqueo de BSA al 3 % a temperatura ambiente durante 1~2 h para inhibir una reacción antígeno-anticuerpo no-específica. El anticuerpo primario diluido con la solución de bloqueo (anti-EGFR (Stressgen, N° CSA330 de Cat., dilución 1:100)), anti-pEGFR (Santacruz, N° SC 12351-R de Cat., dilución 1:500) y anti-β actin (Sigma, N° A1978 de Cat., dilución 4 µg/ml) se dejaron reaccionar entre sí a 4 °C durante la noche, que se lavó 4 veces con un tampón de lavado (TBS-T) durante cada 10 min. El anticuerpo secundario diluido con la solución de bloqueo (IgG anti-ratón (Chemicon, N° AP124P de Cat., dilución 1:5.000)) y la IgG anti-conejo (Chemicon, N° AP132P de Cat., dilución 1:5.000) se dejaron reaccionar entre sí a temperatura ambiente durante 1 h, lo cual se lavó 5 veces con el tampón de lavado durante cada 10 min, seguido de coloreado utilizando un reactivo de detección de transferencia Western ECL (Amersham, N° RPN2209 de Cat.) y revelado en Hyperfilm (Amersham, N° RPN2103K de Cat.) en un sitio oscuro. Las bandas de proteína se observaron por el desarrollo del film, y los resultados se muestran en la Tabla 8.

45 Tabla 6

IC <sub>50</sub> (nM)								
Ejemplo	A431	SK-Br3	Ejemplo	A431	SK-Br3	Ejemplo	A431	SK-Br3
1	4	8	34	2	0,2	67	35	10
2	85	316	35	514	3	68	305	10
3	37	1300	36	0,4	0,3	69	65	1,7
4	53	604	37	52	79	70	4,6	2,1

ES 2 558 623 T3

IC <sub>50</sub> (nM)								
Ejemplo	A431	SK-Br3	Ejemplo	A431	SK-Br3	Ejemplo	A431	SK-Br3
5	33	128	38	> 10.000	> 10.000	71	8	5
6	531	1.671	39	6	9	72	61	20
7	5	8	40	23	37	73	1,9	1,2
8	2	7	41	1	2	74	11	1,0
9	15	58	42	1	0,7	75	400	50
10	14	7	43	0,9	0,7	76	300	100
11	8	13	44	12	2	77	26	7
12	19	3	45	43	3	78	109	65
13	28	17	46	8	2	79	129	37
14	53	128	47	19	10	80	190	268
15	5	25	48	> 1.000	8	81	38	141
16	15	7	49	29	45	82	48	134
17	0,3	0,3	50	179	91	83	9	23
18	6	19	51	105	19	84	8	21
19	0,3	0,3	52	176	30	85	41	395
20	222	57	53	32	21	86	322	> 1.000
21	699	210	54	10	2	87	516	469
22	7	1	55	13	2	88	187	> 1.000
23	1,6	0,5	56	3,7	0,7	89	14	85
24	1	0,6	57	17	2	90	39	13
25	1,5	0,4	58	58	20	91	50	194
26	1,6	6	59	3	9	92	4	8
27	17	3	60	93	261	93	28	40
28	41	262	61	15	11	94	85	123
29	29	19	62	7	6	95	8	23



ES 2 558 623 T3

IC <sub>50</sub> (nM)								
Ejemplo	A431	SK-Br3	Ejemplo	A431	SK-Br3	Ejemplo	A431	SK-Br3
30	1	0,6	63	9	1	96	8	46
31	3,1	2,5	64	142	11	97	25	94
32	2,4	2,2	65	11	15	98	120	45
33	44	35	66	8	1	99	165	39
100	76	15	114	44	274	128	2,4	5,0
101	36	11	115	381	93	129	2,2	0,6
102	9	8	116	883	327	130	5,7	0,9
103	18	7	117	4	1,4	131	20	0,5
104	41	1,5	118	4	2	132	8,3	0,5
105	1,5	0,5	119	5	6	133	0,7	0,2
106	1	0,5	120	3	1,3	134	979	4
107	2,4	0,7	121	2,2	2,5	135	0,8	0,2
108	9,1	6	122	8	2,3	136	2,9	0,2
109	2,7	3,5	123	12	5	137	1,7	1,3
110	10	30	124	7,5	2,8	138	2,4	1,3
111	4	6	125	10	1	139	0,8	1,1
112	15	0,8	126	5,4	0,9	140	1,1	0,3
113	6	17	127	3,4	2,3			
Lapatinib	80	40	Ej. 1*	39	293	Iressa	28	206

Ej.1\* es un compuesto preparado en el Ejemplo 1 de la publicación de patente internacional WO 2005/012290:

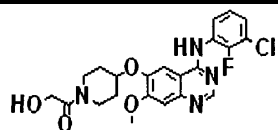


Tabla 7

IC <sub>50</sub> (nM)										
Ejemplo	EGFR	T790M	H1975	SW-620		Ejemplo	EGFR	T790M	H1975	SW-620
1	3	1,3	80	> 5.000		57	-	-	16	> 5.000
7	10	8	55	> 5.000		58	-	16,2	-	> 5.000
8	7	1,3	37	> 5.000		71	2,7	24	70	-
10	5	10	-	> 5.000		73	-	3	27	> 5.000
11	12	27	167	-		104	-	2	11	> 5.000
15	9	54	413	-		105	-	4	8	> 5.000
16	8	47	-	> 5.000		117	0,7	3	47	> 5.000
17	0,7	0,8	1,5	> 5.000		120	1,4	0,7	5,2	> 5.000
19	1,1	1,9	1,3	> 5.000		126	-	1,8	39	> 5.000
22	6	15	156	-		127	-	3,8	11	> 5.000
23	6	4	9	> 5.000		128	-	1,4	5,0	> 5.000
24	6	4,5	5	> 5.000		129	-	3,0	50,4	-
25	-	1,3	10	> 5.000		130	-	6,6	30	> 5.000
26	1,6	3,3	17,7	> 5.000		133	4,4	1,7	5,4	> 5.000
31	-	-	50	-		135	4,1	0,7	5,2	> 5.000
32	-	-	19	-		136	-	0,9	2,6	> 5.000
34	6	5	22	> 5.000		139	-	-	1,1	> 5.000
36	1,3	4,4	2,7	> 5.000		Iressa	639	> 50,00	> 5.000	> 5.000
39	-	7,6	48	-		Lapatinib	21	> 5.000	1.894	> 5.000
41	-	9,3	236	-		BIBW2992	13	-	84	2.641
42	-	7,1	96	-		Ej. 1*	204	-	> 1.000	-
43	4,2	7,2	30	> 5.000						

Tabla 8

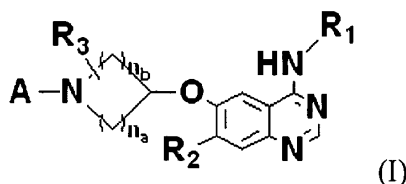
Ejemplo	Inhibición de la fosforilación del EGFR en la línea celular A431 (%)									
	0 h		8 h		24 h		48 h		72 h	
	Media	Var.	Media	Var.	Media	Var.	Media	Var.	Media	Var.
1	71	5,4	71	8,0	73	2,2	42	20,5	-	-
17	87	8,6	88	1,0	62	21,5	31	39,7	0	0,3
19	81	7,0	86	7,9	80	15,4	34	14,7	0	0,5
36	90	0,3	89	4,1	81	4,4	41	48,3	44	7,7

- 5 Como se muestra en la Tabla 6, cada compuesto inventivo mostraba, a una baja concentración del mismo, una excelente actividad anticancerosa inhibiendo eficazmente el crecimiento de A431 y SK-Br3 que tienen EGFR y Erb-B2, respectivamente, sobreexpresados. También mostrados en la Tabla 7, cada uno de los compuestos inventivos inhibían eficazmente la actividad de la quinasa mutante T790M del EGFR y el crecimiento de su línea celular de expresión, H1975, en comparación con los inhibidores del EGFR convencionales, es decir, Iressa, Lapatinib, BIBW2992, y Ej1\* que es un compuesto preparado en el Ejemplo 1 de la publicación de patente internacional WO 2005/012290. En particular, los compuestos inventivos que tienen sustituyente A mostraron una actividad de la
- 10 inhibición de H 1975 mucho mejor que Ej1\*. Mientras, ninguno de los compuestos inventivos inhibía el crecimiento de SW-620 que contiene EGFR o Erb-B2 no sobreexpresados. Los resultados de la Tabla 8 sugieren que tales efectos resultan de los mecanismos de inhibición irreversibles de los compuestos inventivos que muestran gran inhibición de la fosforilación del EGFR de más de un 50 % durante 24 h o más, en comparación con la del inhibidor del EGFR reversible convencional, Tarceva.
- 15 Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden inhibir de forma eficaz el crecimiento de células cancerosas específicas inducido por la sobreexpresión del EGFR, Erb-B2 o la mutación del EGFR.

Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, debe comprenderse que a la invención pueden hacerse varias modificaciones y cambios por los expertos en la técnica que también caen dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

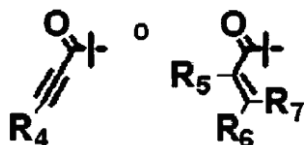
## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de amida de fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:



en donde,

5 A es



siendo R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, *N*-alquilo C<sub>1-6</sub> o *N*-hidroxi-amido o *C*-alquilo C<sub>1-6</sub> inverso amido (-NHCOC<sub>1-6</sub>), hidroxicarbonilo (-COOH), alquilo C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo (-COOC<sub>1-6</sub>), alquilo C<sub>1-6</sub>, o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con un hidroxilo, dialquil C<sub>1-6</sub>-amina o grupo heterocíclico;

10 R<sub>1</sub> es un arilo sustituido con uno a cinco X, grupo heterocíclico sustituido con uno a cinco X o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con arilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1-6</sub> o grupo heterocíclico;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, -COOH, alquilo C<sub>1-6</sub>-oxicarbonilo, o amido *N*-no sustituido o *N*-sustituido con Y;

n<sub>a</sub> y n<sub>b</sub> son cada uno un número entero que varía de 2 a 6; en los que:

15 X es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, (mono-, di-, o tri-halógeno)metilo, mercapto, alquilo C<sub>1-6</sub>-tio, acrilamido, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, arilo, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, o alquilo C<sub>1-6</sub> o alcoxi C<sub>1-6</sub> sustituido con Z, con la condición de que cuando el número de X es dos o más, los grupos X pueden fusionarse para formar una estructura de anillo;

20 Y es hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con Z, conteniendo el alquilo C<sub>1-6</sub> uno a cuatro de los restos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO y SO<sub>2</sub>; y

25 Z es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo o heterocíclico, siendo dicho grupo arilo un grupo aromático monocíclico o bicíclico C<sub>5-12</sub>, siendo dicho grupo heterocíclico un grupo aromático o no aromático monocíclico o bicíclico de C<sub>5-12</sub> que contiene uno a cuatro de los restos seleccionados del grupo que consiste en N, O, S, SO, y SO<sub>2</sub> y siendo dichos grupos arilo y heterocíclico no sustituidos, o sustituidos con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, monoalquil C<sub>1-6</sub>-amino y dialquil C<sub>1-6</sub>-amino; y

en donde el término alquilo se refiere a radicales hidrocarbonados monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es 3-cloro-4-fluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-2,4-difluorofenilo, 3,4-dicloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-3-cloro-2-fluorofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, (R)-1-feniletilo, 3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilo, 3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilo, 1-(3-fluorobencil)1*H*-5-indazol, 3-etilfenilo, 4-cloro-2,5-dimetoxifenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 4-isopropilfenilo, 3-metilfenilo, 3-bromofenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 4-feniloxifenilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, 4-hidroxi-3,5-diclorofenilo, 3-hidroxi-4-clorofenilo, 4-hidroxi-2-clorofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-cloro-2-metoxifenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 4-bromo-3-clorofenilo, 4-bromo-3-fluorofenilo, 3-cloro-2-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-ciano-4-clorofenilo, 3-metilfenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilmetilo, 3-vinilfenilo, 3-nitrofenilo, 3-acrilamidofenilo, 3-mercaptofenilo, 3-clorometilfenilo, 4-hidroxi-3-clorofenilo o 4-hidroxi-3-fluorofenilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, 3-morfolinopropiloxi o metoxietoxi;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, metiloxicarbonilo, carboxilo, amido, *N*-metilamido, *N*-etilamido, *N*-propilamido, *N*-isopropilamido, *N*-hidroxiamido, *N*-2-hidroxietilamido, *N*-3-hidroxiopropilamido, *N*-2-metoxietilamido, *N*-2-metiltoetilamido, *N*-2-metilsulfonietilamido, *N*-2-*N,N'*-dietilaminoetilamido, o *N*-2-morfolinoetilamido;

5 siendo R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, cada uno independientemente, hidrógeno, metilo, 4-metilpiperazinilmetilo, 4-metilpiperazinietilo, *N,N*-dimetilaminometilo, *N,N*-dietilaminometilo, morfolinometilo, pirrolidin-1-ilmetilo, piperidin-1-ilmetilo, hidroximetilo, *N*-metilcarboxamido, acetamido, *N*-hidroxiamido, éster metílico, cloro o carboxilo; y

siendo n<sub>a</sub> y n<sub>b</sub>, cada uno de forma independiente, un número entero que varía de 2 a 6;

3. Un derivado de amida que es seleccionado del grupo que consiste en:

- 1) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
- 10 2) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 3) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona;
- 4) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-5-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-in-1-ona;
- 15 5) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-in-1-ona;
- 6) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 7) 1-((3*S*)-3-(4-(4-bromo-3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 8) 1-((3*S*)-3-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 9) 1-((3*S*)-3-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 20 10) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 11) 1-((3*S*)-3-(7-metoxi-4-((1*R*)-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 12) 1-((3*S*)-3-(4-(1-(3-fluorobencil)-1*H*-indazol-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 13) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 14) 1-((3*R*)-3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 25 15) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 16) 1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 17) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 18) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 19) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 30 20) 1-((3*R*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 21) *N*-(2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)acrilamida;
- 22) 1-(3-(7-metoxi-4-((1*R*)-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 23) 1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 24) 1-(3-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 35 25) 1-(3-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 26) 1-(3-(4-(3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 27) 3-(6-(1-acriloilazetidín-3-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)benzonnitrilo;
- 28) (*E*)-4-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-*N*-metil-4-oxobut-2-enamida;
- 40 29) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona;

- 30) 4-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (Z)-metilo;
- 31) *N*-(3-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-2-il)acetamida;
- 32) (Z)-3-cloro-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 5 33) (E)-3-cloro-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 34) 1-(4-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 35) 1-(4-(7-metoxi-4-((1*R*)-1-feniletilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 36) 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 37) 1-(4-(4-(3-etinilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 10 38) 1-(4-(4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 39) 1-(4-(4-(4-bromo-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 40) 1-(4-(4-(4-isopropilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 41) 1-(4-(4-(*m*-toluidin)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 42) 1-(4-(4-(3-bromofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 15 43) 1-(4-(4-(3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 44) 1-(4-(4-(3,4-diclorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 45) 1-(4-(7-metoxi-4-(2,3,4-trifluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 46) 1-(4-(4-(4-fluoro-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 47) 1-(4-(4-(3,4-dimetilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 20 48) 1-(4-(7-metoxi-4-(4-fenoxifenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 49) 1-(4-(4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 50) 1-(4-(4-(3,5-dicloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 51) 1-(4-(4-(4-cloro-3-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 52) 1-(4-(4-(2-cloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 25 53) 1-(4-(4-(4-cloro-2-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 54) 1-(4-(4-(3-cloro-4-(3-fluorobenciloxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 55) 1-(4-(4-(3-cloro-4-(piridin-2-ilmetoxi)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 56) 3-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)benzonitrilo;
- 57) 1-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 30 58) 1-(4-(7-metoxi-4-3-(trifluorometil)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 59) 1-(4-(4-(3-cloro-2-metoxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 60) 1-(4-(4-(4-cloro-3-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 61) 1-(4-(4-(4-bromo-3-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 62) 1-(4-(4-(4-bromo-3-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 35 63) 1-(4-(4-(3-cloro-2-metilfenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 64) 1-(4-(4-(3-(dimetilamino)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 65) 1-(4-(4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;

- 66) 5-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
- 67) 5-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolin-4-ilamino)-2-clorobenzonitrilo;
- 68) 1-(4-(7-metoxi-4-(3-(metiltio)fenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 69) 1-(4-(4-(2-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 5 70) 1-(4-(4-(4-clorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 71) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 72) 1-(4-(4-(3-clorobencilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 73) 1-(4-(7-metoxi-4-(3-vinilfenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 74) 1-(4-(7-metoxi-4-(3-nitrofenilamino)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 10 75) *N*-(3-(6-(1-acriloilpiperidin-4-iloxi)-7-quinazolin-4-ilamino)fenil)acrilamida;
- 76) 1-(4-(4-(3-mercaptofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 77) 1-(4-(4-(3-clorometil)fenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 78) 1-(4-(4-(3-cloro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 79) 1-(4-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 15 80) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona;
- 81) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-metilbut-2-en-1-ona;
- 82) (*E*)-4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-*N*-metil-4-oxobut-2-enamida;
- 83) (4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (*Z*)-metilo;
- 20 84) (4-(4-(3,4-dicloro-2-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (*Z*)-metilo;
- 85) Ácido (*Z*)-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico;
- 86) Ácido (*Z*)-4-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico;
- 87) Ácido (*E*)-4-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoico;
- 25 88) (*E*)-4-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-*N*-hidroxi-4-oxobut-2-enamida;
- 89) (*Z*)-3-cloro-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 90) (*E*)-3-cloro-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 30 91) *N*-(3-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-3-oxoprop-1-en-2-il)acetamida;
- 92) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 93) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 35 94) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona;
- 95) (*E*)-1-(3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona;
- 40 96) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 97) (*E*)-1-((3*S*)-3-(4-(3-cloro-2,4-fluorofenilamino)quinazolin-6-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;

- 98) (*E*)-1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 99) (*E*)-1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 5 100) (*E*)-1-(4-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 101) (*E*)-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 10 102) (*E*)-1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 103) (*E*)-*N*-2-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)etil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida;
- 104) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona;
- 15 105) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-((morfolinometil)prop-2-en-1-ona);
- 106) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)prop-2-en-1-ona;
- 107) 1-(3-(4-(3-cloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona;
- 20 108) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-2-(piperidin-1-ilmetil)prop-2-en-1-ona;
- 109) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona;
- 25 110) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(morfolinometil)prop-2-en-1-ona;
- 111) 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-((dimetilamino)metil)prop-2-en-1-ona;
- 112) (*Z*)-1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 30 113) (*Z*)-1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)but-2-en-1-ona;
- 114) 1-(4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)-2-(hidroximetil)prop-2-en-1-ona;
- 115) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-hidroxiquinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 35 116) 1-(3-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-iloxi)azetidín-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 117) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(2-metoxietoxi)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 118) 1-(4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-6-iloxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona;
- 40 119) 1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxilato de (2*S*,4*S*)-metilo;
- 120) (2*S*,4*S*)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida;
- 121) (2*S*,4*S*)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-*N*-metilpiperidin-2-carboxamida;
- 45 122) (2*S*,4*S*)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-*N*-etilpiperidin-2-carboxamida;



- 123) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-propilpiperidin-2-carboxamida;
- 124) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-isopropilpiperidin-2-carboxamida;
- 5 125) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-hidroxipiperidin-2-carboxamida;
- 126) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-hidroxietil)piperidin-2-carboxamida;
- 10 127) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-metoxietil)piperidin-2-carboxamida;
- 128) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metiltio)etil)piperidin-2-carboxamida;
- 129) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-2-carboxamida;
- 15 130) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-2-carboxamida;
- 131) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(3-hidroxipropil)piperidin-2-carboxamida;
- 20 132) (2S,4S)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-morfolinoetil)piperidin-2-carboxamida;
- 133) (2R,4R)-metil-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida;
- 134) Ácido (2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxílico;
- 25 135) (2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida;
- 136) (2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-metilpiperidin-2-carboxamida;
- 137) (2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-hidroxipiperidin-2-carboxamida;
- 30 138) (2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(3-cloro-2,4-difluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)-N-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-2-carboxamida;
- 139) (2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(3,4-dicloro-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida; y
- 140) (2R,4R)-1-acriloil-4-(4-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-metoxiquinazolin-6-iloxi)piperidin-2-carboxamida.

35 4. Una composición farmacéutica para uso en la inhibición del crecimiento de las células cancerosas que comprenden el derivado de amida o su sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o 3 como ingrediente activo.

40 5. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 4, que se administra en combinación con otro agente anticáncer seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de transducción de la señal celular, inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la reacción biológica, agentes antihormonales, y antiandrógenos.

6. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 4, en donde el crecimiento de las células cancerosas está inducido por la sobreexpresión del EGFR, del Erb-B2 o de la mutación del EGFR.